

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 28	№ 1	Volume 28
--------	-----	-----------

2025

«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, Ю. Э. Доброхотова, 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, Ю. Л. Криворутченко,
А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский,
А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, А. Н. Сулима, 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 базе РИНЦ
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 № 2 от 27.02.2025 г.)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

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

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

© ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Анисимов А. А., Доброквашин С. В., Анисимов А. Ю.**
АНАЛИЗ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ КАК ЭЛЕМЕНТ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОКАЗАНИЯ
НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ6
- Anisimov A. A., Dobrokvashin S. V., Anisimov A. Yu.**
ANALYSIS OF ADVERSE OUTCOMES AS AN ELEMENT OF IMPROVING THE RESULTS OF EMERGENCY
SURGICAL CARE6
- Захарьян Е. А., Руденко М. А., Радковская М. С., Радковский В. А.**
ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РОЛИ КОМПЛЕКСА
БИОМАРКЕРОВ В ТЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У
ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА14
- Zakharyan E. A., Rudenko M. A., Radkovskaya M. S., Radkovsky V. A.**
THE USE OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS TO STUDY THE ROLE OF A COMPLEX OF
BIOMARKERS DURING THE ATHEROSCLEROTIC PROCESS OF CORONARY ARTERIES IN
PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE14
- Лукьянов Н. С., Лукьянов С. В., Сапронова Н. Г., Бликян К. М., Косовцев Е. В.,
Дибирова А. Д.**
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕЛЕКТИВНОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ ЩИТОВИДНЫХ АРТЕРИЙ У
ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА ПЕРЕД ТИРЕОИДЭКТОМИЕЙ25
- Lukyanov N. S., Lukyanov S. V., Sapronova N. G., Blikyan K. M., Kosovtsev E. V.,
Dibirova A. D.**
EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SELECTIVE THYROID ARTERY EMBOLIZATION IN
PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE BEFORE THYROIDECTOMY25
- Мирович Е. Д., Мирович Е. Е., Егорова М. А., Петренко С. А.**
КРИТЕРИИ ВЫБОРА МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ПРОЛАПСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ32
- Mirovich E. D., Mirovich E. E., Egorova M. A., Petrenko S. A.**
CRITERIA FOR CHOOSING METHODS OF CORRECTION OF GENITAL PROLAPSE USING SYNTHETIC
MATERIALS32

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

- Атаманов В. М.**
ВАРИАНТ ТЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА ВТОРОГО ТИПА38
- Atamanov V. M.**
A VARIANT OF THE COURSE OF AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME OF SECOND TYPE38
- Макаров И. В., Лопухов Е. С., Макарова Е. Д., Титенко В. И., Лунина А. В.,
Сорокина В. В.**
СИНДРОМ ТАКОЦУБО КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ВИДЕОАССИСТИРОВАННОЙ
ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ43

Makarov I. V., Lopuhov E. S., Makarova E. D., Titenko V. I., Lunina A. V., Sorokina V. V.

TAKOTSUBO SYNDROME AS A RARE COMPLICATION OF VIDEO-ASSISTED PARATHYROIDECTOMY. A CLINICAL CASE43

Саркисян О. Г., Сурков А. Н., Бабич И. И., Пархомина Н. А., Захарьян Е. А., Лосева Т. Д., Черепанова А. А., Батыщева О. Е., Вавилова Н. С., Гончаров Е. Ю., Лозовая П. К., Гумер Р. Б., Сергиенко Т. О., Гончарук Л. Н., Щербакова И. Ю., Фокин Е. В., Попов И. В.

ЛЕЧЕНИЕ ОБШИРНОЙ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩЕЙ РАНЫ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА И СТОПЫ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ51

Sarkisyan O. G., Surkov A. N., Babich I. I., Parkhomina N. A., Zacharian E. A., Loseva T. D., Cherepanova A. A., Batyshcheva O. E., Vavilova N. S., Goncharov E. Yu., Lozovaya P. K., Gumer R. B., Sergienko T. O., Goncharuk L. N., Shcherbakova I. Yu., Fokin E. V., Popov I. V.

CARE OF AN EXTENSIVE LONG-TERM NON-HEALING WOUND OF THE ANKLE JOINT AND FOOT WITHOUT SYSTEMIC ANTIBIOTICS51

Стяжкина С. Н., Яковлев А. А., Аюбов Р. К., Тахиров Ш. У.

СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОЗА МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ).....57

Styazhkina S. N., Yakovlev A. A., Ayubov R. K., Takhirov Sh. U.

THE DIFFICULTY OF DIAGNOSIS OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL (CLINICAL CASE).....57

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

Слободян Е. И.

К 235-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ОСНОВОПОЛОЖНИКА СОВРЕМЕННОЙ НЕФРОЛОГИИ РИЧАРДА БРАЙТА.....62

Slobodian E. I.

TO THE 235TH ANNIVERSARY OF THE FOUNDER OF MODERN NEPHROLOGY RICHARD BRIGHT62

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Кармирян А. А., Бобрик Ю. В., Бобрик Д. Ю.

ПАТОГЕНИТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ: РОЛЬ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА И ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА70

Karmiryan A. A., Bobrik Yu. V., Bobrik D. Yu.

PATHOGENITIC ASPECTS OF CHRONIC MIGRAINE: ROLE OF OXIDANT STRESS AND CYTOKINE IMBALANCE70

Сулима А. Н., Гажва С. И., Жадько С. И., Кучер В. А., Кашин Ю. А.

СВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ79

Sulima A. N., Gazhva S. I., Zhadko S. I., Kucher V. A., Kashin Yu. A.

THE ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTAL DISEASES AND MISCARRIAGE: A REVIEW OF MODERN STUDIES79

Штыгашева О. В., Агеева Е. С., Козина А. В.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА ПРИ НАРУШЕНИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА88

Shtygasheva O. V., Ageeva E. S., Kozina A.V.SPECIFIC PREDICTORS OF METABOLIC MYOCARDIAL ISCHEMIA IN CARBOHYDRATE METABOLISM
DISORDERS.....88**Шустова М. С., Крутиков С. Н., Федосеева В. М., Крутиков Е. С.**

УРЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ.....97

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

UREMIC ENCEPHALOPATHY: MAIN FACTORS CONTRIBUTING TO ITS OCCURRENCE.....97

ЮБИЛЕЙ**ANNIVERSARY****СТЕПАНОВ ВЛАДИМИР ГРИГОРЬЕВИЧ**

(К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)106

АНАЛИЗ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ КАК ЭЛЕМЕНТ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Анисимов А. А.^{1,2}, Доброквашин С. В.², Анисимов А. Ю.¹

¹Кафедра неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, ул. Кремлевская, 18, Казань, Россия

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, ул. Бутлерова, 49, Казань, Россия

Для корреспонденции: Анисимов Андрей Юрьевич, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Центра медицины и фармации Высшей школы медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru

For correspondence: Andrey Y. Anisimov, MD, Professor, Head of the Department of Emergency Medicine and Simulation Medicine of the Centre for Medicine and Pharmacy of the Higher School of Medicine of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru

Information about authors:

Anisimov A. A., <https://orcid.org/0000-0003-0863-7762>

Dobrokvashin S.V., <https://orcid.org/0000-0002-9817-9816>

Anisimov A. Y., <https://orcid.org/0000-0003-4156-434X>

РЕЗЮМЕ

Цель: совершенствование системы повышения качества и безопасности хирургической помощи за счет анализа неблагоприятных исходов и внедрения междисциплинарных образовательных технологий при подготовке врачей-хирургов. Материал и методы. Авторами исследованы 625 медицинских карт больных, скончавшихся в хирургических стационарах на предмет соответствия оказанной неотложной хирургической помощи актуальным нормативным требованиям. Авторы разработали и внедрили образовательный метод дополнительной подготовки специалистов хирургического профиля на основе игрофицированных судебно-медицинских разборов уголовных «врачебных» дел из открытой судебной практики. На первом этапе игры задача слушателей – погрузиться в смоделированный уголовный процесс, собрать детали произошедшего, проанализировать оказанную пациенту помощь, возможные дефекты диагностики и лечения, а также обосновать, исходя из реалий отечественного здравоохранения, правильность (неправильность) тактики хирургической помощи. На втором этапе происходит открытая дискуссия при участии различных специалистов по конкретному уголовному делу: практикующих врачей-хирургов, судебно-медицинских экспертов, сотрудников профильных кафедр, экспертов министерства здравоохранения и территориального фонда обязательного медицинского страхования, юристов. Авторами проиллюстрирован подобный междисциплинарный разбор клинического случая оказания неотложной хирургической помощи пострадавшему с проникающими колото-резаными ранениями брюшной полости. Выводы. За период с 2018 по 2022 годы отмечается сокращение числа предотвратимых, условно предотвратимых летальных исходов и дефектов оказания неотложной хирургической помощи, что может быть связано с комплексным изучением неблагоприятных исходов. По мнению авторов, анализ неблагоприятных исходов можно использовать в качестве одного из инструментов по улучшению результатов оказания хирургической помощи. Использование предложенного авторами инновационного образовательного метода дополнительной подготовки хирургов может оказать действенную помощь в комплексе мероприятий по снижению смертности от управляемых причин по профилю «Хирургия».

Ключевые слова: неотложная хирургическая помощь, острые заболевания органов брюшной полости, экспертная оценка, дефект оказания.

ANALYSIS OF ADVERSE OUTCOMES AS AN ELEMENT OF IMPROVING THE RESULTS OF EMERGENCY SURGICAL CARE

Anisimov A. A.^{1,2}, Dobrokvashin S. V.², Anisimov A. Yu.¹

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

SUMMARY

Objective: to improve the system of increasing the quality and safety of surgical care by analyzing adverse outcomes and introducing interdisciplinary educational technologies in the training of surgeons. Material and methods. The authors examined 625 medical records of patients who died in surgical hospitals for compliance of the emergency surgical care with current regulatory requirements. The authors developed and implemented an educational method of additional training of surgical specialists based on gamified forensic medical analyses of criminal «medical» cases from open judicial practice. At the first stage of the game, the task of the students is to immerse themselves in a simulated criminal process, collect details of the incident, analyze the care provided to the patient, possible diagnostic and treatment defects, and also justify, based on the realities of domestic healthcare, the correctness (incorrectness) of the surgical care. At the second stage, an open discussion takes

place with the participation of various specialists in a specific criminal case: practicing surgeons, forensic experts, employees of specialized departments, experts from the Ministry of Health and the territorial fund for medical insurance, lawyers. The authors illustrated a similar interdisciplinary analysis of a clinical case of providing emergency surgical care to a victim with penetrating stab wounds to the abdominal cavity. Conclusions. Over the period from 2018 to 2022, there was a decrease in the number of preventable, conditionally preventable deaths and defects in the provision of emergency surgical care, which may be associated with a comprehensive study of adverse outcomes. According to authors' opinion, the analysis of adverse outcomes can be used as one of the tools to improve the results of surgical care. The use of the innovative educational method of additional training of surgeons proposed by the authors can provide effective assistance in a set of measures to reduce mortality from manageable causes in the «Surgery» profile.

Key words: emergency surgical care, acute diseases of abdominal organs, expert assessment, defect in provision.

Одной из характерных особенностей «острого живота» является риск экстренных оперативных вмешательств с высокой вероятностью тяжелых осложнений и летальных исходов [1; 2]. Именно поэтому контроль за обеспечением качественной и безопасной неотложной хирургической помощи является приоритетной задачей здравоохранения [3-7]. В этой связи улучшение результатов неотложной хирургической помощи за счет изучения причин, механизмов развития, распространенности и предотвращения ее ненадлежащего оказания путем экспертной оценки случаев неблагоприятных исходов и совершенствования медико-правовой подготовки хирургов составляет актуальную задачу отечественной хирургической науки и практики [8].

Цель: совершенствование системы повышения качества и безопасности хирургической помощи за счет экспертного анализа неблагоприятных исходов и внедрения междисциплинарных образовательных технологий при подготовке врачей-хирургов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Авторами исследованы 625 медицинских карт больных, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях медицинских организаций Республики Татарстан и скончавшихся в них в 2018, 2020 и 2022 годах, на предмет соответствия оказанной неотложной хирургической помощи актуальным нормативным требованиям (порядкам, стандартам, клиническим рекомендациям). В случае несоответствия такой факт отмечался как «дефект». Все карты были отобраны методом случайной выборки. Поскольку данные представляют собой частотные распределения (количество дефектов оказания медицинской помощи, случаев предотвратимой, условно предотвратимой и непредотвратимой смерти в разные годы), для статистического анализа использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Достоверность изменений признавали при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Исследование одобрено на заседании этического комитета Казанского ГМУ (протокол № 6 от 22.06.2021 и протокол № 6 от 18.06.2024).

Авторы разработали и внедрили образовательный метод дополнительной подготовки специалистов хирургического профиля на основе игрофицированных судебно-медицинских разборов уголовных «врачебных» дел из открытой судебной практики. В основу была заложена методика игрофикации – применения игровых технологий в неигровом контексте. За неигровой контекст были взяты реальные уголовные «хирургические» дела, которые из этических соображений предварительно были анонимизированы и адаптированы с акцентом на основные клинические и юридические аспекты. На первом этапе игры задача слушателей - погрузиться в смоделированный уголовный процесс, собрать все детали произошедшего, проанализировать оказанную пациенту помощь, возможные дефекты диагностики и лечения, а также обосновать, исходя из реалий отечественного здравоохранения, правильность (неправильность) тактики хирургической помощи. На втором этапе происходит открытая дискуссия при участии различных специалистов по конкретному уголовному делу: практикующих врачей-хирургов, судебно-медицинских экспертов, сотрудников профильных кафедр, экспертов министерства здравоохранения и территориального фонда обязательного медицинского страхования, представителей Следственного комитета, юристов и адвокатов.

Авторами проиллюстрирован подобный междисциплинарный разбор клинического случая оказания неотложной хирургической помощи пострадавшему с проникающими колото-резаными ранениями брюшной полости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В Республике Татарстан с численностью населения 3 902 888 человек, в том числе взрослых – 3 052 058 человек, в общей структуре экстренной хирургической патологии преобладают болезни

с острыми заболеваниями органов брюшной полости. Летальный исход наступил в 625 случаях.

Расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов не было отмечено ни в одном протоколе вскрытия. Из 625 учтенных случаев 594 (95,0%) были разобраны в медицинских организациях на заседаниях врачебных комиссий или комиссий по изучению летальных исходов. При этом, в 425 (68,0%) случаях в заключениях комиссий были выявлены существенные дефекты: комиссия переносила клинический диагноз в заключение без принципиального анализа качества оказанной хирургической помощи – в 377 (60,3%) случаях, вместо заключений представляли рецензии заведующего отделением – 48 (7,7%), что позволяет предположить недостаточный контроль за оказываемой хирургической помощью и снижение объективности при её ретроспективной оценке, в частности, в случае возникновения неблагоприятного исхода.

Подобный разбор при участии экспертов из числа хирургов, судебно-медицинских экспертов, следователей и адвокатов, во-первых, позволяет слушателям изучить клинические случаи неблагоприятных исходов, которые, как правило, не выносятся на широкое обсуждение в медицинских организациях, а во-вторых, на практике увидеть юридические последствия, связанные с нарушением актуальных регламентов оказания хирургической помощи.

Для качественной оценки эффективности образовательного метода на основе игрофикации по итогам 13 мероприятий среди 404 слушателей нами был проведен добровольный анонимный социологический опрос.

Среди опрошенных 382 участника (93,6%) считают такой формат полезным для предотвращения дефектов оказания хирургической помощи в будущем (рис. 1).

Все 404 участника (100%) узнали для себя что-то новое с юридической точки зрения, 361 (89,4%) – с клинической (рис. 2, 3).

Одним из практических результатов проведенной работы мы считаем возможный вклад в положительную динамику показателя предотвратимости летальных исходов (табл. 1) и дефектов оказания неотложной медицинской помощи (табл. 2).

Как следует из анализа результатов, представленных в таблице 1, за период с 2018 по 2022 годы, число условно предотвратимых летальных исходов сократилось с 78,3% в 2018 году и 81,0% в 2020 году ($p=0,9$) до 77,4% в 2022 году ($p=0,9$). Одновременно с этим, выявлены статистически значимые различия в категории предотвратимых летальных исходов, которые сократились с 5,0% в 2018 году до 1,5% в 2020 году ($p=0,02$) и 1,0% в 2022 году ($p=0,02$).

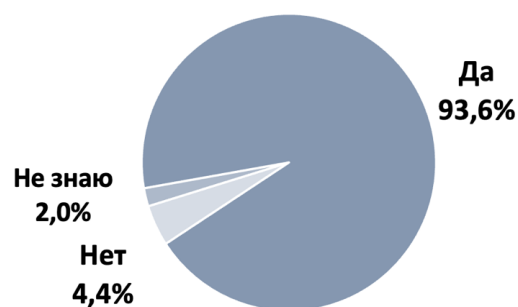


Рис. 1. Считаете ли Вы такой формат клинко-правовых разборов полезным для профилактики дефектов оказания хирургической помощи? (N = 404 чел.)

Fig. 1. Do you think this format of clinical and legal discussions useful for preventing defects in the surgical care? (N = 404)



Рис. 2. Узнали ли Вы для себя что-нибудь полезное с юридической точки зрения? (N = 404 чел.)

Fig. 2. Did you learn anything useful from a legal point of view? (N = 404)

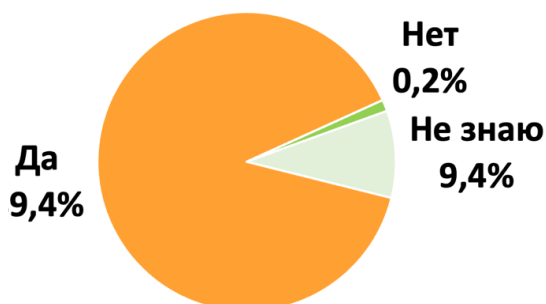


Рис. 3. Узнали ли Вы что-нибудь полезное с клинической точки зрения? (N = 404 чел.)

Fig. 3. Did you learn anything useful from a clinical point of view? (N = 404)

Таблица 1. Динамика показателя предотвратимости летальных исходов в экспертных случаях.
Table 1. The dynamics of the preventability rate of fatal outcomes in expert-reviewed cases.

Год	Число экспертных случаев	Смерть условно предотвратима		p-value	Смерть непредотвратима		p-value	Смерть предотвратима		p-value
		абс число	%		абс число	%		абс число	%	
2018	221	173	78,3%		37	16,7%		11	5,0%	
2020	200	162	81,0%	0,9	35	17,5%	0,9	3	1,5%	0,02
2022	204	158	77,4%	0,9	44	21,6%	0,9	2	1,0%	0,02

Таблица 2. Динамика количества дефектов оказания неотложной хирургической помощи в экспертных случаях.
Table 2. The dynamics of the number of emergency surgical care defects in expert-reviewed cases.

Год	Число экспертных случаев	Число дефектов оказания неотложной хирургической помощи		p-value
		абс число	%	
2018	221	34	15,4	-
2020	200	29	14,5	0,9
2022	204	15	7,3	0,05

Как следует из анализа результатов, представленных в таблице 2, статистически значимых различий в количестве дефектов оказания неотложной хирургической помощи между 2018, 2020 и 2022 годами не обнаружено, тем не менее, наблюдается явная тенденция к снижению дефектов с 15,4% в 2018 году до 14,5% в 2020 году ($p = 0,9$) и 7,3% (на уровне значимости $p=0,05$) в 2022 году, что может свидетельствовать об улучшении качества медицинской помощи. Считаем необходимым продолжить мониторинг показателей, так как снижение количества дефектов является положительным трендом и в будущем может стать статистически значимым.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный экспертный анализ неблагоприятных исходов оказания хирургической помощи диктует необходимость включения в систему повышения качества и безопасности хирургической помощи не только клинических и организационных мероприятий, но и современных образовательных технологий, направленных на демонстрацию влияния дефектов оказания хирургической помощи на неблагоприятные исходы с целью дальнейшей их профилактики. Так, в комплексе мероприятий, направленных на улучшение качества оказания хирургической помощи, нами в период с 2018 по 2022 годы, был разработан и использован образовательный метод дополнительной подготовки специалистов хирургического профиля на основе игрофикации [9]. В ходе проведенных 13 междисциплинарных судебно-меди-

цинских разборов при участии 404 слушателей из образовательных и медицинских организаций Республики Татарстан были разобраны недостатки в организации оказания медицинской помощи больным с экстренной хирургической патологией органов брюшной полости [10]. Кроме того, были установлены недостаточный внутренний контроль качества хирургической помощи, контроль за организацией диспансеризации хирургических групп взрослого населения, незнание врачами хирургии, в том числе заведующими отделениями хирургии, требований национальных клинических рекомендаций по оказанию неотложной хирургической помощи, а также алгоритма действий в случае возбуждения уголовного дела [11].

С нашей точки зрения, подобный образовательный формат позволяет слушателям, с одной стороны, проанализировать случаи реальных неблагоприятных исходов оказания хирургической помощи, совместно со старшими коллегами разобрать дефекты в диагностике и лечении пациентов и, вместе с тем, изучить актуальные порядки и клинические рекомендации для профилактики подобных неблагоприятных исходов в своей будущей практике. С другой стороны, метод игрофикации дает наглядную возможность погрузиться в непростую атмосферу уголовного процесса, осознать причины юридических конфликтов между врачом и пациентом, а также обсудить с судебно-экспертным и юридическим сообществом дискуссионные правовые вопросы.

Представляем клинический пример неблагоприятного исхода оказания неотложной хирургиче-

ческой помощи пострадавшему с проникающим колото-резаным ранением брюшной полости, который был использован в ходе одного из междисциплинарных судебно-медицинских разборов на основе игрофикации с участием врачей-хирургов медицинских организаций Республики Татарстан. За основу были взяты материалы уголовного дела из открытой судебной практики по обвинению врача в совершении преступления, предусмотренного ст. 293 УК РФ – халатность, то есть неисполнение или ненадлежащее исполнение должностным лицом своих обязанностей вследствие недобросовестного или небрежного отношения к службе либо обязанностей по должности, приведшего к наступлению смерти больного.

Пострадавший Б., 1989 года рождения (МКСБ № 0001). Доставлен бригадой скорой помощи в приемное отделение в 18:50 через 1 час после получения травмы. Предварительный диагноз скорой помощи: «Колото-резаная рана передней брюшной стенки, проникающая в брюшную полость. Эвентрация большого сальника. Внутреннее кровотечение. Алкогольное опьянение». Осмотрен дежурным хирургом Ш., в 18:55. Жалобы на наличие раны в области пупка, боли в области раны, общую слабость. Из анамнеза установлено, что около часа назад, в 17:50, во время бытовой ссоры, сам себя ударил кухонным ножом в живот. Общее состояние при поступлении расценено как тяжелое. Сознание ясное, возбужден, агрессивен. В выдыхаемом воздухе – запах алкоголя. Со слов пострадавшего, употреблял алкоголь в большом количестве. Кожные покровы бледные. Температура – 36,6°C. В легких дыхание везикулярное, хрипы отсутствуют. ЧДД – 24 в 1 минуту. Тоны сердца ясные. Пульс – 88 ударов в 1 мин. АД – 100/60 мм.рт.ст. Живот участвует в акте дыхания, симметричный, болезненный в окологрудиной области. Перистальтика отчетливая. Локальный статус: на передней брюшной стенке на 2,0 см ниже и правее пупка рана 3,0x2,0 см., с ровными краями и острыми углами. Кожные покровы вокруг раны не изменены. Рана умеренно зияет и незначительно кровоточит. Из раны на переднюю брюшную стенку выступает прядь большого сальника. На основании первичного осмотра дежурным хирургом Ш., был абсолютно правильно установлен предварительный клинический диагноз: Проникающая колото-резаная рана передней брюшной стенки с повреждением внутренних органов. Кровотечение. Алкогольное опьянение. Нетрудно догадаться, что этот диагноз был выставлен после обнаружения раны на передней брюшной стенке с признаками наружного кровотечения. Выявление абсолютного клинического признака – выходения через рану передней брюшной стенки внутреннего органа брюшной полости (эвентрации),

в данном случае фрагмента большого сальника, явно свидетельствовало о проникновении раны через переднюю брюшную стенку в свободную брюшную полость.

В соответствии с имеющимися клиническими протоколами для диагностики и лечения пострадавших с механическими травмами живота в Российской Федерации, при обнаружении у пациента явных признаков проникающего ранения брюшной полости (эвентрация большого сальника или петель тонкой кишки, истечение из раны кишечного содержимого, желчи или мочи), нестабильной гемодинамики и объективных признаков продолжающегося внутрибрюшного кровотечения пациента необходимо максимально быстро доставить в операционную для немедленного выполнения хирургического вмешательства – экстренной лапаротомии. Таким образом, выставленный в 18.50 дежурным хирургом Ш., в приемном отделении диагноз «Проникающая колото-резаная рана передней брюшной стенки с повреждением внутренних органов. Кровотечение. Алкогольное опьянение» требовал проведения по жизненным показаниям неотложного оперативного вмешательства в комплексе с противошоковой инфузионно-трансфузионной терапией.

Однако дежурный хирург Ш., в госпитализации и оказании неотложной хирургической помощи пострадавшему Б., отказал, мотивируя это отсутствием у последнего прописки в этом населенном пункте. Более того, он распорядился вызвать машину скорой помощи для перевозки пациента в другое медицинское учреждение, расположенное в 40 км от места событий в населенном пункте, в котором пострадавший Б., был прописан.

Между тем, согласно ч.1 ст.16 Федерального закона №326 (ФЗ-326) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» – «... 1. Застрахованные лица имеют право на: 1) бесплатное оказание им медицинской помощи медицинскими организациями при наступлении страхового случая: а) на всей территории Российской Федерации в объеме, установленном базовой программой обязательного медицинского страхования...». Согласно ч.2 ст.20 ФЗ-326, «... 2. Медицинские организации обязаны: 1) бесплатно оказывать застрахованным лицам медицинскую помощь в рамках программ обязательного медицинского страхования...». Согласно ч.2 ст.16 ФЗ-326, «... 2. Застрахованные лица обязаны: 1) предъявить полис обязательного медицинского страхования при обращении за медицинской помощью, за исключением случаев оказания экстренной медицинской помощи...» [12]. Согласно п. 2 ст. 11 ФЗ-323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» – «... 2. Медицинская помощь в экстренной форме оказыва-

ется медицинской организацией и медицинским работником гражданину безотлагательно и бесплатно. Отказ в ее оказании не допускается» [13].

В нарушение всех вышеперечисленных норм в течение полутора часов пострадавший Б., находился в приемном отделении без оказания ему какой-либо медицинской помощи. За это время состояние пациента начало прогрессивно ухудшаться. Сознание спутанное. Кожные покровы бледные. Частота дыхания – 14 дыхательных движений в 1 минуту. Частота сердечных сокращений – 60 ударов в 1 минуту. Артериальное давление – 60/30 мм рт столба. Пациента осмотрел заместитель главного врача по медицинской части, который принял решение срочно госпитализировать пострадавшего в хирургическое отделение и готовить к операции – ревизии органов брюшной полости. В больницу из дома был срочно вызван заведующий хирургическим отделением. В 20.35 пострадавший на операционном столе. В 20.50 заведующим хирургическим отделением начата операция. Широким срединным доступом открыта брюшная полость. В ней содержится около 1000 мл жидкой крови со сгустками. Забрюшинное пространство пропитано большим количеством крови – напряженная забрюшинная гематома. В области корня брыжейки тонкой кишки была обнаружена линейная рана размерами 1,5×0,5 см с активным поступлением из нее венозной крови. При ревизии органов забрюшинного пространства была обнаружена сквозная линейная рана нижней полой вены на 2,5 см выше разделения последней на подвздошные сосуды. Обе раны на стенке нижней полой вены ушиты. При дальнейшей ревизии органов брюшной полости на расстоянии 40 см от перехода двенадцатиперстной кишки в тощую (связки Трейтца) обнаружена сквозная рана тощей кишки размерами 1,5×0,5 см. Обе раны ушиты. Других повреждений в брюшной полости оперирующим хирургом не было обнаружено. В брюшную полость были установлены две дренажные трубки. Операционная рана послойно зашита. Сразу же по окончании операции, в 22.00, состояние пациента – крайне тяжелое. Находится в медикаментозном сне. Проводится искусственная аппаратная вентиляция легких. Частота сердечных сокращений – 110 ударов в 1 минуту. Артериальное давление – 60/49 мм рт столба.

Итак, с 18.45 до 20.35 из всего необходимого комплекса диагностических и лечебных мероприятий дежурным хирургом Ш., были назначены лишь общий и биохимический анализы крови и общий анализ мочи. В то же время не было проведено каких-либо противошоковых мероприятий, направленных на восполнение объема циркулирующей крови и стабилизацию гемодинамики.

Квалифицированная хирургическая помощь в виде предоперационной подготовки была начата лишь в 20.35 (через 1 час 55 минут после поступления пострадавшего в приемное отделение). Операция начата в 20.50 (через 2 часа 10 минут после поступления пострадавшего Б., в приемное отделение). Более того, квалифицированная хирургическая помощь была оказана вызванным из дома врачом. На тот момент он не являлся дежурным хирургом по больнице. Кроме того, в сопроводительном листе станции скорой помощи в графе «Диагноз приемного отделения» записано: «...больной направлен по месту медицинского обслуживания...».

В 06.00 у пациента произошла остановка сердечной деятельности. Вопреки применению реанимационных мероприятий, таких как искусственная аппаратная вентиляция легких, непрямой массаж сердца, семикратная электроимпульсная терапия (электрическая дефибрилляция) и введение лекарственных препаратов, в 06.30 было констатируемо наступление биологической смерти. Смерть Б., 1989 года рождения, наступила в результате слепого колото-резаного ранения передней брюшной стенки справа, проникающего в брюшную полость, со сквозным повреждением тощей кишки, брыжейки тонкой кишки и сквозным повреждением нижней полой вены, сопровождавшегося внутренним кровотечением, напряженной забрюшинной гематомой и осложнившегося массивной кровопотерей с развитием шока. Ограниченные объемы диагностических и лечебных процедур, а также отсутствие своевременного проведения оперативного вмешательства сыграли решающую роль в дальнейшем нарастании и необратимости нарушений гемодинамики (шока), в связи с массивной кровопотерей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За период с 2018 по 2022 годы в Республике Татарстан отмечается сокращение числа предотвратимых, условно предотвратимых летальных исходов и дефектов оказания неотложной хирургической помощи, что может быть связано с комплексным изучением неблагоприятных исходов.

По мнению авторов, анализ неблагоприятных исходов можно использовать в качестве одного из инструментов по улучшению результатов оказания хирургической помощи. Использование предложенного авторами инновационного образовательного метода дополнительной подготовки хирургов в виде игровых симуляций судебных медицинских разборов уголовных дел из открытой судебной практики может оказать действенную помощь в комплексе мероприятий по снижению смертности от управляемых причин по профилю «Хирургия».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В. С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости: Руководство для врачей / Под ред. акад. РАН и РАМН В. С. Савельева; ред.-составитель акад. РАМН А. И. Кириенко. – 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «МИА»; 2014.

2. Кубышкин В. А. Безопасная хирургия и клинические рекомендации. Хирургия. 2014;5:4-6.

3. Мурашко М. А. Качество медицинской помощи: пора меняться. Вестник Росздравнадзора. 2017;1:10-21.

4. Беньян А. С., Корымасов Е. А., Чертухина О. Б., Храновский Д. Г., Медведчиков-Ардия М. А. Хирургическая безопасность: эффективность, основанная на коллективном опыте, и проблемы внедрения (обзор литературы). Общественное здоровье. 2023;3(3):44-56. doi:10.21045/2782-1676-2023-3-3-44-56.

5. Храновский Д. Г., Беньян А. С., Корымасов Е. А., Чертухина О. Б., Медведчиков-Ардия М. А. Современная концепция и культура хирургической безопасности. Политравма. 2023;3:6-13. doi:10.24412/1819-1495-2023-3-6-13.

6. Отдельнов Л. А., Мухин А. С. Результаты анкетирования хирургов по общим вопросам и основам безопасности в электрохирургии. Эндоскопическая хирургия. 2023;29(2):39-45. doi:10.17116/endoskop20232902139.

7. Ревишвили А. Ш., Оловянный В. Е., Марков П. В., Гурмиков Б. Н., Кузнецов А. В. Потенциально предотвратимые причины летальности при остром калькулезном холецистите: популяционное исследование. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2024;(7):5-15. doi:10.17116/hirurgia20240715.

8. Шабунин А. В., Берсенева Е. А., Логвинов Ю. И., Горбунова Е. А. Проблемные аспекты в совершенствовании обучения медицинских кадров и их роль в хирургическом лечении. Виртуальные технологии в медицине. 2023;(2):99-102. doi:10.46594/2687-0037_2023_2_1628.

9. Спиридонов В. А., Анисимов А. А. Инновационная форма образовательной деятельности в виде клинико-правовых разборов неблагоприятных случаев оказания медицинской помощи на примере уголовных дел. Судебная медицина. 2021;7(2):120-126. doi:10.17816/fm330.

10. Анисимов А. А., Спиридонов В. А. Геймификация в процессе правовой подготовки специалистов медицинского профиля. Виртуальные технологии в медицине. 2023;(3):211-213. doi:10.46594/2687-0037_2023_3_1687.

11. Анисимов А. А., Иванов Р. В., Воронин М. В., Спиридонов В. А. Правовая подготовка хирургов Республики Татарстан на опыте участия в уголовном судопроизводстве по «врачебным» делам. Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2024;13(1):116-122. doi:10.23934/2223-9022-2024-13-1-116-122.

12. Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29.11.2010 N 326-ФЗ (последняя редакция). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_107289. (Дата обращения 05.02.2025).

13. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ (последняя редакция). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895. (Дата обращения 05.02.2025)

REFERENCES

1. Saveliy V. S. Manual of emergency surgery of abdominal cavity organs: Manual for doctors / Ed. by Acad. RAS and RAMS B. C. Savelyev; ed.-compiler Acad. A. I. Kirienko. – 2nd edition, revised and supplemented - Moscow: LLC «Publishing House «Medical Information Agency»; 2014. (In Russ.).

2. Kubyshev V. A. Safe surgery and clinical recommendations. Surgery. 2014;5:4-6. (In Russ.).

3. Murashko M. A. Quality of medical care: time to change. Vestnik Roszdravnadzora. 2017;1:10-21. (In Russ.).

4. Benyan A. S., Korymasov E. A., Chertukhina O. B., Khranovsky D. G., Medvedchikov-Ardiya M. A. Surgical safety: effectiveness based on collective intelligence and implementation challenges (review). Public Health. 2023;3(3):44-56. (In Russ.). doi:10.21045/2782-1676-2023-3-3-44-56.

5. Khranovsky D. G., Benyan A. S., Korymasov E. A., Chertukhina O. B., Medvedchikov-Ardiya M. A. Modern concept and culture of surgical safety. Polytrauma. 2023;(3):6-13. doi:10.24412/1819-1495-2023-3-6-13.

6. Otdelnov L. A., Mukhin A. S. The results of the survey of surgeons on general aspects and safety in electrosurgery. Endoscopic Surgery. 2023;29(2):39-45. (In Russ.). doi:10.17116/endoskop20232902139.

7. Revishvili A. Sh., Olovyanii V. E., Markov P. V., Gurmikov B. N., Kuznetsov A. V. Potentially preventable causes of mortality in acute calculous cholecystitis: a population-based study. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2024;(7):5-15. (In Russ.). doi:10.17116/hirurgia20240715.

8. Shabunin A. V., Berseneva E. A., Logvinov Yu. I., Gorbunova E. A. Problematic aspects in improving the training of medical personnel and their role in the surgical treatment of patients. Virtual Technologies in Medicine. 2023;(2):99-102. (In Russ.). doi:10.46594/2687-0037_2023_2_1628.

9. Spiridonov V. A., Anisimov A. A. Clinical and legal analyzes of adverse cases in medical care on criminal cases: an innovative educational activity. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2021;7(2):120–126. (In Russ.). doi:10.17816/fm330.
10. Anisimov A. A., Spiridonov V. A. Gamification in the Process of Legal Training of Medical Specialists. *Virtual Technologies in Medicine*. 2023;(3). doi:10.46594/2687-0037_2023_3_1687.
11. Anisimov A. A., Ivanov R. V., Voronin M. V., Spiridonov V. A. Legal Training of Surgeons of the Republic of Tatarstan Based on the Experience of Participation in Criminal Proceedings in “Medical” Cases. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2024;13(1):116-122. doi:10.23934/2223-9022-2024-13-1-116-122.
12. Federal Law «About obligatory medical insurance in Russian Federation» from 29.11.2010 N 326 (last edition) URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_107289. (Accessed February 5, 2025).
13. Federal Law «About fundamentals of health care in Russian Federation» from 21.11.2011 N 323 (last edition) URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895. (Accessed February 5, 2025).

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РОЛИ КОМПЛЕКСА БИОМАРКЕРОВ В ТЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Захарьян Е. А.¹, Руденко М. А.², Радковская М. С.¹, Радковский В. А.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

²Физико-технический институт ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295006, проспект академика Вернадского 4, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Радковская Марина Сергеевна, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: mari_feod@mail.ru

For correspondence: Marina S. Radkovskaya, 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: mari_feod@mail.ru

Information about authors:

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

Rudenko M. A., <https://orcid.org/0000-0002-8334-8453>

Radkovskaya M. S., <https://orcid.org/0000-0002-0053-7575>

Radkovsky V. A., <https://orcid.org/0000-0003-1205-8923>

РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смертности во всем мире. Перспективной является стратегия раннего выявления пациентов высокого риска атеросклероза коронарных артерий (АКА) с применением методов машинного обучения (МО) для разработки предиктивных моделей ИБС. Цель исследования: изучение связи сывороточных концентраций комплекса лабораторных маркеров с выраженностью атеросклеротического поражения у пациентов с ИБС с помощью разработки и оптимизации модели МО. Материал и методы. В исследование включены 220 пациентов с подтвержденной ИБС (по данным коронароангиографии с расчетом SYNTAX Score). Оценивались уровни следующих биомаркеров: СРБ, ФНО- α , ESM-1, sEng, Bcl2, Bax, p53, TRAIL, GDF-15, NRG1. Для прогнозирования выраженности АКА тестировались различные модели машинного обучения. Построение выполнялось с использованием программного обеспечения Statistica (Statsoft, Inc., США) с использованием модуля Automated Neural Networks. Результаты. Наилучшая точность прогнозирования продемонстрирована моделью многослойного персептрона (MLP) 12-5-3 (точность обучения - 98,71%, точность тестирования - 93,75 %, оценка валидации - 93,75 %). Анализ чувствительности показал, что наиболее значимыми предикторами выраженного и тяжелого атеросклероза являются GDF-15, p53, Bcl2/Bax и ESM-1. Обсуждение. Полученные результаты подтверждают эффективность MLP в диагностике АКА, позволяя учитывать нелинейные взаимодействия биомаркеров, что недоступно при использовании традиционных статистических методов. Использование в модели биомаркеров, характерных для ключевых аспектов патогенеза атеросклероза позволило достичь более высокой точности классификации, оценить значимость каждого из показателей в контексте точности прогноза. Заключение. Методы МО, в частности MLP, могут быть эффективным инструментом для прогнозирования выраженности АКА. Будущие исследования будут направлены на увеличение объема данных, тестирование модели на разнородных когортах пациентов и оптимизацию ее параметров.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий, биомаркеры, искусственные нейронные сети, машинное обучение, многослойный персептрон, прогнозирование риска, апоптоз, воспаление

THE USE OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS TO STUDY THE ROLE OF A COMPLEX OF BIOMARKERS DURING THE ATHEROSCLEROTIC PROCESS OF CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Zakharyan E. A.¹, Rudenko M. A.², Radkovskaya M. S.¹, Radkovsky V. A.¹

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

²Physics and Technology Institute of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Coronary heart disease (CHD) remains one of the leading causes of mortality worldwide. The strategy of early detection of patients with high risk of coronary artery atherosclerosis using machine learning (ML) methods to develop predictive models of CHD is a promising one. The aim of the study: to investigate the association of

serum concentrations of a complex of laboratory markers with the severity of atherosclerotic lesion in patients with CHD by developing and optimizing an ML model. Material and Methods. 220 patients with confirmed CHD (according to coronary angiography with SYNTAX Score calculation) were included in the study. The following biomarkers were evaluated: CRP, TNF- α , ESM-1, sEng, Bcl2, Bax, p53, TRAIL, GDF-15, NRG1. Model development was performed with Statistica software (Statsoft, Inc., USA) using the Automated Neural Networks module. Results. The best prediction accuracy was demonstrated by the multilayer perceptron (MLP) 12-5-3 model (training accuracy – 98.71%, testing accuracy – 93.75%, validation score – 93.75%). Sensitivity analysis showed that GDF-15, p53, Bcl2/Bax, and ESM-1 were the most significant predictors of significant and severe atherosclerosis. Discussion. The results confirm the efficacy of MLP in the diagnosis of coronary artery atherosclerosis, allowing us to take into account nonlinear biomarker interactions. The use of biomarkers specific to key aspects of atherosclerosis pathogenesis allowed us to achieve higher classification accuracy, to estimate the significance of each of the indicators in the context of prognostic accuracy. Conclusion. ML methods, in particular MLP, can be an effective tool for predicting coronary artery atherosclerosis severity. Future research will focus on increasing the amount of data, testing the model on heterogeneous patient cohorts.

Key words: coronary heart disease, coronary artery atherosclerosis, biomarkers, artificial neural networks, machine learning, multilayer perceptron, risk prediction, apoptosis, inflammation.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые продолжают оставаться основной причиной смертности во многих странах мира. Несмотря на текущие достижения в профилактике и лечении ССЗ, частота встречаемости этой патологии продолжает расти, в том числе у молодых людей и людей трудоспособного возраста [1; 2]. Постепенное развитие, отсутствие выраженной клинической симптоматики на начальных этапах заболевания значительно затрудняет раннюю диагностику, что ведет к более позднему началу терапии. Таким образом, раннее выявление пациентов с высоким риском атеросклероза является ключом к эффективному лечению и профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Достоверной методикой верификации атеросклероза коронарных артерий (АКА) является КТ-ангиография, которая позволяет определить наличие и степень стенозов коронарных артерий, число пораженных сосудов. Однако методика является инвазивной и сопряжена с периоперационными рисками, также ее использование ассоциировано со значительными материальными затратами и не всегда доступно на всех уровнях оказания медицинской помощи. В настоящее время, с развитием методов машинного обучения (МО), появилась возможность использовать клинические и лабораторные показатели для определения вероятности наличия заболевания на основе более совершенного анализа данных и учета не только линейных взаимосвязей признаков, что открывает новые возможности для ранней и неинвазивной диагностики [3].

Действительно, в последние годы наблюдается активное применение алгоритмов МО для создания предиктивных моделей ИБС. Одним из наиболее перспективных инструментов является использование искусственных нейронных сетей (ИНС), которые представляют собой систему параллельно работающих простых обрабатыва-

ющих элементов. Этот метод способен выявлять скрытые закономерности в больших объемах данных и эффективно анализировать сложные нелинейные взаимосвязи между переменными. В результате ИНС могут предоставлять более точные прогнозы, чем традиционные методы статистического анализа. Однако большинство существующих исследований ограничиваются применением лишь базовых алгоритмов или требуют значительных объемов данных для достижения высокой точности. Тем не менее, применение ИНС в медицине демонстрирует значительную результативность в задачах диагностики, прогнозирования и персонализации лечения [4-6].

В литературе описано применение различных методов машинного обучения, включая логистическую регрессию (Logistic Regression, LR), машины опорных векторов (Support Vector Machines, SVM), деревья решений (Decision Trees, DT), случайные леса (Random Forests, RF) и ИНС, в частности, многослойный перцептрон (Multilayer Perceptron, MLP) [7]. LR и SVM основаны на линейных или нелинейных разделительных поверхностях для классификации данных и, не смотря на свою эффективность, имеют свои ограничения, так как не могут учитывать сложные взаимодействия между различными признаками данных. Например, одна переменная может усиливать или ослаблять влияние другой, или же, напротив, изменение целевой переменной возможно только в сочетании признаков. DT и RF более гибкие, способны работать с разными типами информации, определять сложные взаимодействия признаков, однако склонны к переобучению и при высокой размерности могут испытывать трудности с точностью предсказания на новых вводных. Напротив, ИНС и MLP обладают способностью моделировать сложные нелинейные взаимосвязи, обрабатывая большие объемы данных высокой размерности, включая медицинские изображения. Однако необходимо отметить, что ИНС требуют большого количества исходных

материалов для обучения, и, в случае если не применяются методы регуляризации, чувствительны к «шуму» и склонны к переобучению [8-11]. Выбор MLP обоснован его способностью учитывать сложные нелинейные взаимодействия, эффективностью обработки больших объемов данных и возможностью использования методов регуляризации для предотвращения переобучения. Тем не менее, интерпретируемость результатов MLP может быть ограничена по сравнению с более простыми моделями.

Целью исследования явилось изучение связи сывороточных концентраций комплекса лабораторных маркеров с выраженностью атеросклеротического поражения у пациентов с ИБС с помощью разработки и оптимизации модели МО.

Мы применили метод ИНС для комплексного анализа клинических и лабораторных показателей респондентов и их связи с выраженностью атеросклеротических изменений коронарных артерий. Разработанная модель не только обеспечивает высокую точность прогнозов, но и предоставляет возможность оценки вклада различных факторов в развитие заболевания, что значительно увеличивает ее клиническую ценность, а использование рутинных и неинвазивных диагностических маркеров повышает ее доступность в клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены 220 пациентов (137 мужчин и 83 женщины) с установленным диагнозом ИБС. Проведенное исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол №5 от 19.05.2022). Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерием включения больных в исследование явилось наличие верифицированной (клинически и инструментально) ИБС. Критериями не-включения были: перенесенные менее 6 недель назад инфаркт миокарда либо острое нарушение мозгового кровообращения; любые острые и хронические воспалительные заболевания, способные повлиять на сывороточные концентрации лабораторных показателей; хроническая болезнь почек $\geq$ III стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²); первичные и вторичные кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца; онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы; беременность или период лактации; психические расстройства, препятствующие контакту с больным в период наблюдения; нарушение протокола и отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам была выполнена коронароангиография на ангиографической установке

«General Electric Optima IGS 330». Для объективной количественной оценки выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий использована шкала SYNTAX в виде онлайн калькулятора (<https://officialsyntaxscore.com>). Также нами проведено исследование уровня С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), фактора роста и дифференцировки 15 (GDF-15), эндотелина (ESM-1), эндотелина (sEng) и маркеров апоптоза Bcl2 (внутриклеточный белковый фактор – регулятор апоптоза), Bax (белок-регулятор апоптоза, кодируемый геном BAX) с последующим вычислением отношения Bcl2/Bax и Bax/Bcl2, TRAIL (цитокин семейства факторов некроза опухоли, лиганд, вызывающий апоптоз, продукт гена TNFSF10) и p53 (продукт гена-супрессора опухоли TP53, транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл) в сыворотке крови. Для этого до проведения коронарографии проводился забор венозной крови натощак. Использовались коммерческие тест-системы производства Cloud-Clone, США (Bcl2, нг/мл; Bax, нг/мл; ФНО- α , пг/мл; GDF-15, пг/мл; NRG-1, нг/мл), Biomerica, США (СРБ, мг/л), Aviscera, США (ESM-1, нг/мл), RayBiotech, Inc., США (p53, нг/мл; TRAIL, пг/мл; sEng, нг/мл).

Для прогнозирования выраженности АКА тестировались следующие модели: линейная сеть (Linear Network, LN), MLP и сеть с радиальной базисной функцией (Radial Basis Function Network, RBF). Построение было проведено с использованием программного обеспечения Statistica (Statsoft, Inc., США) в модуле Automated Neural Networks. Построение модели происходило в несколько этапов:

- в ходе первого этапа была сформирована обучающая выборка для анализа и прогнозирования АКА. Из состава исходной выборки было исключено 20% значений для создания тестовой выборки, необходимой для оценки обучения нейронной сети и верификации результатов;
- на втором этапе проводилось обучение различных архитектур с разными функциями активации. В процессе эксперимента были использованы LN, MLP и RBF. Программа автоматически отбирала 5 лучших моделей из 1000 созданных вариантов. Выбор оптимальной модели проводился на основе показателя отношения стандартных отклонений, которое представляет собой отношение стандартного отклонения ошибки прогноза к стандартному отклонению исходных данных. Модель оценивали как удачную, если отношение стандартного отклонения приближалось к нулю, а точность обучения стремилась к 100%.

- Критерием успешного обучения являлось последовательное уменьшение ошибки на обучающем множестве;
- на третьем этапе проводилось тестирование модели путем сравнения прогнозируемых значений с данными тестовой выборки, которая не использовалась в процессе обучения. Оценка качества прогноза осуществлялась на основе количественных и сравнительных метрик точности, что позволило определить обобщающую способность модели;
 - на четвертом этапе производился анализ чувствительности прогноза путем варьирования значений каждого лабораторного показателя в фиксированном диапазоне. Для каждой модели рассчитывалось изменение прогноза при варьировании факторов, после чего результаты сравнивались со средним значением чувствительности по выборке. Лучшей считалась модель, которая демонстрировала стабильные предсказания при небольших изменениях входных данных, т.е. модель с наименьшей интегральной (консолидированной) оценкой чувствительности при условии согласованности предсказаний по всем факторам;
 - на пятом этапе для проверки выбора одной из пяти предложенных программой моделей анализировались результаты оценок матрицы ошибок. Критически важным условием являлась способность модели МО эффективно классифицировать выраженность АКА пациентов всех групп. Особое внимание уделялось группам 2 и 3 (согласно баллам по шкале SYNTAX), поскольку они представляют наибольший клинический интерес с точки зрения оценки прогноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 220 пациентов с подтвержденной ИБС. Пациенты были разделены на группы согласно полученным баллам по шкале SYNTAX: 1 группа – с умеренным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (менее или равно 22 балла – 124 человека); 2 группа – с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (23-32 балла – 53 человека); 3 группа – с крайне тяжелым поражением коронарных артерий (более 33 баллов – 43 человека).

Средний возраст пациентов незначительно варьировал между группами и составил 64,0 года (59,0; 69,0) в первой группе, 66,0 лет (60,0; 70,0) во второй и третьей группах. У большинства пациентов наблюдалась сердечная недостаточ-

ность (СН) II-III функционального класса (ФК) по NYHA. В группе с умеренным поражением (Группа 1) СН II ФК диагностирована у 36,3% пациентов, а III ФК – у 63,7%. В группах с выраженным и крайне тяжелым поражением (Группы 2 и 3) доля пациентов с СН III ФК была выше (73,6% и 76,7% соответственно), а IV ФК наблюдался только в группе 3 (9,3%).

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Для прогнозирования выраженности АКА были протестированы различные методы МО, включая LN, MLP и RBF. В процессе экспериментов было протестировано 1000 различных нейросетевых архитектур, из которых 5 моделей MLP с разной конфигурацией скрытых слоев были отобраны для детального анализа.

Наилучшие результаты продемонстрировала нейросетевая архитектура MLP, где в качестве входных нейронов в модель было включено 12 количественных показателей (GDF-15, NRG-1, ESM-1, СРБ, ФНО- α , sEng, p53, TRAIL, Bax, Bcl2, Bcl2/Bax, Bax/Bcl2) и 3 выходных класса, соответствующих умеренному, выраженному и крайне тяжелому атеросклерозу согласно шкале SYNTAX. Результаты обучения, тестирования и валидации каждой модели приведены в Таблице 2. Наивысшую точность на обучающей выборке (98,71%) продемонстрировала MLP 12-5-3, что свидетельствует о высокой адаптации модели к анализируемым данным. На тестовой выборке, которая не использовалась в процессе обучения, MLP 12-5-3, MLP 12-8-3 и MLP 12-10-3 показали 93,75% точности, а MLP 12-12-3 – 96,88%, что указывает на хорошую способность модели к обобщению новых данных. Наибольшую стабильность предсказаний на валидационной выборке показала MLP 12-10-3 (96,88%), что говорит о ее высокой устойчивости к вариативности данных.

MLP 12-5-3, несмотря на высокую точность на обучающих и тестовых данных, продемонстрировала валидационную точность 93,75%, что остается одним из лучших показателей среди всех протестированных моделей.

Для оценки значимости отдельных предикторов в прогнозировании выраженности АКА проведен анализ чувствительности модели MLP 12-5-3. Этот анализ позволил определить, какие биомаркеры оказывают наибольшее влияние на итоговые прогнозы модели и насколько изменяется предсказание при варьировании значений отдельных показателей. Результаты анализа чувствительности представлены в Таблице 3.

Наибольшая чувствительность прогнозов отмечена для GDF-15 (8,3%), что подтверждает ключевую роль этого биомаркера в развитии

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов.
Table 1. Clinical and instrumental characteristics of patients.

Показатели	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=53)	Группа 3 (n=43)
Возраст (годы), (Ме [Q25; Q75])	64,0 [59,0; 69,0]	66,0 [60,0; 70,0]	66,0 [60,0; 70,0]
SYNTAX, (баллы), (Ме [Q25; Q75])	12,0 [5,0; 16,0]	27,5 [24,0; 29,5]	36,25 [34,0; 40,5]
II ФК СН по NYHA, n (%)	45 (36,3%)	14 (26,4%)	6 (14,0%)
III ФК СН по NYHA, n (%)	79 (63,7%)	39 (73,6%)	33 (76,7%)
IV ФК СН по NYHA, n (%)	-	-	4 (9,3%)
ФВ ЛЖ, % (Ме [Q25; Q75])	57,0 [49,0; 62,0]	54,0 [47,0; 59,0]	52,0 [44,0; 59,0]
Стенокардия, n (%)	72 (58,1%)	41 (77,4%)	35 (81,4%)
ИМ в анамнезе, n (%)	45 (36,3%)	41 (77,4%)	25 (58,1%)
GDF-15, пг/мл, (Ме [Q25; Q75])	613,0 [422,5; 695,5]	891,0 [800; 944],	1245,0 [1100; 1400]
NRG-1, нг/мл, (Ме [Q25; Q75])	2,91 [2,50; 3,20]	2,60 [2,22; 2,80],	2,30 [2,10; 2,54]
ESM-1, нг/мл, (Ме [Q25; Q75])	14,40 [10,19; 19,91]	20,31 [12,75; 24,12],	32,10 [22,12; 38,21]
СРБ, мг/л, (Ме [Q25; Q75])	7,23 [5,64; 7,86]	8,49 [7,99; 9,15],	9,99 [9,32; 11,63]
ФНО-α, пг/мл, (Ме [Q25; Q75])	4,0 [3,2; 4,8]	5,5 [4,7; 5,9],	7,05 [5,2; 7,8]
sEng, нг/мл, (Ме [Q25; Q75])	5,393 [4,9; 6,724],	5,348 [4,378; 6,732],	5,732 [5,213; 7,192]
p53, нг/мл, (Ме [Q25; Q75])	6,195 [5,38; 7,785]	8,1 [6,91; 8,81]	9,2 [8,91; 9,94]
TRAIL, пг/мл, (Ме [Q25; Q75])	605,4 [417,1; 840,3]	389,2 [291,2; 512,7]	279,1 [199,8; 310,6]
Bax, нг/мл, (Ме [Q25; Q75])	25,25 [20,3; 32,9]	34,0 [29,0; 35,7]	36,0 [35,1; 37,0]
Bcl2, нг/мл, (Ме [Q25; Q75])	4,0 [2,9; 4,7]	2,9 [2,4; 3,5]	2,3 [2,0; 2,6]
Bcl2/Bax, (Ме [Q25; Q75])	0,15 [0,08; 0,22]	0,09 [0,07; 0,12]	0,06 [0,06; 0,08]
Bax/Bcl2, (Ме [Q25; Q75])	6,54 [4,46; 11,53]	11,79 [8,08; 15,22]	15,61 [12,89; 18,05]

Примечание: ИМ - инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек; СН – сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация).

Notation: MI - myocardial infarction; LV - left ventricle; HF - heart failure; EF - ejection fraction; FC - functional class; NYHA - New York Heart Association.

Таблица 2. Результаты обучения нейросетевых моделей для прогнозирования степени атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Table 2. Results of neural network model training for predicting the severity of coronary artery atherosclerotic lesions.

№	Код модели НС	Точность обучения, %	Точность тестирования, %	Оценка валидации, %
1	MLP 12-5-3	92,90	93,75	81,25
2	MLP 12-5-3	98,71	93,75	93,75
3	MLP 12-8-3	92,26	93,75	90,63
4	MLP 12-12-3	94,19	96,88	90,63
5	MLP 12-10-3	92,26	93,75	96,88

атеросклероза. Также немаловажными по значимости факторами можно отметить маркеры апоптоза – Bcl2/Bax (6,0%) и p53 (4,1%) и эндотелиальной дисфункции ESM-1 (2,40%).

Для оценки качества классификации пациентов по степени выраженности АКА была построена матрица ошибок. Она позволяет оценить, насколько точно модель предсказывает принадлеж-

Таблица 3. Анализ чувствительности прогноза от изменения основных лабораторных факторов.
Table 3. The analysis of sensitivity of prognosis to changes in the main laboratory factors

	1.MLP 12-5-3	2.MLP 12-5-3	3.MLP 12-8-3	4.MLP 12-12-3	5.MLP 12-10-3	Среднее значение
GDF-15, пг/мл	5,7	16,9	4,7	9,6	4,3	8,3
Bcl2/Bax	2,2	7,6	2,8	2,5	14,8	6,0
p53, нг/мл	1,1	10,2	1,8	3,2	4,3	4,1
ESM-1, нг/мл	1,72	4,67	1,42	2,72	1,48	2,40
TRAIL, пг/мл	2,02	2,99	1,58	2,34	1,57	2,10
Bax, нг/мл	1,21	2,95	1,22	1,95	1,47	1,76
sEng, нг/мл	1,60	1,31	1,24	2,24	1,30	1,54
Bcl2, нг/мл	1,17	1,70	1,17	2,14	1,04	1,44
Bax/Bcl2	1,10	1,94	1,01	1,49	1,32	1,37
СРБ, мг/л	1,15	1,65	1,01	1,03	1,87	1,34
NRG1 нг/мл	1,60	1,73	1,06	1,21	1,02	1,32
ФНО-α, пг/мл	1,16	1,42	1,08	1,71	1,09	1,29

ность пациента к одной из трех групп (умеренное, выраженное и крайне тяжелое поражение), а также выявить возможные ошибки классификации. (Таблица 4).

Результаты матрицы ошибок демонстрируют значительные различия в качестве предсказаний между моделями. В группе пациентов с умеренным поражением (группа 1) точность классификации варьировала от 93,02% (MLP 12-10-3) до 97,67% (MLP 12-5-3), при этом наибольшее число ошибок допускала модель MLP 12-10-3, где шесть пациентов были ошибочно отнесены к группе 2. В остальных моделях количество ошибок в данной группе не превышало четырех случаев. В группе пациентов с выраженным атеросклерозом (группа 2) точность классификации варьировалась в диапазоне от 82,5% (MLP 12-8-3) до 100% (MLP 12-5-3). При этом модели MLP 12-8-3 и MLP 12-12-3 продемонстрировали наибольшее число ошибок в данной категории, допуская неверную классификацию 7 и 2 пациентов соответственно. Важно отметить, что в группе пациентов с крайне тяжелым поражением (группа 3) все модели показали достаточно высокие результаты, однако наилучшую точность (100%) обеспечила только модель MLP 12-5-3, тогда как в остальных архитектурах наблюдались единичные ошибки, приводившие к снижению точности до 89,7% (MLP 12-5-3, MLP 12-12-3).

Общий показатель точности классификации среди всех моделей колебался в пределах от 92,3% до 98,7%. Наивысшее значение достигну-

то моделью MLP 12-5-3, которая допустила лишь две ошибки на всей тестовой выборке (1,3%). Напротив, наибольшее число ошибок (12 случаев) зафиксировано у моделей MLP 12-8-3 и MLP 12-10-3, что отразилось на снижении их общего показателя точности до 92,3%. Анализируя матрицу ошибок, можно отметить, что большинство неверных классификаций наблюдалось в переходе пациентов из группы 1 в группу 2, что, вероятно, связано с пересечением значений биомаркеров у пациентов с пограничной выраженностью атеросклероза. Ошибки классификации между группами 2 и 3 встречались значительно реже, что свидетельствует о более четкой границе между этими стадиями заболевания.

Выбор сделан в пользу второй модели (MLP 12-5-3), так как она способна прогнозировать все значения для выраженного и крайне тяжелого АКА, и в то же время по результатам обучения и тестирования эта модель демонстрировала наилучшие результаты сочетания точности и стабильности предсказаний.

Для выбранной модели MLP 12-5-3 был проведен расчет основных метрик качества нейронной сети. На рисунках 1 (а-в) приведены графики качества классификации выбранной прогностической модели в зависимости от выраженности АКА. В частности, Gain Chart отображает эффективность классификации, сравнивая долю верно классифицированных случаев с ожидаемыми значениями для случайного алгоритма. На графике диагональная линия соответствует случайному

предсказанию, тогда как кривая модели отражает реальную эффективность алгоритма. Чем выше расположена эта кривая относительно диагонали, тем лучше качество классификации, и тем выше прогностическая ценность модели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение сывороточных биомаркеров является одним из наиболее перспективных направлений в современной кардиологии, обеспечивая возможность ранней диагностики, динамического мониторинга и прогнозирования течения ИБС. В отличие от традиционных инструментальных методов, анализ биохимических маркеров позволяет выявлять патологические изменения на доклинической стадии, что играет ключевую роль в своевременном назначении профилактических и терапевтических мер. Исследование биомаркеров отражает фундаментальные патофизиологические процессы, такие как воспаление, эндотелиальная дисфункция, апоптоз и ремоделирование сосудистой стенки, что способствует более точной стратификации риска и индивидуализированному подбору лечебных стратегий.

Ранее нами уже были проведены исследования, посвященные изучению отдельных биомаркеров, в частности эндокана и GDF-15, их связи с атеросклеротическим поражением сосудов и процессами апоптоза. Мы подтвердили, что повышение концентрации эндокана и GDF-15 коррелирует с выраженностью атеросклероза, функциональными изменениями в сердечно-сосудистой системе и неблагоприятным прогнозом [12-14]. Однако традиционные методы статисти-

ческого анализа ограничены предположением о линейных взаимосвязях между переменными, что значительно снижает их эффективность при необходимости анализа многомерных и вариабельных данных. В связи с этим использование методов МО, в частности ИНС, представляется более перспективным подходом, позволяющим учитывать сложные нелинейные взаимодействия между предикторами.

В современной литературе ИНС активно используются в различных моделях прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклеротическое поражение коронарных артерий. MLP являются мощными инструментами для моделирования сложных зависимостей и нелинейных взаимосвязей в данных. Тем не менее, существуют определенные ограничения, в частности склонность ИНС к переобучению при недостатке данных и необходимость тщательной

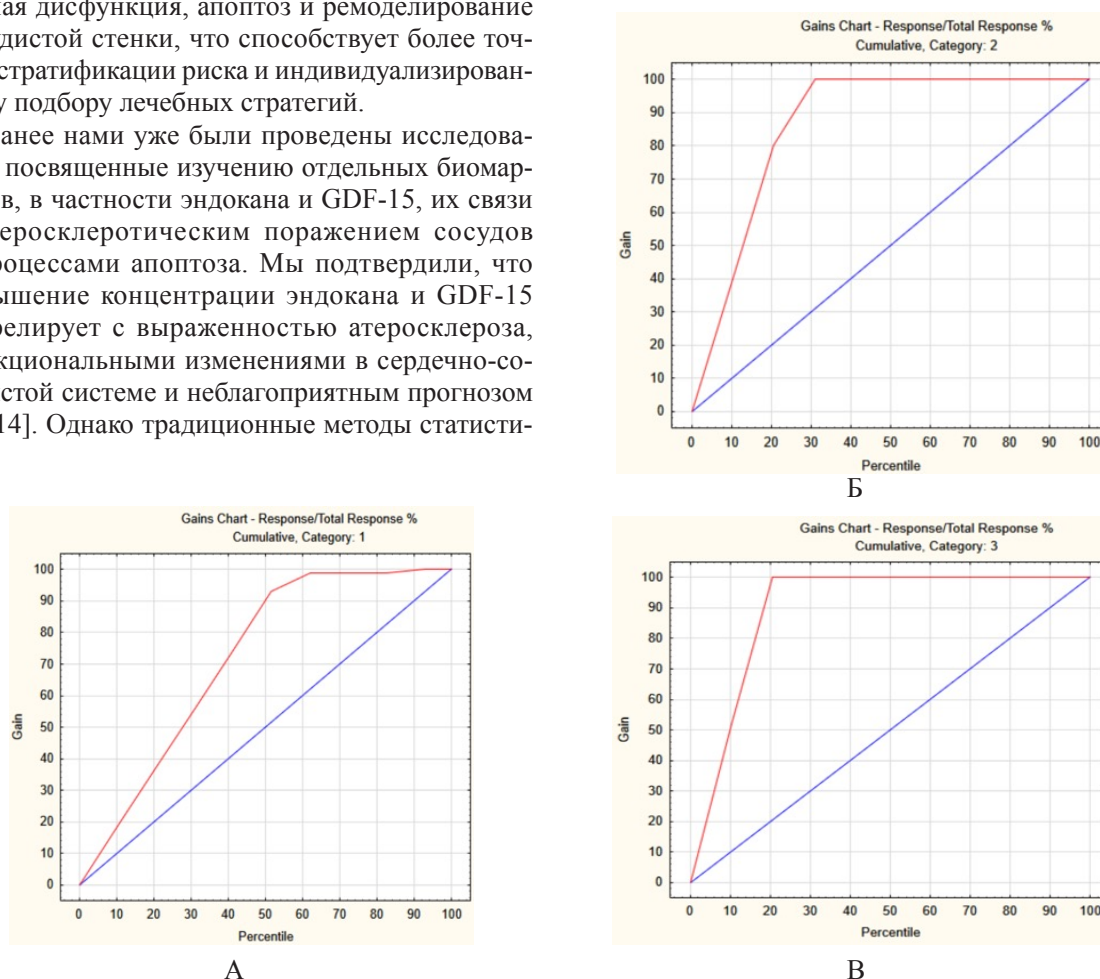


Рис. 1 (а-в). Графики качества классификации групп степени атеросклеротического поражения коронарных артерий по модели MLP1 – 2L-12: а) ROC кривая для первой группы; б) ROC кривая для второй группы; в) ROC кривая для третьей группы.

Fig. 1 (a-v). Graphs of classification quality of groups by severity of atherosclerotic lesion of coronary arteries using MLP1 - 2L-12 model: а) ROC curve for the first group; б) ROC curve for the second group; в) ROC curve for the third group.

Таблица 4. Результаты оценок матрицы ошибок при анализе лабораторных показателей.
Table 4. Results of error matrix estimates in laboratory parameter analysis.

		Группа 1	Группа 2	Группа 3	Общий показатель (группы 1-3)
1.MLP 12-5-3	Всего	86,00	40,0	29,0	155,0
	Правильные	82,00	36,0	26,0	144,0
	Ошибки	4,00	4,0	3,0	11,0
	Правильные (%)	95,35	90,0	89,7	92,9
	Ошибки (%)	4,65	10,0	10,3	7,1
2.MLP 12-5-3	Всего	86,00	40,0	29,0	155,0
	Правильные	84,00	40,0	29,0	153,0
	Ошибки	2,00	0,0	0,0	2,0
	Правильные (%)	97,67	100,0	100,0	98,7
	Ошибки (%)	2,33	0,0	0,0	1,3
3.MLP 12-8-3	Всего	86,00	40,0	29,0	155,0
	Правильные	83,00	33,0	27,0	143,0
	Ошибки	3,00	7,0	2,0	12,0
	Правильные (%)	96,51	82,5	93,1	92,3
	Ошибки (%)	3,49	17,5	6,9	7,7
4.MLP 12-12-3	Всего	86,00	40,0	29,0	155,0
	Правильные	82,00	38,0	26,0	146,0
	Ошибки	4,00	2,0	3,0	9,0
	Правильные (%)	95,35	95,0	89,7	94,2
	Ошибки (%)	4,65	5,0	10,3	5,8
5.MLP 12-10-3	Всего	86,00	40,0	29,0	155,0
	Правильные	80,00	36,0	27,0	143,0
	Ошибки	6,00	4,0	2,0	12,0
	Правильные (%)	93,02	90,0	93,1	92,3
	Ошибки (%)	6,98	10,0	6,9	7,7

настройки гиперпараметров. В работе Vadlamudi et al. предложен метод оптимизации гиперпараметров многослойного персептрона для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Авторы подчеркнули, что точность прогнозирования значительно возрастает при оптимальной настройке количества скрытых нейронов, функций активации и алгоритмов обучения.

В настоящем исследовании были применены методы регуляризации и оптимизации архитектуры сети, что позволило минимизировать переобучение и достичь высокой точности класси-

фикации при сравнительно небольшом объеме выборки.

В отечественных исследованиях также активно рассматриваются методы МО для предсказания сердечно-сосудистых событий. Так, в работе Гаврилова и соавт. (2020) предложена методика комплексной оценки клинико-анамнестических факторов риска с использованием МО, в частности случайных лесов и градиентного бустинга [16]. Их модель продемонстрировала точность предсказания сердечно-сосудистых событий на уровне 85–88%, что соп-

ставимо с результатами нашей нейросетевой модели. Преимуществом предложенной нами модели является интеграция биомаркеров, отражающих патофизиологические процессы воспаления, апоптоза и эндотелиальной дисфункции, что позволяет более точно прогнозировать выраженность атеросклероза. В работе Oleg Yu. Atkov и соавторов изучена возможность диагностики ИБС с применением ИНС, включающих как клинические параметры, так и генетические полиморфизмы [17]. Использование MLP позволило выявить ключевые паттерны в данных пациентов и повысить точность классификации. Эти результаты перекликаются с нашим исследованием, где модель MLP была применена для оценки выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий на основе лабораторных биомаркеров.

Полученные в ходе нашего исследования результаты подтверждают перспективность использования различных методов МО, в частности MLP, для анализа роли наиболее перспективных сывороточных маркеров в развитии атеросклероза и прогнозирования выраженности АКА. Включение биомаркеров в модель позволило учесть ключевые патофизиологические механизмы атеросклероза, что улучшило предсказательную способность алгоритма. В сравнении с существующими исследованиями наша модель показала сопоставимую или более высокую точность, особенно в отношении пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий.

Использование алгоритмов МО позволяет в том числе более качественно исследовать патогенетическую роль различных биомаркеров в развитии атеросклероза, так в работе была выявлена тесная взаимосвязь процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции и апоптоза в развитии атеросклеротических процессов. Показано, что ключевыми триггерами взаимосвязи этих процессов могут быть GDF-15, соотношение Bcl2/Bax, белок p53 и эндокан. Так, GDF-15, активируя TGF- β -рецепторы, инициирует SMAD-зависимый сигнальный путь, индуцирующий апоптоз и способствующий ремоделированию сосудистой стенки. В то же время, GDF-15, будучи стресс-индуцированным белком, экспрессируется в ответ на воздействие различных цитокинов и факторов роста, таких как интерлейкин-1 β , ФНО- α , ангиотензин II, колониестимулирующий фактор макрофагов и проапоптотический белок p53. В свою очередь, активация апоптоза может идти как по внешнему (TRAIL), так и по внутреннему пути, где соотношение Bcl2/Bax является своего рода «реостатом», регулирующим гибель клеток в зависимости от баланса между про- и антиапоптотическими факторами. Все вышеперечисленные

молекулярные взаимодействия лежат в основе развития атеросклероза.

Результаты исследования демонстрируют, что использование ИНС позволяет преодолеть ограничения традиционных статистических методов анализа данных и обеспечивает более точное прогнозирование риска развития атеросклероза, открывая новые возможности для персонализированной медицины и оптимизации терапевтических стратегий. Тем не менее, остаются определенные ограничения. Во-первых, как и в других исследованиях, использующих МО, модель требует дополнительной валидации на независимых выборках для оценки ее обобщающей способности. Во-вторых, необходим дальнейший анализ интерпретируемости полученных предсказаний, что является ключевым аспектом для интеграции МО в клиническую практику. Будущие исследования будут направлены на увеличение объема данных, тестирование модели на разнородных когортах пациентов и оптимизацию ее параметров с учетом клинической применимости. Это позволит сделать методы МО более доступными и надежными инструментами для персонализированной диагностики и прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлено применение ИНС и, в частности, многослойного перцептрона MLP в диагностике и прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных артерий. ИНС демонстрируют высокую эффективность при анализе и прогнозировании сложных нелинейных взаимосвязей в медицинских данных. Результаты исследования подтверждают, что анализ комплекса биомаркеров в сочетании с методами МО может повысить прогностическую ценность исследований. Применение ИНС открывает новые перспективы для развития персонализированной медицины, позволяя не только прогнозировать развитие заболевания, но и оценивать вклад отдельных факторов в его патогенез. Таким образом, дальнейшее развитие нейросетевых моделей, их оптимизация и адаптация к реальной клинической практике совместно с расширением исследуемых биомаркеров являются ключевыми направлениями для повышения точности и эффективности лечебно-профилактических стратегий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России, 2023.

URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf>. (Дата обращения: 24.02.2025).

2. World Health Organization. World Health Statistics 2016. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565264>. (Дата обращения: 24.02.2025).

3. Haruna A. A., Muhammad L. J., Yahaya B. Z., Garba E. J., Oye N. D., Jung L. T. An improved C4.5 data mining driven algorithm for the diagnosis of coronary artery disease. 2019 International Conference on Digitization (ICD); November 18-19, 2019; Sharjah, United Arab Emirates. IEEE; 2019:48-52. doi:10.1109/ICD47981.2019.9105844.

4. Ravi D., Wong C., Deligianni F., et al. Deep Learning for Health Informatics. IEEE J Biomed Health Inform. 2017;21(1):4-21. doi:10.1109/JBHI.2016.2636665.

5. Battineni G., Sagaro G.G., Chinatalapudi N., Amenta F. Applications of Machine Learning Predictive Models in the Chronic Disease Diagnosis. Journal of Personalized Medicine. 2020;10(2):21. doi:10.3390/jpm10020021.

6. Онищенко П. С., Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А. Искусственные нейронные сети в кардиологии: анализ численных и текстовых данных. Математическая биология и биоинформатика. 2020;15(1):40-56. doi: 10.17537/2020.15.40.

7. Sun X., Yin Y., Yang Q., et al. Artificial intelligence in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives. Eur J Med Res. 2023;28(1):242. doi:10.1186/s40001-023-01065-y.

8. Krittanawong C., Virk H.U.H, Bangalore S., et al. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. Sci Rep. 2020;10(1):16057. doi:10.1038/s41598-020-72685-1.

9. Mohd Faizal A. S., Thevarajah T. M., Khor S. M., Chang S. W. A review of risk prediction models in cardiovascular disease: conventional approach vs. artificial intelligent approach. Comput Methods Programs Biomed. 2021;207:106190. doi:10.1016/j.cmpb.2021.106190.

10. Dipto I., Islam T., Rahman H., Rahman M. Comparison of different machine learning algorithms for the prediction of coronary artery disease. J Data Anal Inf Process. 2020;8(2):41-68. doi:10.4236/jdaip.2020.82003.

11. Kurt I., Ture M., Kurum A.T. Comparing performances of logistic regression, classification and regression tree, and neural networks for predicting coronary artery disease. Expert Syst Appl. 2008;34(1):366-374. doi:10.1016/j.eswa.2006.09.004.

12. Захарьян Е. А., Грицкевич О. Ю., Ибрагимова Р. Э., Григорьев П. Е. Связь уровня эндотоксина в сыворотке крови с показателями апоптоза и выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической

болезнью сердца. Кардиология. 2023;63(11):12-20. doi:10.18087/cardio.2023.11.n2570.

13. Захарьян Е. А. Взаимосвязь уровня рогового фактора дифференцировки 15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):25-32. doi:10.15829/1728-8800-2023-3549.

14. Захарьян Е. А., Фомочкина И. И. Взаимосвязь маркеров апоптоза с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2023;28(11):74-81. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5518.

15. Vadlamudi A., Talasila S., Althaph B., Challa N.P., Vadlamudi G.A. Optimizing Multilayer Perceptron classifiers for predictive heart disease diagnosis: A hyperparameter tuning approach. 2024 8th International Conference on Computational System and Information Technology for Sustainable Solutions (CSITSS); November 07-09, 2024; Bengaluru, India. doi:10.1109/CSITSS64042.2024.10816973.

16. Гаврилов Д. В., Серова Л. М., Корсаков И. Н. и др. Предсказание сердечно-сосудистых событий при помощи комплексной оценки факторов риска с использованием методов машинного обучения. Врач. 2020;31(5):41-6. doi:10.29296/25877305-2020-05-08.

17. Atkov O. Y., Gorokhova S. G., Sboev A. G., et al. Coronary heart disease diagnosis by artificial neural networks including genetic polymorphisms and clinical parameters. J Cardiol. 2012;59(2):190-194. doi:10.1016/j.jjcc.2011.11.005.

REFERENCES

1. Federal State Statistics Service. official statistics. Healthcare in Russia, 2023. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf> (Accessed February 24, 2025). (In Russ.).

2. World Health Organization. World Health Statistics 2016. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565264> (Accessed February 24, 2025).

3. Haruna A. A., Muhammad L. J., Yahaya B. Z., Garba E. J., Oye N. D., Jung L. T. An improved C4.5 data mining driven algorithm for the diagnosis of coronary artery disease. 2019 International Conference on Digitization (ICD); November 18-19, 2019; Sharjah, United Arab Emirates. IEEE; 2019:48-52. doi:10.1109/ICD47981.2019.9105844.

4. Ravi D., Wong C., Deligianni F., et al. Deep Learning for Health Informatics. IEEE J Biomed Health Inform. 2017;21(1):4-21. doi:10.1109/JBHI.2016.2636665.

5. Battineni G., Sagaro G.G., Chinatalapudi N., Amenta F. Applications of Machine Learning Predictive Models in the Chronic Disease Diagnosis. *Journal of Personalized Medicine*. 2020;10(2):21. doi:10.3390/jpm10020021.
6. Onishchenko P. S., Klyshnikov K. U., Ovcharenko E. A. Artificial Neural Networks in Cardiology: Analysis of Numerical and Text Data *Mathematical Biology and Bioinformatics* 2020;15(1):40-56. (In Russ.). doi:10.17537/2020.15.40.
7. Sun X., Yin Y., Yang Q., et al. Artificial intelligence in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):242. doi:10.1186/s40001-023-01065-y.
8. Krittanawong C., Virk H.U.H, Bangalore S., et al. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):16057. doi:10.1038/s41598-020-72685-1.
9. Mohd Faizal A. S., Thevarajah T. M., Khor S. M., Chang S. W. A review of risk prediction models in cardiovascular disease: conventional approach vs. artificial intelligent approach. *Comput Methods Programs Biomed*. 2021;207:106190. doi:10.1016/j.cmpb.2021.106190.
10. Dipto I., Islam T., Rahman H., Rahman M. Comparison of different machine learning algorithms for the prediction of coronary artery disease. *J Data Anal Inf Process*. 2020;8(2):41-68. doi:10.4236/jdaip.2020.82003.
11. Kurt I., Ture M., Kurum A.T. Comparing performances of logistic regression, classification and regression tree, and neural networks for predicting coronary artery disease. *Expert Syst Appl*. 2008;34(1):366-374. doi:10.1016/j.eswa.2006.09.004.
12. Zakharyan E. A., Gritskevich O. Yu., Ibragimova R. E., Grigoriev P. E. Correlation of Serum Endocan Level With Apoptosis Indicators and Severity of Atherosclerotic Lesions of Coronary Arteries in Patients With Coronary Heart Disease. *Kardiologiia*. 2023;63(11):12-20. (In Russ.). doi:10.18087/cardio.2023.11.n2570.
13. Zakharyan E. A. Interrelation of growth/differentiation factor-15 level with laboratory and clinical and functional parameters of patients with coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3549. (In Russ.). doi:10.15829/1728-8800-2023-3549.
14. Zakharyan E. A., Fomochkina I. I. Relationship between apoptosis markers and the severity of coronary atherosclerosis and clinical and paraclinical characteristics of patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5518. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2023-5518.
15. Vadlamudi A., Talasila S., Althaph B., Challa N.P., Vadlamudi G.A. Optimizing Multilayer Perceptron classifiers for predictive heart disease diagnosis: A hyperparameter tuning approach. 2024 8th International Conference on Computational System and Information Technology for Sustainable Solutions (CSITSS); November 07-09, 2024; Bengaluru, India. doi:10.1109/CSITSS64042.2024.10816973.
16. Gavrilov D. V., Serova L. M., Korsakov I. N., et al. Cardiovascular diseases prediction by integrated risk factors assessment by means of machine learning. *The Doctor*. 2020;31(5):41-6. doi:10.29296/25877305-2020-05-08.
17. Atkov O. Y., Gorokhova S. G., Sboev A. G., et al. Coronary heart disease diagnosis by artificial neural networks including genetic polymorphisms and clinical parameters. *J Cardiol*. 2012;59(2):190-194. doi:10.1016/j.jjcc.2011.11.005.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕЛЕКТИВНОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ ЩИТОВИДНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА ПЕРЕД ТИРЕОИДЕКТОМИЕЙ

Лукьянов Н. С., Лукьянов С. В., Сапронова Н. Г., Бликян К. М., Косовцев Е. В., Дибирова А. Д.

Кафедра хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (РостГМУ), 344022, ул. Нахичеванская, д. 29, Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: Лукьянов Никита Станиславович, ассистент кафедры хирургических болезней, РостГМУ, e-mail: lukrus61@gmail.com

For correspondence: Nikita S. Lukyanov, Assistant, Department of Surgical Diseases, Rostov State Medical University, e-mail: lukrus61@gmail.com

Information about authors:

Lukyanov N. S., <https://orcid.org/0000-0002-4691-417X>

Lukyanov S. V., <https://orcid.org/0000-0002-3317-0108>

Sapronova N. G., <https://orcid.org/0000-0001-9650-848X>

Blikyan K. M., <https://orcid.org/0000-0001-5889-7138>

Kosovtsev E. V., <https://orcid.org/0000-0001-8547-1001>

Dibirova A. D., <https://orcid.org/0009-0008-5698-5626>

РЕЗЮМЕ

Хирургическое лечение диффузного токсического зоба (ДТЗ) связано с высокими рисками, включая значительную интраоперационную кровопотерю и повреждение жизненно важных анатомических структур. Для снижения этих рисков перспективным методом предоперационной подготовки является селективная внутриартериальная эмболизация (СВЭ). Цель. Оценить объем интраоперационной кровопотери и риск развития связанных с ней осложнений у больных с диффузным токсическим зобом, применяя метод селективной внутриартериальной эмболизации перед тиреоидэктомией. Материал и методы. В исследование включены 34 пациента с ДТЗ, которым проведена СВЭ перед тиреоидэктомией. Ультразвуковое исследование использовано для оценки объема железы и скорости кровотока до и после эмболизации. Анализировались показатели интраоперационной кровопотери и частота послеоперационных осложнений. Результаты. Проведение СВЭ позволило уменьшить объем щитовидной железы и существенно снизить скорость кровотока в артериях железы. Это привело к значительному уменьшению интраоперационной кровопотери. Частота осложнений также оказалась низкой: серьезные послеоперационные осложнения, такие как повреждение возвратного гортанного нерва и гипопаратиреоз, встречались крайне редко. Обсуждение. Полученные данные подтверждают, что снижение скорости кровотока после СВЭ является ключевым фактором уменьшения интраоперационной кровопотери и частоты осложнений. Это соответствует данным литературы и подчеркивает важность использования СВЭ в клинической практике. Однако для более полной оценки метода необходимы исследования на более крупных выборках пациентов. Заключение. СВЭ представляет собой эффективный метод предоперационной подготовки, позволяющий снизить риски хирургического вмешательства у пациентов с ДТЗ. Её применение улучшает условия для выполнения тиреоидэктомии, минимизируя интраоперационную кровопотерю и частоту осложнений.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, эмболизация щитовидных артерий, интраоперационная кровопотеря, предоперационная подготовка, тиреоидэктомия.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SELECTIVE THYROID ARTERY EMBOLIZATION IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE BEFORE THYROIDECTOMY

Lukyanov N. S., Lukyanov S. V., Sapronova N. G., Blikyan K. M., Kosovtsev E. V., Dibirova A. D.

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

SUMMARY

Surgical treatment of diffuse toxic goiter (DTG) is associated with significant risks, including considerable intraoperative blood loss and potential damage to vital anatomical structures. Selective intra-arterial embolization (SAE) is a promising method for preoperative preparation aimed at reducing these risks. Goal. To evaluate the volume of intraoperative blood loss and the risk of related complications in patients with diffuse toxic goiter using selective intra-arterial embolization before thyroidectomy. Material and Methods. The study included 34 patients with DTG who underwent SAE prior to thyroidectomy. Ultrasound was used to assess thyroid gland volume and blood flow velocity before and after embolization. Intraoperative blood loss and postoperative complications were analyzed. Results. SAE significantly reduced the volume of the thyroid gland and decreased blood flow velocity in its arteries. This led to a marked reduction in intraoperative blood loss. The frequency of complications was low: severe postoperative complications, such as recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism, were rare. Discussion. The results demonstrate that the reduction in blood flow velocity following SAE is a

key factor in decreasing intraoperative blood loss and complications. These findings align with data from the literature and underscore the importance of using SAE in clinical practice. However, further research with larger patient cohorts is necessary to comprehensively evaluate the method. Conclusion. SAE is an effective method of preoperative preparation, significantly reducing surgical risks in patients with DTG. Its use improves conditions for thyroidectomy, minimizing intraoperative blood loss and the frequency of complications.

Key words: diffuse toxic goiter, thyroid artery embolization, intraoperative blood loss, preoperative preparation, thyroidectomy.

Хирургическое лечение диффузного токсического зоба (ДТЗ), несмотря на его долгую историю и устоявшиеся методики, продолжает оставаться сложной и трудоемкой задачей для хирургов. Операции на щитовидной железе (ЩЖ) требуют исключительной точности и внимания к деталям из-за гиперваскуляризации органа и тесного анатомического соседства с жизненно важными структурами шеи, такими как возвратный гортанный нерв и околощитовидные железы.

Повышенный уровень тироксина (Т4) в крови оказывает значительное патофизиологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему, что является ключевым фактором при ведении пациентов с гипертиреозом, особенно в контексте хирургического вмешательства. Гипертиреоз вызывает активацию симпатoadреналовой системы за счет увеличения чувствительности тканей к катехоламинам, что приводит к тахикардии, усилению сердечного выброса и повышению артериального давления. Эти изменения могут способствовать развитию гипертрофии миокарда и прогрессированию сердечной недостаточности [1].

Клинически значимым следствием действия тироксина на сердечно-сосудистую систему является формирование дисгормональной кардиомиопатии, которая сопровождается нарушениями ритма сердца, включая фибрилляцию предсердий и различные виды тахиаритмий. Эти состояния значительно увеличивают риск тромбоэмболических осложнений, что требует проведения антикоагулянтной терапии. Однако назначение антикоагулянтов создает дополнительную проблему для хирургов, так как увеличивает риск интраоперационной кровоточивости. Эти особенности обуславливают высокий риск интраоперационных осложнений, включая значительную кровопотерю, повреждение нервных структур и гипопаратиреоз, возникающий вследствие нарушения кровоснабжения или случайного удаления околощитовидных желез в условиях плохой видимости [2-6].

Согласно исследованию, проведенному в Mayo Clinic, среди пациентов с болезнью Грейвса фибрилляция предсердий (ФП) встречается примерно у 10,1% пациентов. Из этих случаев около 23% представляют собой позднюю ФП, которая развивается более, чем через 90 дней после диа-

гноза ДТЗ. Такие пациенты требуют антикоагулянтной терапии для предотвращения тромбоэмболических осложнений, что значительно увеличивает риск кровопотери при хирургическом вмешательстве [7; 8].

Помимо сложностей, связанных с техникой выполнения операции, хирурги также сталкиваются с высокой частотой послеоперационных осложнений. По данным литературы, частота пареза возвратного гортанного нерва после тотальной тиреоидэктомии варьирует от 2% до 12%, в зависимости от опыта хирурга и сложности вмешательства. Гипопаратиреоз, как осложнение, развивается у 20-30% пациентов, причем в 10-15% случаев это состояние становится стойким и требует длительной терапии. Кроме того, средняя интраоперационная кровопотеря при тиреоидэктомии составляет от 50 до 200 мл, но в некоторых случаях может достигать 500 мл, что существенно увеличивает риск послеоперационных осложнений. Эти данные свидетельствуют о значительном риске осложнений, связанных с хирургическим лечением, и подчеркивают необходимость поиска новых методов, позволяющих минимизировать эти риски [8-11].

В поисках способов снижения рисков интраоперационной кровопотери перспективным представляется метод СВЭ щитовидных артерий (ЩА) перед проведением тиреоидэктомии. Эта методика направлена на снижение кровоснабжения ЩЖ, что приводит к уменьшению объема железы и снижению васкуляризации. Такие изменения позволяют значительно облегчить выполнение хирургического вмешательства, уменьшить объем кровопотери и минимизировать риск повреждения важных анатомических структур. Важно отметить, что СВЭ представляет собой перспективный метод, который может существенно повысить безопасность и эффективность хирургического лечения ДТЗ. Однако, несмотря на его потенциальные преимущества, требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности данного подхода, что и определяет актуальность настоящего исследования [12-14].

Целью исследования является оценка интраоперационной кровопотери и риска развития связанных с ней осложнений у больных с ДТЗ, применяя метод СВЭ перед тиреоидэктомией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты с диагнозом ДТЗ, которым было запланировано хирургическое лечение. Все пациенты, участвующие в исследовании, составляли одну основную группу. Эта группа включала 34 пациента, которым перед тиреоидэктомией была проведена СВЭ ЩА. Данная предоперационная процедура была направлена на снижение объема кровопотери и минимизацию риска осложнений, связанных с высоким уровнем васкуляризации ЩЖ.

Для оценки структуры, объема и характеристик кровотока в ЩЖ проводилось ультразвуковое дуплексное исследование (УЗДИ). Основные показатели УЗДИ включали объем ЩЖ, измеряемый в кубических сантиметрах (см³), и скорость кровотока по ЩА, измеряемую в сантиметрах в секунду (см/с). УЗДИ проводилось до эмболизации и повторялось после ее проведения, что позволило оценить влияние предоперационной эмболизации на состояние ЩЖ и ее кровоснабжение.

Для точной оценки интраоперационной кровопотери использовался гравиметрический метод. Разница между массой чистых и использованных салфеток определяла массу потерянной крови (г).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2023. Описательные данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (IQR), а также среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) для параметров с нормальным распределением. Для проверки нормальности распределения использовался тест Шапиро-Уилка.

Для анализа изменений показателей до и после эмболизации применялся тест Фридмана. Парные апостериорные сравнения между временными точками проводились методом Немецки с поправкой на множественные сравнения по Холму. Частота осложнений сравнивалась с использованием точного теста Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Научная работа проведена в соответствии с международными морально-этическими нормами и положениями Хельсинкской декларации и соответствует законодательству РФ, одобрена Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (протокол №266 от 24 сентября 2024 года).

РЕЗУЛЬТАТЫ

УЗДИ позволило получить важные данные о состоянии ЩЖ и кровотока по ЩА до проведения СВЭ. Показатели УЗДИ были следующими: объем ЩЖ составил 79,6 см³ (IQR: 63,0–92,0 см³). Скорость кровотока по ЩА до СВЭ распределилась

следующим образом: в правой верхней артерии (ПВ) — медиана 48,3 см/с (IQR: 32,0–60,0 см/с), в правой нижней артерии (ПН) — медиана 46,8 см/с (IQR: 36,0–57,0 см/с), в левой верхней артерии (ЛВ) — медиана 52,7 см/с (IQR: 34,0–65,0 см/с), и в левой нижней артерии (ЛН) — медиана 50,1 см/с (IQR: 39,0–60,0 см/с). Эти данные отражают исходные объемные характеристики ЩЖ и параметры её кровоснабжения у пациентов до выполнения вмешательства.

После проведения СВЭ объем процедуры СВЭ, являясь важной основой для дальнейшей оценки эффективности проведенного ЩЖ у пациентов исследуемой группы значительно уменьшился ($p < 0,001$). Объем ЩЖ после процедуры составил медиану 63,8 см³ (IQR: 52,5–75,0 см³). Эти изменения подчеркивают эффективность СВЭ в уменьшении объема ЩЖ и улучшении условий для хирургического вмешательства (рис. 1).

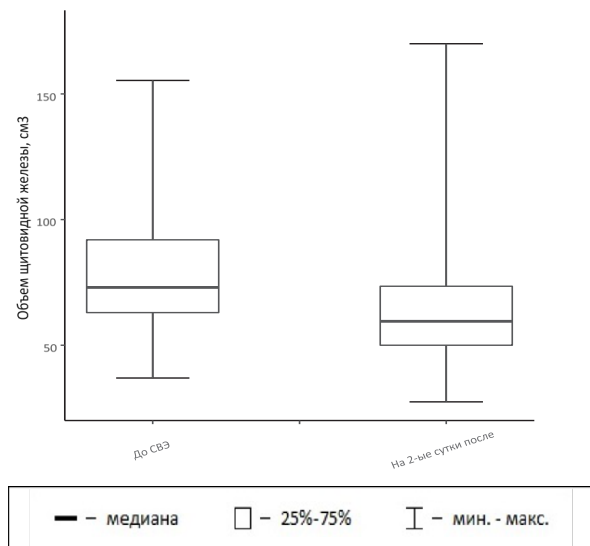


Рис. 1. Диаграмма размаха объема ЩЖ, см³
Fig. 1. Box plot of thyroid gland volume (cm³)

После проведения СВЭ были отмечены значительные изменения в скорости кровотока по щитовидным артериям ($p < 0,001$). Скорость кровотока в ПВ снизилась до медианы 32,0 см/с (IQR: 22,0–42,0 см/с), в ПН – до медианы 34,0 см/с (IQR: 24,0–45,0 см/с), в ЛВ – до медианы 38,0 см/с (IQR: 28,0–50,0 см/с), и в ЛН – до медианы 40,0 см/с (IQR: 30,0–48,0 см/с). Эти данные подтверждают значительное снижение кровоснабжения ЩЖ после проведения СВЭ (рис. 2 и рис.3).

Следует отметить, что у нескольких пациентов удалось добиться полной редукции кровотока по нескольким артериям (рис. 4).

В рамках исследования был проведён анализ кровопотери у пациентов после хирургического

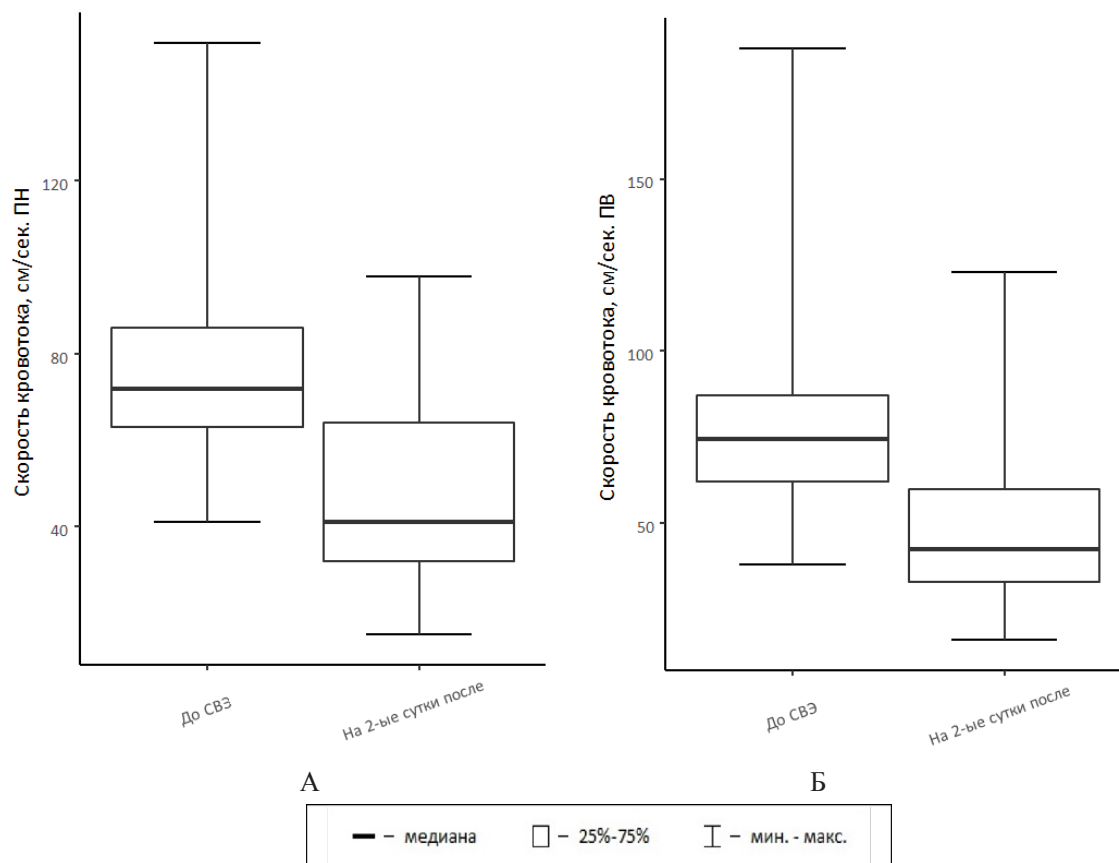


Рис. 2. Диаграммы размаха скорости кровотока: а) ПН, б) ПВ

Fig. 2. Box plots of blood flow velocity: (a) right inferior thyroid artery, (b) right superior thyroid artery

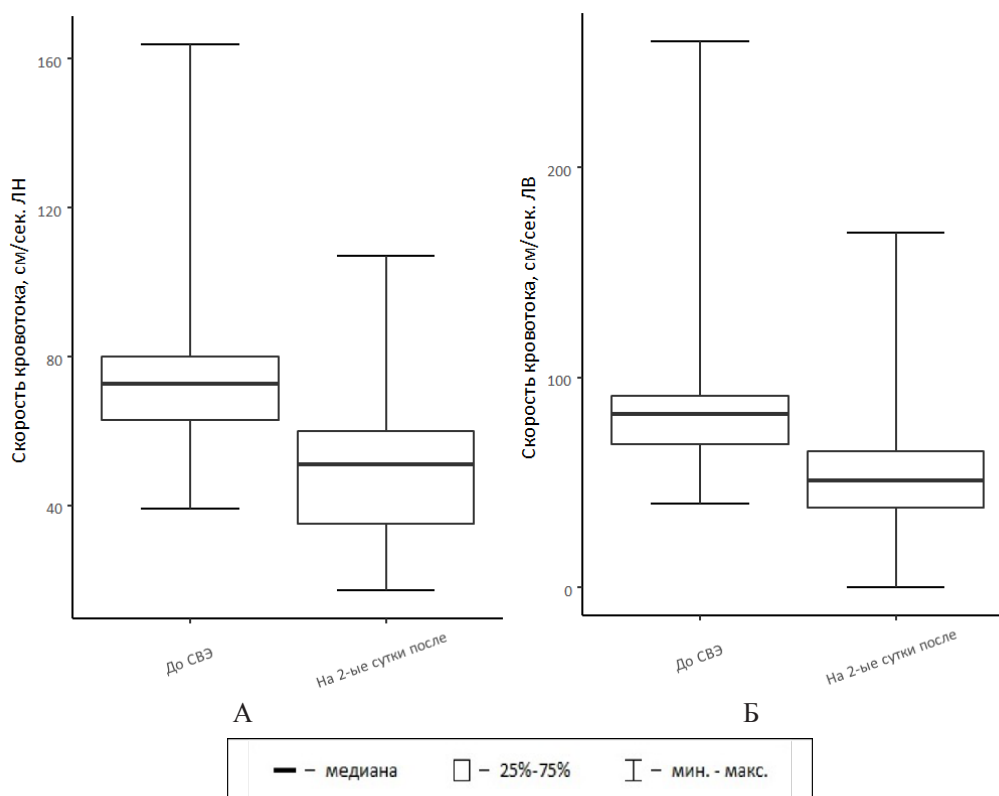


Рис. 3. Диаграммы размаха скорости кровотока: а) ЛН, б) ЛВ.

Fig. 3. Box plots of blood flow velocity: (a) left inferior thyroid artery, (b) left superior thyroid artery.

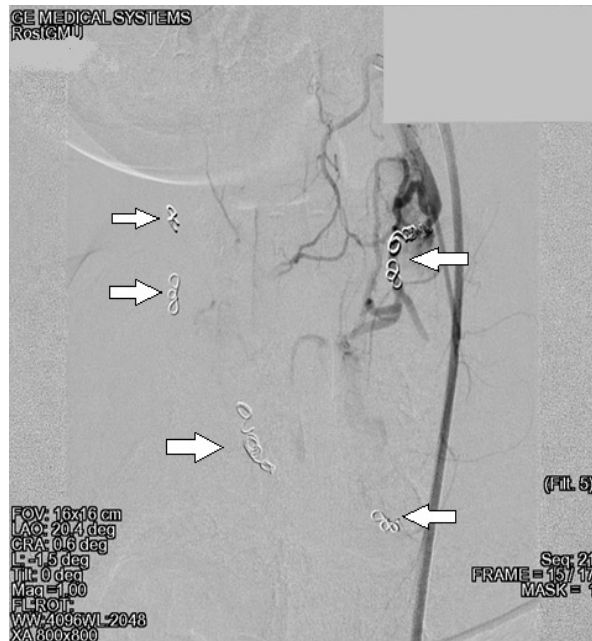


Рис. 4. Ангиограмма после СВЭ. Отсутствие контрастирования правых ЩА. Эмболизационные спирали в просвете сосудов.

Fig. 4. Angiogram after embolization: absence of contrast enhancement in the right thyroid arteries, embolization coils visible in the vessel lumen.

вмешательства с предварительной СВЭ. Средний объем интраоперационной кровопотери составил $50,82 \pm 26,54$ г, при этом минимальное значение кровопотери составило 8 г, а максимальное – 152 г (рис. 5).

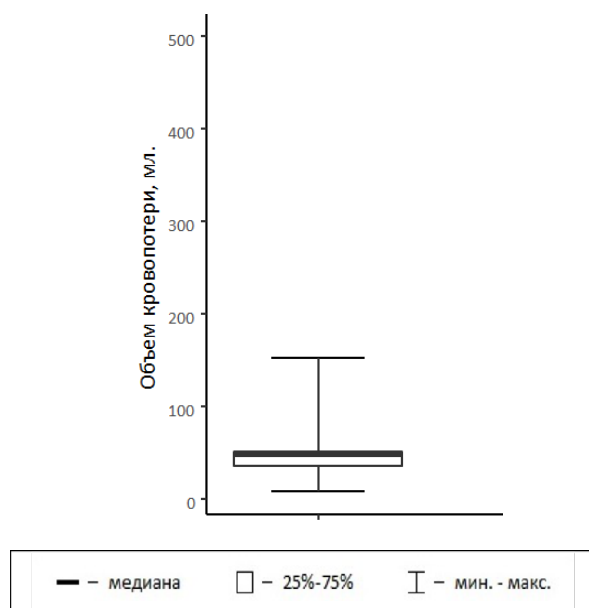


Рис. 5. Диаграмма размаха объема интраоперационной кровопотери, мл.

Fig. 5. Box plot of intraoperative blood loss volume (ml).

В группе исследования, состоящей из 34 пациентов, были зафиксированы следующие послеоперационные осложнения: транзитный парез возвратного гортанного нерва (ВГН) отмечен у 1 пациента (3%, $p > 0,05$), транзитный гипопаратиреоз также развился у 1 пациента (3%, $p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные подтвердили положительное влияние СВЭ на исследуемые характеристики ЩЖ, что соответствует результатам аналогичных исследований. Уменьшение объема ЩЖ после СВЭ соответствует данным Tartaglia и соавт. продемонстрировавших значительное снижение объема железы при применении метода SETA и кровотока по ЩА [12]. Данные о снижении скорости кровотока по ЩА дополняют работу Ducloux и соавт., которые выявили аналогичные изменения кровоснабжения после эмболизации у пациентов с компрессионным зобом [13].

Снижение сопровождалось уменьшением интраоперационной кровопотери, которая составила в исследуемой группе в среднем 50,82 мл (IQR: 30,0–75,0 мл). Это подтверждает, что СВЭ ЩА снижает риск массивной кровопотери, что было описано Bonnici et al. в их работе по лечению тиреотоксикоза методом эмболизации [14].

Послеоперационные осложнения такие, как транзитный парез возвратного гортанного нерва и транзитный гипопаратиреоз, наблюдались у 3% пациентов (по одному случаю каждого осложнения). Эти данные согласуются с опубликованными результатами, показывающими низкую частоту осложнений при использовании эмболизации. Однако, в одном случае было зафиксировано увеличение ЩЖ после СВЭ (с 155,4 см³ до 170 см³), что, вероятно, связано с развитием послеоперационного отека или сопутствующего тиреоидита. Этот аспект требует дальнейшего изучения.

Проведенный анализ литературы не выявил значимых различий в частоте данных осложнений между проведенным исследованием и данными литературы, что может свидетельствовать о низкой частоте осложнений при предварительной эмболизации ЩА и её потенциальной эффективности в снижении риска послеоперационных осложнений [15]. Хотя исследование K. Sugino et al. показывает, что количество послеоперационных осложнений коррелирует с объемом интраоперационной кровопотери [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СВЭ является эффективным методом предоперационной подготовки у пациентов с ДТЗ. Применение данного подхода позволяет снизить объем ЩЖ и уменьшить скорость кровотока, что, по данным литературы, способствует значительному

снижению интраоперационной кровопотери и частоты послеоперационных осложнений.

Для окончательной оценки всех преимуществ и потенциальных рисков данного подхода необходимо проведение дальнейших исследований с участием более крупных выборок пациентов и длительным периодом наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Witczak J. K., Ubaysekara N., Ravindran R., Rice S., Yousef Z., Premawardhana L. D. Significant cardiac disease complicating Graves' disease in previously healthy young adults. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020:19-0132. doi:10.1530/EDM-19-0132.
2. Бабенко А. Ю., Гринева Е. Н., Солнцев В. Н. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе – детерминанты развития и сохранения. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2013;9(1):29-37. doi: 10.14341/ket20139129-37.
3. Савицкая Д. А., Бабенко А. Ю., Деревитский И. В., Хушкина А. Ю. Вклад различных факторов в развитие фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе. Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального Конгресса эндокринологов. Москва: УП Принт; 2019:397..
4. Busenbark L. A., Cushnie S. A. Effect of Graves' disease and methimazole on warfarin anticoagulation. *Ann Pharmacother.* 2006;40(6):1200-1203. doi: 10.1345/aph.1G422.
5. Бабенко А. Ю. Тиреотоксическая кардиомиопатия: факторы риска и предикторы развития. *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* 2011;9(3):49-59.
6. Тучалова А. И. Т., Магомедов А. Г., Абдулхаликов А. С., Ахмедов И. Г. Кардиоверсия при мерцательной аритмии, обусловленной токсическим зобом, и общая умеренная гипотермия в хирургии токсического зоба. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии.* 2017;4(25):48-50.
7. Naser J., Pislariu S. V., Stan M. N., Lin G. Мерцательная аритмия у пациентов с болезнью Грейвса: заболеваемость, факторы риска и исходы. *European Heart Journal.* 2022;43(Supplement 2):ehac544.371. doi: 10.1093/eurheartj/ehac544.371.
8. Yamanouchi K., Minami S., Hayashida N., Sakimura C., Kuroki T., Eguchi S. Predictive factors for intraoperative excessive bleeding in Graves' disease. *Asian J Surg.* 2015;38(1):1-5. doi:10.1016/j.asjsur.2014.04.007.
9. Лебедева Д. В., Ильичева Е. А., Григорьев Е. Г. Современные аспекты хирургического

лечения диффузного токсического зоба. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2019;3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-hirurgicheskogo-lecheniya-diffuznogo-toksicheskogo-zoba>. (Дата обращения: 25.11.2024).

10. Тoleyтаев Т. А. Современные методы хирургического лечения больных с диффузно-токсическим зобом. *Global Science and Innovations: Central Asia.* 2021;2(12):11-13.

11. Рыженкова Е. М., Брызгалина С. М., Маклакова Т. П., и др. Селективная эмболизация тиреоидных артерий как метод предоперационной подготовки больных с диффузным токсическим зобом. Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального Конгресса эндокринологов. Москва: УП Принт; 2019:279.

12. Tartaglia F., Sorrenti S., Maturo A., Ulisse S. Selective embolization of the thyroid arteries (SETA): Ten years' experience. *Asian J Surg.* 2019;42(8):847-848. doi:10.1016/j.asjsur.2019.05.008.

13. Ducloux R., Sapoval M., Russ G. Embolization of thyroid arteries in a patient with compressive intrathoracic goiter ineligible to surgery or radioiodine therapy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(6):670-674. doi: 10.1016/j.ando.2016.06.003.

14. Bonnici M., Nevin C., Boo S. Thyroid ima artery embolization for the treatment of Graves' disease and thyroid storm. *Radiol Case Rep.* 2023;18(8):2641-2644. doi:10.1016/j.radr.2023.04.044.

15. Sugino K., Ito K., Nagahama M., Kitagawa W., Shibuya H., Ito K. Surgical management of Graves' disease – 10-year prospective trial at a single institution. *Endocr J.* 2008 Mar;55(1):161-7. doi:10.1507/endocrj.k07e-013.

REFERENCES

1. Witczak J. K., Ubaysekara N., Ravindran R., Rice S., Yousef Z., Premawardhana L. D. Significant cardiac disease complicating Graves' disease in previously healthy young adults. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020:19-0132. doi:10.1530/EDM-19-0132.
2. Babenko A. Y., Grineva E. N., Solntsev V. N. Atrial fibrillation in thyrotoxicosis – determinants of development and persistence. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2013;9(1):29-37. doi:10.14341/ket20139129-37.
3. Savitskaya D. A., Babenko A. Y., Derevitskiy I. V., Khushkina A. Y. The contribution of various factors to the development of atrial fibrillation in thyrotoxicosis. *Proceedings of the VIII (XXVI) National Congress of Endocrinologists.* Moscow: UP Print; 2019:397.
4. Busenbark L. A., Cushnie S. A. Effect of Graves' disease and methimazole on

warfarin anticoagulation. *Ann Pharmacother*. 2006;40(6):1200–1203. doi: 10.1345/aph.1G422.

5. Babenko A. Y. Thyrotoxic cardiomyopathy: risk factors and predictors of development. *Reviews in Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2011;9(3):49-59.

6. Tuchalova A. I. T., Magomedov A. G., Abdulkhalikov A. S., Akhmedov I. G. Cardioversion for atrial fibrillation caused by toxic goiter and moderate general hypothermia in toxic goiter surgery. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2017;4(25):48-50.

7. Naser J., Pislaru S. V., Stan M. N., Lin G. Atrial fibrillation in patients with Graves' disease: incidence, risk factors, and outcomes. *European Heart Journal*. 2022;43(Supplement_2):ehac544.371. doi: 10.1093/eurheartj/ehac544.371.

8. Yamanouchi K., Minami S., Hayashida N., Sakimura C., Kuroki T., Eguchi S. Predictive factors for intraoperative excessive bleeding in Graves' disease. *Asian J Surg*. 2015;38(1):1-5. doi:10.1016/j.asjsur.2014.04.007.

9. Lebedeva D. V., Ilicheva E. A., Grigoryev E. G. Modern aspects of surgical treatment of diffuse toxic goiter. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2019;3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-hirurgicheskogo-lecheniya-diffuznogo-toksicheskogo-zoba> (Accessed: November 25, 2024).

10. Toleutaev T. A. Modern surgical methods for treating patients with diffuse toxic goiter. *Global Science and Innovations: Central Asia*. 2021;2(12):11-13.

11. Ryzhenkova E. M., Bryzgalina S. M., Maklakova T. P., et al. Selective embolization of thyroid arteries as a method of preoperative preparation in patients with diffuse toxic goiter. *Proceedings of the VIII (XXVI) National Congress of Endocrinologists*. Moscow: UP Print; 2019:279.

12. Tartaglia F., Sorrenti S., Maturo A., Ulisse S. Selective embolization of the thyroid arteries (SETA): Ten years' experience. *Asian J Surg*. 2019;42(8):847-848. doi: 10.1016/j.asjsur.2019.05.008.

13. Ducloux R., Sapoval M., Russ G. Embolization of thyroid arteries in a patient with compressive intrathoracic goiter ineligible for surgery or radioiodine therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(6):670-674. doi: 10.1016/j.ando.2016.06.003.

14. Bonnici M., Nevin C., Boo S. Thyroid ima artery embolization for the treatment of Graves' disease and thyroid storm. *Radiol Case Rep*. 2023;18(8):2641–2644. doi:10.1016/j.radr.2023.04.044.

15. Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ito K. Surgical management of Graves' disease -10-year prospective trial at a single institution. *Endocr J*. 2008 Mar;55(1):161-7. doi:10.1507/endocrj.k07e-013.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ПРОЛАПСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Мирович Е. Д., Мирович Е. Е., Егорова М. А., Петренко С. А.

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 283003, пр. Ильича, 16, Донецк, Россия

Для корреспонденции: Егорова Марина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, e-mail: egorovam74@gmail.com

For correspondence: Marina A. Egorova, PhD, assistant professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, M. Gorky Donetsk State Medical University, e-mail: egorovam74@gmail.com

Information about author:

Mirovich E. D., <https://orcid.org/0009-0000-9908-4256>

Mirovich E. E., <https://orcid.org/0009-0005-6401-545X>

Egorova M. A., <https://orcid.org/0009-0001-2977-091X>

Petrenko S. A., <https://orcid.org/0009-0005-3415-3667>

РЕЗЮМЕ

Целью исследования было проведение анализа клиничко-патогенетических подходов к выбору методов хирургического лечения генитального пролапса с применением синтетических материалов. Материал и методы. Исследование проведено на основании ретроспективной оценки базы данных 165 пациенток, которые были разделены на две группы в зависимости от использованных методов. Первую группу составили 91 пациентки, которым была произведена лапароскопическая промонтофиксация, вторую – 74 женщины после вагинальной экстраперитонеальной MESH-фасциальной реконструкции. Результаты. Пациентки первой группы относились к более молодой возрастной категории, вследствие чего органосохраняющие вмешательства были проведены у всех женщин, не имеющих показаний к удалению матки или шейки в связи с наличием сопутствующей патологии. В данной группе риски использования лапароскопического доступа, обусловленные сопутствующей соматической патологией и абдоминальным ожирением, были минимальны. Риск возникновения рецидивов, обусловленных несостоятельностью собственных соединительнотканых структур был отмечен только в 12% случаев. Следовательно, основным критерием в выборе лапароскопической промонтофиксации служила возможность надежной фиксации апекса с сохранением матки, как альтернатива ее удалению. Во второй группе наличие клинически значимой сопутствующей соматической патологии было отмечено у 66% женщин, а абдоминальное ожирение – у 40%. Это обстоятельство существенно повышало риски проведения лапароскопического вмешательства и определило выбор хирургического доступа в пользу вагинального. Риск возникновения рецидивов, обусловленных несостоятельностью собственных соединительнотканых структур имел место у 81,1% женщин второй группы. Выводы. Следовательно, именно это обстоятельство послужило основным критерием выбора технологии с использованием синтетических материалов с целью дублирования собственных фасциальных структур.

Ключевые слова: генитальный пролапс, промонтофиксация, экстраперитонеальная MESH-фасциальная реконструкция.

CRITERIA FOR CHOOSING METHODS OF CORRECTION OF GENITAL PROLAPSE USING SYNTHETIC MATERIALS

Mirovich E. D., Mirovich E. E., Egorova M. A., Petrenko S. A.

M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to analyze clinical and pathogenetic approaches to the choice of surgical treatment methods of genital prolapse using synthetic materials. Material and methods. The study was conducted on the basis of retrospective assessment of 165 patients database. The patients were divided into two groups depending on the methods used. The first group consisted of 91 patients who underwent laparoscopic promontofixation, the second group - 74 women after vaginal extraperitoneal MESH-fascial reconstruction. Results. Patients in the first group belonged to a younger age category, as a result of which organ-preserving interventions were performed in all women who did not have indications for removal of the uterus or cervix due to the presence of concomitant pathology. In this group, there was a low risk of using laparoscopic access associated with concomitant somatic pathology and abdominal obesity. The risk of relapses due to the failure of patient's own connective tissue structures was noted in only 12% of cases. Consequently, the main criterion in choosing laparoscopic promontofixation was the possibility of reliable fixation of the apex while preserving the uterus, as an alternative to its removal. In the second group, the presence of clinically significant concomitant somatic pathology was noted in 66% of women, and abdominal obesity - in 40%. This circumstance significantly increased the risks of laparoscopic intervention and determined the choice of surgical access in favor of the vaginal one. The risk of relapses due to failure of the patient's own connective tissue structures occurred in 81,1% of women

in the second group. Conclusions. Consequently, this circumstance served as the main criterion for choosing the technology using synthetic materials to duplicate the patient's own fascial structures.

Key words: genital prolapse, promontofixation, extraperitoneal MESH-fascial reconstruction.

Хирургические методы, являясь основными в лечении генитального пролапса, направлены на восстановление уровней поддержки тазовых органов в соответствии с концепцией De Lancey J.O. (1993) [1]. В настоящее время применяются в основном определенные техники оперативных вмешательств, использующих с целью коррекции нарушений вагинальной анатомии собственные соединительнотканые структуры. Для ликвидации апикального пролапса наиболее часто выполняется экстирпация матки через влагалище [2]. Целью удаления матки в этом случае является попытка более проксимальной фиксации купола влагалища к комплексу крестцово-маточных и кардинальных связок и восстановление его расположения на уровне межкостистой линии. Эта задача становится не выполнимой при тяжелых степенях пролапса и исходном нахождении органа за пределами половой щели. Кроме того, удаление репродуктивного органа в ряде случаев ведет к появлению новых нарушений психологического и функционального характера [3]. Это является особенно актуальным для женщин репродуктивного и перименопаузального периода жизни, количество которых достигает почти половины из числа оперированных по поводу пролапса [4], и противоречит основной задаче лечения данного заболевания, а именно, улучшению качества жизни.

Для устранения дефектов второго и третьего уровней поддержки операциями выбора являются передняя и задняя кольпорафия с пликацией леваторов [2]. Их целью является попытка устранения дефектов пубоцервикальной и ректовагинальной фасций, восстановление поддержки мочевого пузыря и прямой кишки. Тем не менее, данные процедуры, в силу своих технических возможностей, являются недостаточно эффективными при наличии латеральных паравагинальных дефектов, энтероцеле и проксимальном ректоцеле.

Основной проблемой, возникающей при применении вышеуказанных методов, является большое количество рецидивов, достигающее 45% случаев [5]. В какой-то мере это связано с указанными выше ограничениями возможностей данных хирургических процедур. Но в большей степени высокий процент рецидивов определен самим принципом использования собственных соединительнотканых структур, несостоятельность которых, обусловленная в большинстве случаев дистрофическими изменениями или системной дисплазией соединительной ткани, явля-

ется причиной возникновения пролапса тазовых органов [6].

В последние десятилетия разработаны технологии, основанные на дублировании несостоятельных собственных соединительнотканых структур синтетическими материалами. Данные хирургические методы обладают более высокой эффективностью и лучшими отдаленными результатами. Вместе с тем, в связи с наличием дополнительных этапов при проведении оперативных вмешательств, связанных с установкой и с непосредственно самим наличием эндопротезов, возрастают риски интра- и послеоперационных осложнений [7]. Данное обстоятельство диктует необходимость строгого обоснования их применения и использования индивидуального подхода к выбору методов хирургического лечения.

Целью данного исследования было проведение анализа клинико-патогенетических подходов к выбору методов хирургического лечения генитального пролапса с применением синтетических материалов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на основании ретроспективной оценки базы данных 165 пациенток, при оперативном лечении пролапса тазовых органов которых были использованы синтетические материалы. Исследование было одобрено комиссией по биоэтике при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (протокол №4 от 30.10.2024 г). Учитывая разнообразие анатомических нарушений поддержки тазовых органов, у всех больных были использованы различные комбинации хирургических процедур. Тем не менее, по методам применения синтетических материалов все пациентки были разделены на две группы. В 91 случае (первая группа) была произведена лапароскопическая промونتотфиксация, в 74 случаях (вторая группа) – вагинальным доступом экстраперитонеальная MESH-фасциальная реконструкция.

В анализируемой базе данных учитывались возраст больных, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии, степень и вид пролапса, длительность заболевания, наследственная предрасположенность, индекс массы тела, окружность талии и бедер, на основании отношения которых определялась выраженность абдоминального ожирения, ряд внешних и висцеральных маркеров наследственной коллагенопатии, при наличии четырех и более которых использовалось поня-

тие «системная дисплазия соединительной ткани» [8]. Кроме того, на основании наличия трех и более факторов риска были определены пациентки, относящиеся к группе риска возникновения рецидивов. Такими факторами являлись: постгистерэктомический пролапс, тяжелые степени пролапса, возраст пациенток старше 50 лет, продолжительность заболевания свыше 10 лет, наличие генитального пролапса у родственников первой линии, избыточная масса тела, абдоминальное ожирение, системная дисплазия соединительной ткани [9].

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ «STATISTICA 10.0». При сравнении двух независимых групп по одному признаку был использован метод непараметрической статистики – критерий χ^2 Пирсона [10]. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки первой группы в ряде случаев имели сопутствующую гинекологическую патологию, требующую проведения симультанных операций, а именно: киста яичников в 7 случаях, миома матки – в 12, тяжелая дисплазия шейки матки – в 4. В связи с этим лапароскопическим доступом им было произведено 7 цистэктомий, 8 супрацервикальных гистерэктомий и 4 миомэктомии, 4 тотальные гистерэктомии. С целью апикальной фиксации у 79 женщин первой группы была выполнена сакроцервикопексия, в 12 случаях (после 4 гистерэктомий произведенных симультанно и в 8 случаях при наличии постгистерэктомического пролапса) – сакрокольпопексия. Активная поддержка тазовых органов у всех пациенток восстанавливалась путем проведения задней кольпорафии с пликацией леваторов, в 73 случаях дефекты пубоцервикальной фасции с наличием цистоцеле устранялись выполнением передней кольпорафии.

Во второй группе у 40 женщин была выполнена передняя реконструкция пубоцервикальной фасции с использованием четырех рукавов для фиксации протеза через запираемые отверстия, у 4 – задняя реконструкция ректовагинальной перегородки с использованием двух рукавов для фиксации протеза через сакроспинальную связку. У 30 пациенток была произведена и передняя, и задняя (тотальная) реконструкция. Необходимо отметить, что использование сакроспинальной связки при задней и тотальной реконструкции, помимо коррекции ректоцеле, способствовало фиксации апекса на уровне межкостистой линии.

Помимо фасциальной реконструкции, с целью апикальной фиксации у 40 женщин второй группы была произведена экстирпация матки через влагалище, у 6 – ампутация шейки матки с транспозицией сводов и у 7 – двухсторонняя сакроспинальная кольпофиксация.

Возраст пациенток первой группы колебался от 27 до 62 лет, второй – от 33 до 88 лет. Средний возраст составил 46,3 и 62,2, соответственно.

По периодам жизни пациентки распределились следующим образом. В первой группе: женщин репродуктивного возраста было 46 (50,5±5,2%), в перименопаузе – 26 (28,6±4,6%), в постменопаузе – 19 (20,9±4,3%), в старческом периоде – не было. Во второй группе: пациенток репродуктивного периода было 12 (16,2±4,3%), в перименопаузе – 5 (6,8±2,9%), в постменопаузе – 41 (55,4±5,8%), в старческом периоде жизни – 16 (21,6±4,8%). Как видно из приведенных данных, пациентки первой группы относились к более молодой возрастной категории. Во всех периодах жизни различия в количестве пациенток были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Клинически значимая сопутствующая патология сердечно-сосудистой, дыхательной либо нервной системы имела место у 8 женщин первой группы (8,8±3,0%) и у 49 (66,2±5,5%) – второй ($p < 0,05$).

Оценка антропометрических характеристик пациенток исследуемых групп показала следующее. В первой группе избыточная масса тела по данным индекса массы тела была отмечена у 8 женщин (8,8±3,0%), а абдоминальное ожирение по отношению объема талии к объему бедер – у 1 (1,1±1,1%). Во второй группе соответствующие показатели имели место в 37 (50,0±5,8%) и в 29 (39,2±5,7%) случаях ($p < 0,05$).

Количество женщин с наличием различных факторов риска возникновения рецидивов в изучаемых группах представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, во второй группе пациенток частота большинства учитываемых факторов риска рецидивов статистически значимо превышало таковую в первой. С одинаковой частотой были отмечены только количество пациенток с постгистерэктомическим пролапсом и с наличием пролапса у родственников первой линии.

При определении количества пациенток, входящих в группу риска рецидива, было установлено следующее. В первой группе с наличием трех и более факторов риска было 11 женщин (12,1±3,4%), во второй – 60 (81,1±4,6%) ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Любое хирургическое вмешательство является агрессивным методом лечения. При принятии решения о его плановом применении, каковым

Таблица 1. Количество женщин с наличием факторов риска рецидивов.
Table 1. Number of women with risk factors for relapse.

Фактор риска	Первая группа (n=91)	Вторая группа (n=74)	p
Постгистерэктомический пролапс	12 (13,2±3,5%)	14 (18,9±4,6%)	>0,05
Возраст больных старше 55 лет	8 (8,8±3,0%)	55 (74,3±5,1%)	<0,05
Тяжелые степени генитального пролапса	59 (64,8±5,0%)	58 (78,4±4,8%)	<0,05
Длительность заболевания свыше 10 лет	18 (19,8±4,2%)	33 (44,6±5,8%)	<0,05
Наследственная предрасположенность	10 (11,0±3,3%)	11 (14,9±4,1%)	>0,05
Избыток веса	8 (8,8±3,0%)	37 (50,0±5,8%)	<0,05
Абдоминальное ожирение	1 (1,1±1,1%)	29 (39,2±5,7%)	<0,05
Системная дисплазия соединительной ткани	24 (26,4±4,6%)	50 (67,6±5,4%)	<0,05

является хирургия генитального пролапса, оперирующий врач всегда стоит перед выбором между пользой для пациентки ожидаемого положительного результата и возможными негативными последствиями самой операции. Еще более сложной задачей, при наличии в арсенале хирурга различных оперативных технологий, является выбор оптимального для каждой пациентки метода хирургического лечения с учетом имеющихся дефектов поддержки тазовых органов, функциональных нарушений, целесообразности сохранения или удаления матки. При этом необходимо отдавать предпочтение методам, обладающим наименьшей инвазивностью, интраоперационными рисками, связанными с возможностью ятрогенного ранения смежных органов, сосудов и нервов, кровопотерей, продолжительностью вмешательства. Не менее важным является учет анестезиологических рисков, напрямую зависящих от возраста пациенток и наличия у них сопутствующей соматической патологии.

Как видно из приведенных данных, у пациенток первой группы, хирургическое лечение которых заключалось в выполнении лапароскопической промонтофиксации, имел место преимущественно апикальный пролапс, связанный с нарушением первого уровня поддержки, в том числе в 13% случаев – постгистерэктомический. Они относились к более молодой возрастной категории. Половина из них находились в репродуктивном периоде жизни и только 21% в постменопаузе. Соответственно эти женщины и физиологически, и психологически в большей степени были заинтересованы в сохранении репродуктивного органа. Вследствие этого, органосохраняющие вмешательства были проведены у всех пациенток, не имеющих показаний к удалению матки или шейки в связи с наличием сопутствующей патологии.

Применение лапароскопической технологии требует проведение оперативных вмешательств в условиях пневмоперитонеума, положения Тренделенбурга и с использованием комбинированного эндотрахеального наркоза. Следовательно, одним из основных критериев выбора, в качестве метода апикальной фиксации, лапароскопической промонтофиксации является отсутствие противопоказаний для проведения лапароскопии в принципе. В первой группе больных клинически значимая сопутствующая соматическая патология, тем не менее, не повлиявшая на выбор доступа, имела место только у 9% женщин.

Лапароскопия обладает несомненными преимуществами перед другими вариантами хирургического доступа, связанными с малоинвазивностью. Условием для этого являются возможности данной технологии в отношении лучшей визуализации, более тщательной диссекции тканей в бессосудистых зонах, проведении точечного коагуляционного гемостаза. При наличии абдоминального ожирения, в случае проведения промонтофиксации, преимущества лапароскопии перед другими хирургическими доступами теряется в связи с существенным ухудшением визуализации за счет большого количества висцеральной жировой ткани и сложностями с созданием адекватного пневмоперитонеума. Это создает предпосылки для увеличения продолжительности вмешательства, усложняет доступ к мысу крестца и повышает риски интраоперационных осложнений. В нашем исследовании абдоминальное ожирение имело место только у 1 пациентки, следовательно одним из критериев выбора данного метода хирургического лечения было его отсутствие.

При определении количества пациенток, имеющих риск возникновения рецидивов, обусловленных несостоятельностью собственных соединительнотканых структур, было установ-

лено, что в первой группе таких женщин было только 12%. Следовательно, это обстоятельство не являлось определяющим для использования синтетических материалов при выборе лапароскопической промонтофиксации, в качестве метода коррекции апикального пролапса. Основным критерием в выборе данного метода служила возможность надежной фиксации с сохранением матки, как альтернатива ее удалению, или при утрате естественных точек фиксации, каковыми являются лигаментарные структуры, при постгистерэктомическом пролапсе.

Пациентки второй группы, хирургическое лечение которых заключалось в выполнении вагинальным доступом экстраперитонеальной MESH-фасциальной реконструкции, были более старшей возрастной категории. Женщин репродуктивного и перименопаузального периодов жизни среди них было только 23%. Передняя реконструкция, позволяющая корригировать только фасциальные дефекты, во второй группе была произведена у 40 пациенток (54%). Это послужило основанием для использования у них, с целью укрепления апикальной поддержки, влагалищной экстирпации матки, которая в 7 случаях, при наличии тяжелой степени пролапса, была дополнена сакроспинальной кольпофиксацией.

Наличие клинически значимой патологии сердечно-сосудистой, дыхательной либо нервной систем было отмечено у 66% пациенток второй группы, а абдоминальное ожирение – у 40%. Это обстоятельство существенно повышало риски проведения лапароскопического вмешательства и определило выбор хирургического доступа в пользу вагинального. Во многом это также повлияло на выбор метода наркоза, в связи с чем, 67 (90,5%) пациенток были прооперированы с использованием регионарной анестезии.

Во второй группе количество пациенток, имеющих риск возникновения рецидивов, обусловленных несостоятельностью собственных соединительнотканых структур, составило 81,1%. Следовательно, именно это обстоятельство послужило основным критерием выбора технологии с использованием синтетических материалов с целью дублирования собственных фасциальных структур. В то же время почти каждая пятая женщина этой группы не была отнесена в группу риска и обоснование выбора метода у них вызывает сомнение.

ВЫВОДЫ

1. Выбор лапароскопической промонтофиксации в качестве метода коррекции первого уровня поддержки в большей степени определяется возможностью проведения органосохраняющей операции либо лечения постгистерэктомического

пролапса у пациенток, не имеющих высокого риска использования лапароскопического доступа.

2. Основным критерием выбора применения синтетических материалов с целью фасциальной реконструкции служит наличие факторов риска, свидетельствующих о несостоятельности собственных соединительнотканых структур и позволяющих относить пациенток в группу риска возникновения рецидивов. Кроме того, применение данных технологий является более предпочтительным у женщин с повышенным риском хирургического лечения и проведения эндотрахеального наркоза, связанным с пожилым возрастом, наличием тяжелой соматической патологии, выраженного ожирения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. De Lancey J. O. Anatomy and biomechanics of genital prolapse. Clin Obstet Gynecol. 1993;36(4):897-909. doi:10.1097/00003081-199312000-00015.
2. Выпадение женских половых органов. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology. (Дата обращения: 28.10.2024).
3. Фатеева А. С., Петров И. А., Тихоновская О. А., Логвинов С. В. Морфофункциональное состояние яичников после гистерэктомии. Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(1):145-152. doi:10.20538/1682-0363-2014-1-145-152.
4. Samuelsson E. C., Victor F. T., Tibblin G., Svärdsudd K. F. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(2):299-305. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70203-6.
5. Jelovsek J. E., Gantz M. G., Lukacz E., Sridhar A., Zyczynski H., Harvie H. S., Dunivan G., Schaffer J., Sung V., Varner R. E., Mazloomdoost D., Barber M. D. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pelvic Floor Disorders Network. Success and failure are dynamic, recurrent event states after surgical treatment for pelvic organ prolapse. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(4):362.e1-362.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.009.
6. Mirovich E. D., Mirovich E. E., Egorova M. A., Petrenko S. A. Risk factors for relapse of pelvic organ prolapse after reconstructive surgery without the use of synthetic materials. Int. J. Res. Med. Sci. 2024;6(1):100-114. doi: 10.33545/26648733.2024.v6.i1b.62.

7. Yeung E., Baessler K., Christmann-Schmid C., Haya N., Chen Z., Wallace S. A., Mowat A., Maher C. Transvaginal mesh or grafts or native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024; 13;3(3):CD012079. doi: 10.1002/14651858.CD012079.

8. Бен Салха М., Репина Н. Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* 2016;24(4):164-172. doi:10.23888/PAVLOVJ20164164-172.

9. Schulten S. F. M., Claas-Quax M. J., Weemhoff M., van Eijndhoven H. W., van Leijsen S. A., Vergeldt T. F., IntHout J., Kluivers K. B. Risk factors for primary pelvic organ prolapse and prolapse recurrence: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Aug;227(2):192-208. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.046.

10. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов/ пер. с англ. под ред. Леонова В. П. Москва: Практическая медицина; 2011.

REFERENCES

1. De Lancey J. O. Anatomy and biomechanics of genital prolapse. *Clin Obstet Gynecol.* 1993;36(4):897-909. doi: 10.1097/00003081-199312000-00015.

2. Female genital prolapse. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology. (Accessed October 28, 2024). (In Russ.).

3. Fateyeva A. S., Petrov I. A., Tikhonovskaya O. A., Logvinov S. V. Morphofunctional condition of the ovaries after hysterectomy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2014;13(1):145-152. doi:10.20538/1682-0363-2014-1-145-152. (In Russ.).

4. Samuelsson E. C., Victor F. T., Tibblin G., Svärdsudd K. F. Signs of genital prolapse in a

Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2):299-305. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70203-6.

5. Jelovsek J. E., Gantz M. G., Lukacz E., Sridhar A., Zyczynski H., Harvie H. S., Dunivan G., Schaffer J., Sung V., Varner R. E., Mazloomdoost D., Barber M. D. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pelvic Floor Disorders Network. Success and failure are dynamic, recurrent event states after surgical treatment for pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):362.e1-362.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.009.

6. Mirovich E. D., Mirovich E. E., Egorova M. A., Petrenko S. A. Risk factors for relapse of pelvic organ prolapse after reconstructive surgery without the use of synthetic materials. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2024;6(1):100-114. doi: 10.33545/26648733.2024.v6.i1b.62.

7. Yeung E., Baessler K., Christmann-Schmid C., Haya N., Chen Z., Wallace S. A., Mowat A., Maher C. Transvaginal mesh or grafts or native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Mar 13;3(3):CD012079. doi:10.1002/14651858.CD012079.

8. Ben Salha M., Repina N. B. Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia. I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2016;24(4):164-172. (In Russ.). doi:10.23888/PAVLOVJ20164164-172.

9. Schulten S. F. M., Claas-Quax M. J., Weemhoff M., van Eijndhoven H. W., van Leijsen S. A., Vergeldt T. F., IntHout J., Kluivers K. B. Risk factors for primary pelvic organ prolapse and prolapse recurrence: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Aug;227(2):192-208. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.046.

10. Lang T. A., Thomas A. How to report statistics in medicine: An annotated guide for authors, editors and reviewers/ translated from English. ed. Leonova V. P. Moscow: Practical medicine; 2011. (In Russ.).

ВАРИАНТ ТЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА ВТОРОГО ТИПА

Атаманов В. М.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, 614000, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, Россия

Для корреспонденции: Атаманов Вадим Михайлович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», e-mail: atamanov_vm@list.ru

For correspondence: Vadim M. Atamanov, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, e-mail: atamanov_vm@list.ru

Information about author:

Atamanov V. M., <http://orcid.org/0000-0003-3912-3895>

РЕЗЮМЕ

Полигландулярные синдромы во внутренней медицине характеризуются сочетанием поражений эндокринных и не эндокринных тканей. Аутоиммунный полигландулярный синдром второго типа (АПГС-2) проявляется сочетанием первичного гипокортицизма – надпочечниковой недостаточности, аутоиммунным поражением щитовидной железы – болезнью Грейвса или гипотиреозом как исходом аутоиммунного тиреоидита. Эта патология – наиболее частый вариант полигландулярных эндокринопатий. Для постановки диагноза АПГС на современном уровне необходимо обнаружение такого специфического серологического маркера, как антитела к 21-гидроксилазе в крови больных. Автор наблюдал пациентку 57 лет с аутоиммунным полигландулярным синдромом 2-го типа, проявляющимся гипотиреозом и гипокортицизмом. В анамнезе резекция щитовидной железы по поводу узловой формы хронического аутоиммунного тиреоидита 20 лет назад с последующим формированием синдрома гипотиреоза, а через 6 лет и развитие гипокортицизма. При поступлении жалобы на головокружение при вертикализации, выраженную общую слабость. Подобное ухудшение состояния в течение месяца, когда появилось першение в горле, явления ринита. На фоне лечения эргофероном острого респираторного заболевания и обострения бронхита у пациентки манифестирует аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА). В последующие 5 лет больная 3 раза поступала в гематологическое отделение, но необходимость поступления в эндокринологическое не возникала. На фоне течения АИГА не описано поражения других тканей (гормональных или негормональных), что, вероятно, связано с уникальностью антигенной структуры мембраны эритроцита. Подобная структура мембраны, что наблюдается в красной кровяной клетке, не встречается в мембранах других тканей. Автор полагает, что эта анемия является самостоятельной нозологической формой, а не ещё одним компонентом АПГС-2. АПГС-2 и АИГА – это два самостоятельных, патогенетически независимых друг от друга заболевания.

Ключевые слова: гипотиреоз, гипокортицизм, гемолиз, дефект иммунной регуляции, полигландулярные поражения, эргоферон, ритуксимаб.

A VARIANT OF THE COURSE OF AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME OF SECOND TYPE

Atamanov V. M.

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

SUMMARY

Polyglandular syndromes in internal medicine are characterized by a combination of lesions of endocrine and non-endocrine tissues. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 (APS-2) is manifested by a combination of primary hypocorticism – adrenal insufficiency, autoimmune thyroid disease – Graves' disease or hypothyroidism as the outcome of autoimmune thyroiditis. This pathology is the most common variant of polyglandular endocrinopathies. To diagnose APS at the current level, it is necessary to detect such a specific serological marker as antibodies to 21-hydroxylase in blood serum. The author observed a 57-year-old female patient with type 2 autoimmune polyglandular syndrome, manifested by hypothyroidism and hypocorticism. There is a history of thyroid resection for nodular form of chronic autoimmune thyroiditis 20 years ago with the outcome of hypothyroidism, later in 6 years with hypocorticism. She complained about postural vertigo, weakness. The condition deteriorated a month ago when the patient felt sore throat, symptoms of rhinitis. The autoimmune hemolytic anemia (AIHA) developed during the treatment of ARI with ergoferon. Over the past 5 years the patient has been admitted to the hematology department three times, whereas there was no necessity in admitting to the endocrinology department. While treating AIHA no other tissue damage was reported (hormonal or non-hormonal) which is probably related to the unique antigenic structure of the red blood cell membrane. The membrane structure found in red blood cells does not occur in other tissues. The author believes that this form of anemia should be considered as an independent diagnosis, not as a part of APS-2. APS-2 and AIHA are two distinct, pathogenetically independent diseases.

Key words: hypothyroidism, hypercortisolism, hemolysis, defect of immune regulation, polyglandular lesions, ergoferon, rituximab.

Аутоиммунный полигландулярный синдром второго типа (АПГС-2), проявляющийся сочетанием первичного гипокортицизма – надпочечниковой недостаточности (ПНН-1), аутоиммунного тиреоидита и иногда сахарного диабета 1 типа (СД-1). АПГС-2 – наиболее частый вариант сочетанных эндокринопатий. Заболевание, манифестирует в молодом возрасте (16-45 лет), чаще встречается у женщин. АПГС-2 манифестирует симптомами первичной хронической надпочечниковой недостаточности, позже через 5 - 20 лет присоединяются симптомы, аутоиммунного поражения щитовидной железы (с тиреотоксикозом или без) и/или поджелудочной железы, первичный гипогонадизм, лимфоцитарный гипопизит, изолированная недостаточность адренокортикотропного гормона или гонадотропинов. Нередко исследователи находят, что СД-1 предшествует манифестации ПНН. Антитела к островковым клеткам выявляют значительно реже, чем к компонентам ткани щитовидной железы. Заболевание может осложняться поражением не эндокринных тканей (витилиго, аллопеция, пернициозная анемия, герпетоформный ювенильный дерматомиозит, изолированный дефицит IgA, синдром мышечной скованности, полисерозиты, тимомы). При АПГС-2 зафиксирована ассоциация со специфичностью HLA-DR3 с гаплотипом DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 [1; 2].

Важнейшая роль в патогенезе аутоиммунных повреждений отводится дефекту иммунной регуляции, который может привести к потере толерантности к собственным антигенам. Для постановки диагноза АПГС на современном уровне необходимо обнаружение такого специфического серологического маркера, как антитела к 21-гидроксилазе в крови больных ПНН [2; 3].

Целью работы является оценка роли появления аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми агглютинами (АИГА) у больной АПГС-2: это ещё одно проявление АПГС-2, либо это новое сопутствующее заболевание?

Больная Г., 57 лет, находилась на лечении в гематологическом отделении, предъявляла жалобы на головокружение при вертикализации, выраженную общую слабость. Подобное ухудшение состояния в течение месяца, когда появилось першение в горле, явления ринита. Начала принимать эргоферон и через сутки отмечает потемнение мочи, приступообразный кашель. Две недели лечилась по поводу обострения хронического бронхита и хронической нормохромной анемии в пульмонологическом отделении, затем две недели в терапевтическом отделении по поводу гемолитической анемии неуточнённой этиологии. В дальнейшем – перевод в гематологическое отделение.

В анамнезе резекция щитовидной железы по поводу узловой формы хронического аутоиммунного тиреоидита 20 лет назад с последующим формированием синдрома гипотиреоза (медикаментозно компенсированного). Через 6 лет после выявления патологии щитовидной железы у пациентки манифестировала первично-хроническая надпочечниковая недостаточность, купируемая преднизолоном. В дальнейшем выявили хронический холецистит с отключенным желчным пузырём, хронический атрофический проктосигмоидит. Наследственности по патологии системы крови не зафиксировано. У матери больной был несахарный диабет.

Первая госпитализация в гематологическое отделение через 5 лет после последнего нахождения в отделении эндокринологии по поводу АПГС-2. Тогда при госпитализации эндокринологи выявили синдромы мышечной слабости, выраженной потребности в солёной пище, сердцебиения, головокружения, тошноты, потери массы тела. По данным обследования выявлен низкий уровень кортизола – 0,96 мкг/дл (норма 5,0-25,0). Надпочечниковую недостаточность удалось купировать 10 мг преднизолона и 0,1 кортизона сутки. На протяжении последних 15 лет уже получала 100 мкг левотироксина в сутки. На этой заместительной гормональной терапии (преднизолон, гидрокортизон, левотироксин) пациентка достигла компенсации.

При поступлении в отделение гематологии, пациентка отмечает усиление одышки. Кожные покровы, склеры желтушны. На верхних, нижних конечностях многочисленные петехии, выявлена отёчность лица. Костно-мышечная система без особенностей. Подчелюстные, подмышечные лимфоузлы до 1,0 см. Сердце: приглушен 1-й тон сердца, ритм правильный, границы в пределах возрастной нормы, пульс 100 в 1 мин., АД 110/70 мм. рт. ст. Дыхание везикулярное 18 в 1 мин., хрипов нет. Язык чистый. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье, печень +1 см. Стул в норме. Больная отмечает увеличение объёма мочи.

Общий анализ крови (ОАК) при поступлении: эритроциты $1,13 \times 10^{12}$, гемоглобин 46 г/л, цветовой показатель 40, ретикулоциты 14%, тромбоциты 507×10^9 , лейкоциты 37×10^9 , миелоциты 2%, юные 1%, палочковидные 3%, сегментированные 75%, моноциты 8%, СОЭ 42 мм/час.

Общий анализ мочи: желтая, удельный вес 1025., белок – отрицателен, глюкоза – отрицательна, желчные пигменты – положительны, уробилин – (++) , эритроциты 0-1, эпителий плоский 1-2 поле зрения. Проба на гемосидерин отрицательна.

Биохимический анализ крови: общ. белок 54 г/л, альбумины 36 г/л, глюкоза 5,3 ммоль/л,

креатинин 76 мкмоль/л, общий билирубин 86 мкмоль/л, прямой билирубин 11 мкмоль/л, калий 4,1 мкмоль/л, общий холестерин 6,8 (3,9-6,5), аспартатаминотрансфераза (АСТ) 29 ед., аланинаминотрансфераза (АЛТ) 42 ед, ферритин 497 (200-250 мкг/л), фолиевая кислота 3,7 (норма – 3-17 нг/мл), витамин В₁₂ – более 1000 (норма 192-982 пг/мл),

Коагулограмма: протромбиновое время 14,4 (11,4-17,1 сек), активированное парциальное тромбопластиновое время 27,9 (24-38 сек), тромбиновое время 16,4 (норма 17-23 сек), фибриноген 3,95 (2-4 г/л). Проба Кумбса: компонент компонента СЗД, IgG – отрицательны. Антитела комбинированные: аллоантитела, аутоантитела.

Гормоны: тиреотропный гормон 0,7 (0,3-4,0 мМЕ/л), кортизол крови 0,95 (5-25 мкг/дл), паратгормон 6,2 (9,5-75 пг/дл)

ЭКГ: синусовая тахикардия 92 в минуту, неспецифические изменения ST-T.

Окулист: Начальная катаракта. Миопия высокой степени. Ангиопатия сетчатой оболочки.

Ультразвуковое исследование: диффузные изменения печени по типу гепатоза. Отключенный желчный пузырь. Диффузные изменения поджелудочной железы.

Рентгеноскопия ЖКТ: Рефлюкс-эзофагит. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический гастродуоденит. Фиброгастроскопия: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, атрофический гастродуоденит. Ректосигмоскопия: хронический геморрой 2 ст., хронический атрофический проктосигмоидит.

ОАК при выписке: эритроциты $3,4 \times 10^{12}$, гемоглобин 120 г/л, цветовой показатель 35, ретикулоциты 7,8%, тромбоциты 196×10^9 , лейкоциты $14,2 \times 10^9$, миелоциты 1%, палочкоядерные 16%, сегментоядерные 75%, СОЭ 37 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок 5 г/л, глюкоза 5,4 ммоль/л, креатинин 79 мкмоль/л, общий билирубин 26 мкмоль/л, прямой билирубин 10,3 мкмоль/л, калий 4,1 мкмоль/л, общий холестерин 6,8 (3,9-6,5), АСТ 26 ед., АЛТ 60 ед.

Проведенная терапия. Переливание эритроцитарной массы В(III) Rh+ по жизненным показаниям без осложнений, преднизолон в/в от 180 мг на физрастворе с последующим снижением дозы гормона, витамин В12, фолиевая кислота, верошпирон, альбумин, омепразол, кардиомагнил, эутирокс, кортеф, аспаркам, амбробене, панкреатин, кальций-D3-никомед.

Манифестация гемолитической анемии произошла после приема эргоферона. В доступной литературе такого рода осложнение после эргоферона не описано, но учитывая наличие в составе препарата антител к гамма-интерферону, к гистамину, к CD-4, эти факторы могли взаимодей-

ствовать с мембраной эритроцитов и играть роль гаптен в реакции гемолиза. Пять лет назад при госпитализации в эндокринологическое отделение было зафиксировано умеренное повышение билирубина (общий 28,2 ммоль/л, прямой 9,7 ммоль/л), и эргоферон мог явиться дополнительным фактором, активирующим гемолиз. В период госпитализации в гематологическое отделение декомпенсации гипотиреоза и гипокортицизма нами не зафиксировано. Гемолитическая анемия расценена нами как тяжелая. Консилиум врачей рекомендовал увеличение дозы Кортефа, постепенное снижение преднизолона, а при необходимости подключение ритуксимаба. Удалось достигнуть повышения показателей красной крови (эритроциты $3,4 \times 10^{12}$, гемоглобин 122 г/л), общего билирубина до 26,0 ммоль/л, купирован отечно-асцитический синдром, повысилась толерантность к физической нагрузке.

Последующие пять лет наблюдений свидетельствуют, что пациентка три раза поступала с гемолитическими кризами в гематологическое отделение, но необходимости госпитализации в эндокринное отделение не возникало, больная компенсирована стероидными и тиреоидными гормонами в прежних дозах. Новых компонентов АПГС-2 [2; 4], которые описаны в профильной литературе, мы не выявили.

В доступной нам литературе описано множество сочетаний патологии железистой и незелезистой ткани при АПГС-2, но сочетания с аутоиммунной гемолитической анемией нами обнаружено не было [1; 2; 4]. Для АПГС-2 характерно многообразие симптомов, возможно присоединение в течение жизни новых компонентов. Возможно, длительное латентное течение поражения гормональных и негормональных тканей. В основе патологии самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены организма [4]. Анемические состояния могут развиваться при АПГС-2 в виде гипохромной железодефицитной и гиперхромной, В₁₂-дефицитной анемий, как проявление аутоиммунного гастрита, компонента АПГС-2 [5; 6].

В патогенезе АИГА выработка антигена против собственного неизмененного антигена эритроцитов и эритроидных клеток. Сложным для понимания является начало аутоиммунного процесса, появление антител на мембраны эритроцитов. Вирусы или компоненты лекарственных препаратов могут оседать на мембранах и образовывать новые иммунные комплексы и провоцировать развитие гемолиза. Эритроциты с находящимися на них антителами удаляются из циркуляции макрофагами селезенки, печени. Эти процессы фагоцитоза инициируются рецепторами компонента. Специфичной для диагностики является

прямая проба Кумбса. В современной концепции АИГА предполагается взаимодействие факторов среды и генетики - связь с локусами HLA-B8, BW6. Во время развития АИГА, при процессах гемолиза не описано поражения других тканей (гормональных или негормональных). Вероятно, эта закономерность связана с уникальностью антигенной структуры мембраны эритроцита, не повторяющихся более в других тканях. Комбинация преднизолона и ритуксимаба позволяет стабилизировать гемолиз [7-10].

На протяжении нескольких лет наблюдения за пациенткой мы фиксировали стабильное медикаментозно компенсированное течение гипотиреоза и гипокортицизма в структуре АПГС-2, и более частое развитие гемолитических кризов, как проявление АИГА. Каких-либо взаимно отягощающих обострений, возникающих одновременно, мы не регистрировали. Мы расцениваем АПГС-2 и АИГА как два самостоятельных, патогенетически независимых друг от друга заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Процессы гемолиза, возникшие на фоне вирусной инфекции, после использования эргоферона можно обозначить как аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми агглютинидами. И этот процесс является самостоятельным заболеванием, а не ещё одним компонентом аутоиммунного полигlandулярного синдрома 2-го типа.

2. Для течения АИГА не характерно распространение процесса на другие ткани в отличие от АПГС-2.

3. Лекарственный препарат эргоферон, содержащий антитела к гамма-интерферону, гистамину, к CD-4 не рекомендуется использовать для лечения вирусных инфекций на фоне АИГА и, вероятно, других аутоиммунных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ларина А. А., Шаповальянц О. С., Мазурин Н. В., Трошина Е. А. Диагностика и лечение аутоиммунного полигlandулярного синдрома у взрослых. Клиническая медицина. 2012;(8):64-66.
2. Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clinical and Experimental Immunology. 2004;137(2):225-233. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x.
3. Смирнова Е. Н., Сарапулова О. Н. Клинический и гормональный статус больных с аутоиммунными полиэндокринопатиями в Перм-

ском крае. Пермский медицинский журнал. 2008;(2):61-63.

4. Ларина А. А., Трошина Е. А., Иванова О. Н. Ассоциация развития аутоиммунных полигlandулярных синдромов взрослых с полиморфизмом генов HLA II класса и предрасположенность к развитию хронической надпочечниковой недостаточности в рамках этих синдромов. Тер. архив 2018;90(10):23-29. doi:10.26442/terarkh.201890104.

5. Губергриц Н. Б., Голубова О. А., Люциференко В. К., Фоменко П. Г., Лукашевич Г. М. Синдром Шмидта в практике эндокринолога и гастроэнтеролога. Обзор литературы и клиническое наблюдение сочетания синдрома Шмидта с наследственным панкреатитом. Новости медицины и фармации 2011;390(5):46-49.

6. Гапонова О. Г. Аутоиммунный гастрит: спорные вопросы патогенеза, проблемы диагностики и терапии. Острые и неотложные состояния в практике врача 2009;18(5):18-25.

7. Нуриддинова У. Н., Жумбаева А. Аутоиммунные гемолитические анемии: механизмы развития. Теоретическая и клиническая медицина. 2016; 4:117-119.

8. Шурхина Е. С., Цветаева Н. В., Колодей С. В. и др. Плотность и деформируемость эритроцитов больного аутоиммунной гемолитической анемией с антифосфолипидным синдромом в разные периоды течения болезни. Гематология и трансфузиология 2003;48(3):19-22.

9. Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Шурхина Е. С. и др. Новые возможности лечения ритуксимабом резистентных форм аутоиммунной гемолитической анемии. Гематология и трансфузиология. 2009;54(5):8-12.

10. Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Шурхина Е. С., Наумова Е. В., Двирных В., Луговская С. А. Эффективность лечения ритуксимабом Больных АИГА с тепловыми и холодowymi агглютинидами. Гематология и трансфузиология. 2016;1(61):59.

REFERENCES

1. Larina A. A., Shapovalyants O. S., Mazurina N. V., Troshina E. A. Diagnosis and treatment of autoimmune polyglandular syndrome in adults. Clinical medicine. 2012;(8):64-66.
2. Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clinical and Experimental Immunology. 2004;137(2):225-233. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x.
3. Smirnova E. N., Sarapulova O. N. Clinical and hormonal status of patients with autoimmune polyendocrinopathies in the Perm region. Perm Medical Journal. 2008;(2):61-63.

4. Larina A. A., Troshina E. A., Ivanova O. N. Association of the development of autoimmune polyglandular syndromes in adults with HLA class II gene polymorphism and predisposition to the development of chronic adrenal insufficiency within these syndromes. *Ter. archive* 2018;90(10):23-29. doi: 10.26442/terarkh 201890104
5. Gubergrits N. B., Golubova O. A., Lyutsiferenko V. K. et al. Schmidt's syndrome in the practice of an endocrinologist and gastroenterologist. Review of literature and clinical observation of a combination of Schmidt's syndrome with hereditary pancreatitis. *News of medicine and pharmacy*. 2011;390(5):46-49.
6. Gaponova O. G. Autoimmune gastritis: controversial issues of pathogenesis, problems of diagnosis and therapy. *Acute and emergency conditions in medical practice* 2009;18(5):18-25.
7. Nuriddinova U. N., Zhumbaeva A. Autoimmune hemolytic anemia: mechanisms of development. *Theoretical and Clinical Medicine*. 2016;(4):117-119.
8. Shurkhina E. S., Tsvetaeva N. V., Kolodey S. V., et al. Density and deformability of erythrocytes in a patient with autoimmune hemolytic anemia with antiphospholipid syndrome at different periods of the disease. *Hematology and Transfusiology*. 2003;48(3):19-22.
9. Tsvetaeva N.V., Nikulina O.F., Shurkhina E.S. et al. New possibilities for treating resistant forms of autoimmune hemolytic anemia with rituximab. *Hematology and Transfusiology*. 2009;54(5):8-12.
10. Nikulina O. F., Tsvetaeva N. V., Shurkhina E. S. et al. Efficacy of treatment with rituximab in patients with AIHA with heat and cold agglutinins. *Hematology and Transfusiology*. 2016;61(1):59.

СИНДРОМ ТАКОЦУБО КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ВИДЕОАССИСТИРОВАННОЙ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Макаров И. В., Лопухов Е. С., Макарова Е. Д., Титенко В. И., Лунина А. В., Сорокина В. В.

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

Для корреспонденции: Лопухов Евгений Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» e-mail: e.s.lopuhov@samsmu.ru.

For correspondence: Evgeny S. Lopuhov, PhD, Ass. Professor, Department of Surgical diseases, Samara State Medical University, e-mail: e.s.lopuhov@samsmu.ru.

Information about author:

Makarov I. V., <https://orcid.org/0000-0002-1068-3330>

Lopuhov E. S., <https://orcid.org/0009-0001-5894-3197>

Makarova E. D., <https://orcid.org/0009-0001-7379-1048>

Titenko V. I., <https://orcid.org/0009-0009-3346-1229>

Lunina A. V., <https://orcid.org/0009-0007-0552-550X>

Sorokina V. V., <https://orcid.org/0009-0009-1326-8819>

РЕЗЮМЕ

Синдром такоцубо («синдром разбитого сердца», стресс-индуцированная кардиомиопатия) – обратимое, локальное поражение мышечной ткани сердца, в основном в области левого желудочка (ЛЖ) с его дальнейшей дисфункцией. Поражение проявляется нарушением систолической функции сердца, которое напоминает клинику острого инфаркта миокарда, с возможным повышением уровня кардиоспецифических ферментов, но при этом отсутствуют ишемия и реперфузия, а также маркеры некроза миокарда в крови. Причинами поражения чаще всего является воздействие продуктов эмоционального и физического стресса на организм. Данная патология представляет собой редкое заболевание, с частым проявлением в виде деформации сердца, которое характеризуется баллоноподобным расширением средней части верхушки сердца. С этим связано ещё одно название патологии – «апикальное баллонирование». Прогноз может быть благоприятным при своевременном обследовании и правильном лечении заболевания, которое будет проявляться обратным развитием изменений и восстановлением сократительной способности миокарда. Одним из сложных вопросов в лечении стресс-индуцированной кардиомиопатии является процесс диагностики, который основывается на принципе исключения возможных тяжёлых патологий со стороны сердечно-сосудистой и лёгочной систем со схожей симптоматической картиной. Это выявляется благодаря современным методам диагностики. На основе представленного клинического наблюдения авторы обращают внимание на вопросы патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения пациента с синдромом апикального баллонирования. Клинический случай представлен пациентом 65 лет, у которого данная патология была вызвана стрессовым фактором после проведения плановой операции. Это значительно упростило диагностику в совокупности с современными диагностическими методами, которые впоследствии способствовали коррекции лечения и восстановлению состояния пациента.

Ключевые слова: синдром такоцубо, стресс-индуцированная кардиомиопатия, баллоноподобное расширение средней части верхушки сердца, синдром разбитого сердца, кардиомиоциты, синдром апикального баллонирования.

TAKOTSUBO SYNDROME AS A RARE COMPLICATION OF VIDEO-ASSISTED PARATHYROIDECTOMY. A CLINICAL CASE.

Makarov I. V., Lopuhov E. S., Makarova E. D., Titenko V. I., Lunina A. V., Sorokina V. V.

Samara State Medical University, Samara, Russia

SUMMARY

Takotsubo Syndrome («Broken Heart Syndrome», Stress-Induced Cardiomyopathy) is a reversible, localized or diffuse myocardial lesion, more precisely, of the left ventricle (LV) and its subsequent dysfunction. The lesion is characterized by impaired systolic function, mimicking the clinical picture of acute myocardial infarction, with elevated levels of cardiac-specific enzymes in the absence of ischemia and reperfusion, resulting in the absence of myocardial necrosis markers in the blood. The most common causes are emotional and physical stress, its impact on the body. The presence of this pathology is rare, with frequent manifestation in the form of heart deformation, characterized by balloon-like dilatation of the middle part of the heart apex, hence another name for the pathology - «apical ballooning». The prognosis is favorable with timely examination and proper treatment of the disease, which is characterized by the reverse development of changes and restoration of the contractility of the heart muscle. One of the complex issues in the treatment of stress-induced cardiomyopathy is the diagnostic process, which is based on the principle of excluding possible serious pathologies of the cardiovascular and pulmonary systems of the body, having a similar symptomatic picture. This is revealed thanks to modern diagnostic

methods. Based on the presented clinical observation, the authors draw attention to the issues of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of a patient with apical ballooning syndrome. The clinical case is presented by a 65-year-old patient, in whom this pathology was caused by stress factors after a planned operation, which significantly simplified the diagnosis, in combination with modern diagnostic methods, it also contributed to the further restoration of the patient's condition as a result of treatment correction.

Key words: takotsubo syndrome, stress-induced cardiomyopathy, balloon-like expansion of the middle part of the apex of the heart, broken heart syndrome, cardiomyocytes, apical ballooning syndrome.

Синдром такоцубо впервые был описан в 1990 году в Японии, получил своё название от японского слова «tako-tsubo» – ловушки для осьминогов в виде горшка с широким основанием и узким горлышком (рис. 1). При данной патологии форма левого желудочка (ЛЖ) становится похожей на этот сосуд [1; 6].

Характерными симптомами заболевания являются боли за грудиной (более длительные, чем при инфаркте миокарда), которые сопровождаются изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), сердцебиением с развитием тахикардии, затруднённым дыханием, повышением артериального давления [2]. При проведении ультразвукового

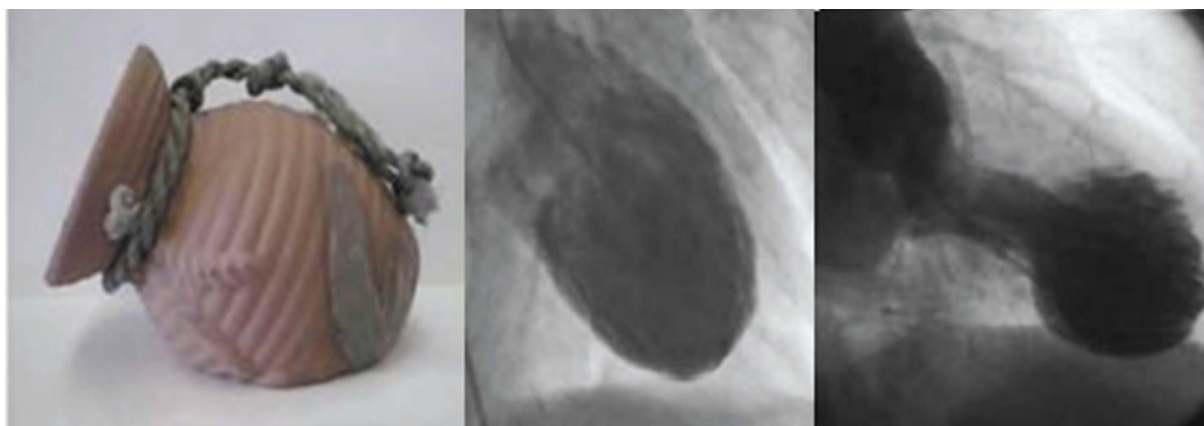


Рис. 1. Слева: ловушка для осьминогов; в центре вентрикулография ЛЖ обычных размеров без патологических образований; справа вентрикулография ЛЖ в систолу с отсутствием сокращения верхушки ЛЖ с одновременным избыточным сокращением базальных отделов [2]
Fig. 1. Left: octopus trap; center: ventriculography of the left ventricle of normal size without pathological formations; right: ventriculography of the left ventricle in systole with absence of contraction of the apex of the left ventricle with simultaneous excessive contraction of the basal segments [2]

исследования сердечной мышцы – эхокардиографии (ЭхоКГ) возможна визуализация изменённой формы ЛЖ в систолу, что проявляется отсутствием сокращения апикальной части ЛЖ при чрезмерном сокращении основания сердца (рис. 1, справа). Патологию нужно дифференцировать с острым коронарным синдромом (ОКС) из-за схожей симптоматики, но при синдроме отсутствует обширная обструкция коронарных артерий [3].

В патогенезе патологии ключевая роль принадлежит повышению уровня катехоламинов. [4] Установлено, что в 70–80 % случаев стресс-индуцированная кардиомиопатия связана с избыточным и длительным воздействием стресса как эмоционального, так и физического происхождения. Например, это может быть потеря близкого человека, вызывающая глубокие душевные переживания, или проведение операции, что всегда яв-

ляется огромным стрессом для всего организма. Стрессы, которые служат основными причинами развития синдрома такоцубо, могут быть связаны с медицинскими манипуляциями – ятрогенные причины возникновения апикального баллонирования. Они достаточно разнообразны. К причинам стресса, ассоциированного с медицинскими вмешательствами, могут относиться как стоматологические процедуры, являющиеся рутинными, так и другие оперативные вмешательства, а также разнообразные диагностические методы с использованием катехоламинов (например, при выполнении нагрузочной пробы с добутамином и оценкой её результатов с помощью ЭхоКГ) [5;9].

Развитие синдрома такоцубо обусловлено комплексным воздействием на сердечные клетки (кардиомиоциты) токсического уровня катехоламинов и их окислительных продуктов, что вызы-

вает спазм коронарных артерий, нарушение циркуляции крови по сосудам и устойчивое снижение функциональной способности левого желудочка на фоне уменьшенного тока крови в миокарде. Критическое увеличение концентрации катехоламинов будет действовать на β -адренергические рецепторы, активируя их и запуская определённый каскад реакций. Процессы, которые начинаются с активации повышенного синтеза Gs-белка и заканчиваются открытием кальций-зависимых каналов, приводят к выходу кальция в кровь и, соответственно, повышению его концентрации. Кальций оказывает влияние на тонус

и размеры ЛЖ в расслабленном состоянии за счёт действия на протеолитические ферменты. Взаимодействие кальция с протеолитическими ферментами способствует апоптозу кардиомиоцитов, что приводит к снижению сократительной функции миокарда и уменьшению фракции выброса ЛЖ.

В процессе развития патологического состояния было выделено несколько основных этапов формирования патологии: вазоконстрикция с гиперкинезией базальных сегментов и вазодилатация с гипотензией и развитием декомпенсированных нарушений функций миокарда [6].

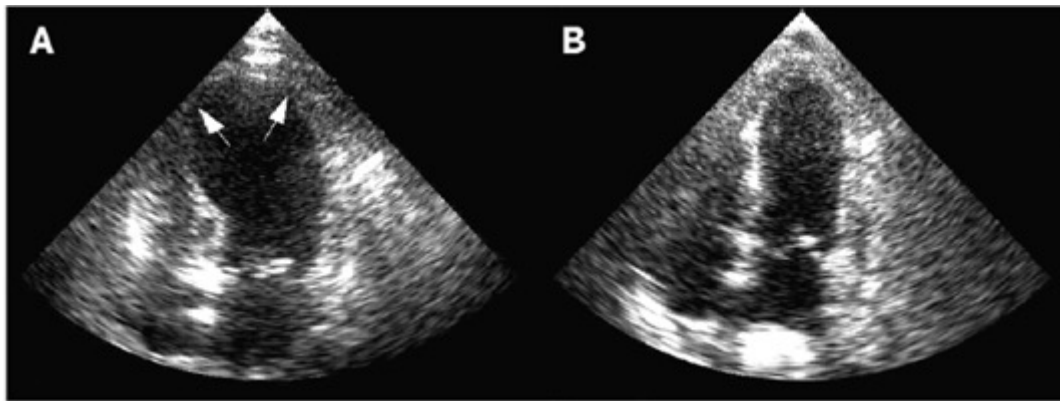


Рис. 2. Результаты ЭХО-КТ: А. Баллонирование вершины ЛЖ в острую фазу; В. Исчезновение патологических изменений в процессе наблюдения.

Fig. 2. Echocardiogram results: A. Balloon valvuloplasty of the left ventricular apex in the acute phase; B. Disappearance of pathological changes during follow-up

Согласно данным, опубликованным в 2016 году в крупном регистре NIS (the Nationwide Inpatient Sample), среди 6523 пациентов, страдающих синдромом, его распространённость составляет примерно 2 % от общего числа госпитализаций с подозрением на ОКС. Важно отметить, что до 90 % пациентов с синдромом такоцубо составляют женщины в постменопаузальном периоде, что может быть связано с гормональными изменениями в организме [7].

Прогноз заболевания неоднозначен. Он может быть благоприятным, развивающимся чаще всего в результате первичной формы заболевания, которая характеризуется клиническими проявлениями, являющимися основной причиной обращения в лечебные учреждения. Часто в таких случаях происходит полное восстановление систолической функции сердца. Такой исход возможен даже при тяжёлой систолической дисфункции, когда сократительная способность восстанавливается в первые месяцы. Также может быть и неблагоприятный прогноз, риск которого возрастает при вторичной форме развития заболевания, связанной с хирургическими вмешательствами или

тяжёлыми состояниями (сепсис). Стоит отметить, что большинство пациентов переживают начальные приступы с низким процентом летальности [8-10].

В связи с этим представляется интересным следующий клинический случай.

Пациентка М., 65 лет, была госпитализирована на плановое оперативное лечение 08.11.2023 г. с диагнозом: первичный гиперпаратиреоз, манифестный, гиперкальциемическая форма и аденома правой нижней околощитовидной железы, узловой эутиреоидный зоб. В этот же день была выполнена эндоскопическая паратиреоидэктомия и гемитиреоидэктомия справа. Продолжительность операции: 3 часа 20 минут. В ходе операции была удалена аденома и правая доля щитовидной железы с узлом перешейка. В этот же день в 19:56 пациентка стала предъявлять жалобы на одышку, чувство нехватки воздуха, выраженный непродуктивный кашель, общую слабость, тяжесть в груди, неспособность подняться с кровати, головокружение и умеренные боли в области операционных ран. Начата респираторная поддержка – инсуффляция увлажненным кислородом, было отмечено

но улучшение, которое носило кратковременный характер, и в связи с прогрессированием острой дыхательной и острой сердечно-сосудистой недостаточности пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

При поступлении состояние оценено, как тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена шоком неясной этиологии. Сознание не нарушено. Клинические признаки гипоперфузии: кожный покров бледный, холодный, липкий. Дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений (ЧДД) 23 в минуту, продолжена респираторная поддержка: инсuffляция увлажненным кислородом с потоком 15 л/мин, на этом фоне периферическая кислородная сатурация (SpO₂) 93 %. Аускультативно выслушивались по всем легочным полям сухие, а затем мелкопузырчатые влажные хрипы. Прикроватно выполнен BLUE протокол (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) – лоцированы билатеральные множественные В – линии (является признаком отека легких). Стойкая гипотензия. На этапе профильного отделения ответа на инфузионную нагрузку не получено. Артериальное давление (АД) 87 и 59 мм рт. ст., ЧСС 70 в минуту, ритм синусовый. Начата вазопрессорная поддержка раствором Норадrenalина 0,32 мкг/кг/мин. Темп диуреза резко снижен до 30 мл/ч, что также является следствием гипоперфузии.

Учитывая клиническую картину острой сердечно-сосудистой недостаточности с развитием вторичной дыхательной, установлен наиболее вероятный ведущий синдром – кардиогенный шок (КШ). Начат диагностический поиск причины развития КШ.

По результатам трансторакальной ЭХО–КГ: нарушения локальной сократимости левого ЛЖ. ЛЖ не расширен. Концентрическое ремоделирование ЛЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена.

Фракция изгнания ЛЖ по Симпсону 56 %. Повышенное давление заполнения ЛЖ. Дилатация правого желудочка (ПЖ). Повышение давления в легочной артерии. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 38 мм рт. ст. Индекс нарушения локальной сократимости 1,5.

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ): ритм синусовый, блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК): на обзорной рентгенограмме ОГК отмечается выраженное усиление легочного рисунка вследствие полнокровия, определяется равномерное снижение прозрачности обоих легочных полей, с обеих сторон отмечается наличие подкожной эмфиземы мягких тканей. Сердце не увеличено.

Газовый состав артериальной крови и кислотно-основного состояния (КОС): субкомпенсированный метаболический лактат – ацидоз.

При получении результатов инструментальных и лабораторных исследований пациентка осмотрена дежурным врачом-кардиологом. Учитывая наличие острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН), появление зон нарушения локальной сократимости ЛЖ, БЛНПГ по ЭКГ, нестабильной гемодинамики с применением вазопрессорной поддержки, повышения Тропонина Т (14,42–15,82 пг / мл), врачом-кардиологом принято решение о проведении диагностической коронароангиографии (КАГ) для дифференциальной диагностики между двумя предварительными установленными диагнозами:

1. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST высокого риска от 08.11.2023 г. Перенесенный инфаркт миокарда (ПИМ) (неизвестной давности). БЛНПГ. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4.

2. Кардиомиопатия Такоубо? H2A. Killip IV. Отек легких от 08.11.2023 г. Кардиогенный шок (КШ) от 08.11.2023 г.

По результатам КАГ тип кровоснабжения миокарда правый, выраженная извитость коронарных артерий. Коронарные артерии без рентгенологических признаков гемодинамически значимых поражений. (рис. 3).

В ходе дифференциальной диагностики, по причине отсутствия атеросклеротических поражений по результатам КАГ, предварительный диагноз “ОКС без подъема сегмента ST высокого риска от 08.11.2023 г.” был снят.

При установлении диагноза “кардиомиопатия такоубо” была использована шкала стратификации риска и алгоритм диагностики InterTAK (InterTAK Diagnostic Criteria, 2018 г.) (табл. 1).

По шкале стратификации риска InterTAK у пациентки 74 балла, что говорит о синдроме такоубо с вероятностью более 90 %.

Так как в настоящее время нет рандомизированных клинических исследований, касающихся лечения пациентов с кардиомиопатией такоубо, принято решение о проведении посиндромной терапии, учитывая конкретную клиническую ситуацию и стратификацию риска развития осложнений. Тактика согласована с врачом-кардиологом. В ОРИТ проводилось следующее лечение:

- Антикоагулянтная терапия (нефракционированный гепарин) – профилактика кардиологических осложнений.
- Петлевые диуретики (фуросемид).
- Инсулинотерапия (в анамнезе у пациентки сахарный диабет).

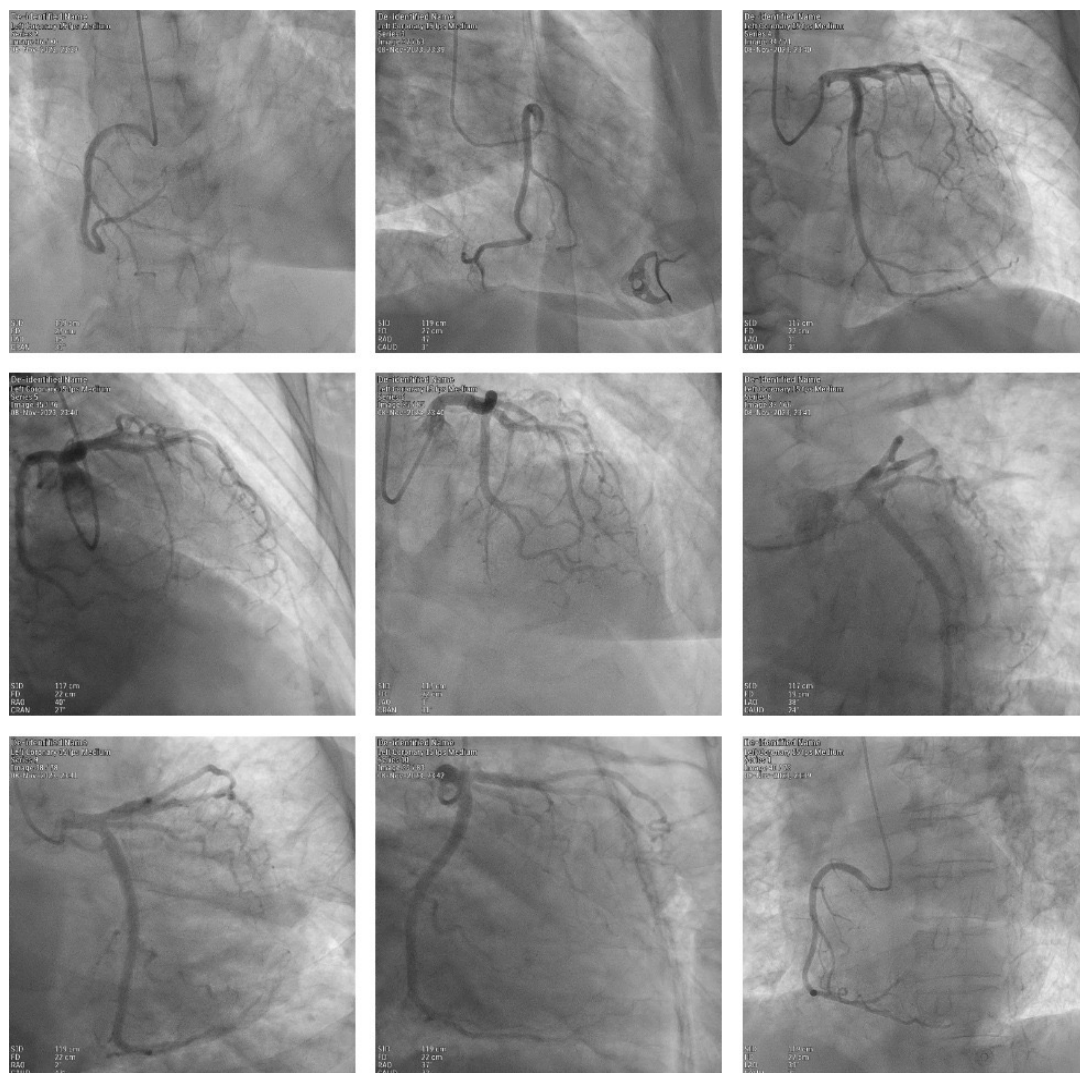


Рис.3. Диагностическая КАГ пациентки.
Fig. 3. Diagnosis coronary angiography of the patient.

Таблица 1. Шкала стратификации риска InterTAK (2018 г.).
Table 1. The InterTAK takotsubo syndrome risk stratification scale (2018).

Показатель	Баллы	Клинический случай
Женский пол	25	+
Эмоциональный стресс	24	+
Физический стресс	13	+
Отсутствие депрессии сегмента ST на ЭКГ (кроме отведения AVR)	12	+
Психические нарушения	11	-
Неврологические нарушения	9	-
Удлинение интервала Q-T	6	-
Интерпретация	Пациенты с итоговым значением в 30 баллов имеют прогнозируемую вероятность развития КТ <1%, лица с 50 баллами – 18%, а пациенты, у которых > 70 баллов - >90%	

- Согласно данным литературы, рутинное использование вазопрессоров и инотропных препаратов в лечении КШ при кардиомиопатии такоцубо может быть потенциально опасным. В качестве альтернативы классической инотропной поддержки может быть использован левосимендан-некатехоламинергический препарат (только при нарушении систолической функции при систолическом АД ≥ 90 мм рт. ст. и отсутствии обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) [11]. В данной клинической ситуации назначение Левосимендана неприемлемо. От применения инотропных препаратов (Добутамин, Допамин) решено воздержаться, ввиду наличия противопоказаний к Добутамину (выраженные нарушения AV – проводимости (в т.ч. блокады ножек пучка Гиса) и высокого риска развития аритмий в острой фазе кардиомиопатии такоцубо на фоне введения Допамина. Препаратом выбора в лечении КШ в данной ситуации был Норадреналин.
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) и бета-адреноблокаторы не назначались в связи с нестабильной гемодинамикой.
- Антибактериальная и противогрибковая терапия в последующем была назначена согласно результатам бактериологических посевов и чувствительности к антимикробным препаратам.

09.11.23 г. Состояние пациентки оставалось тяжелым за счет полиорганной недостаточности (острая сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная, церебральная недостаточность). Появились количественные изменения уровня сознания: оглушение 1 степени. Респираторная поддержка осуществлялась в прежнем объеме, доза вазопрессорной поддержки для поддержания гемодинамики варьировала 0,32 – 0,4 мкг/кг/мин.

09.11.23 г. выполнена компьютерная томография (КТ) ОГК с ангиопульмонографией: застойные изменения по малому кругу кровообращения, двусторонний гидроторакс (справа 72 мм, слева 39 мм). Межмышечная и подкожная эмфизема, пневмомедиастинум (после проведенного оперативного вмешательства). Данных, указывающих на тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА) не получено.

В динамике выполнено ультразвуковое исследование плевральных полостей: 09.11.23 г. лоцирована свободная жидкость справа 58 мм, слева 42 мм. 10.11.23 г. лоцирована свободная жидкость справа 10 мм, слева до 40 мм. 09.11.23 г. выполнена плевральная пункция, эвакуировано 1200 мл

светло-желтой жидкости, исследована на общие и биохимические свойства, без патологии.

10.11.23 г. проведен консилиум в составе: заместителя главного врача по медицинской части, врача-кардиолога, врачей анестезиологов-реаниматологов, врачей-хирургов. Участники консилиума ознакомились с результатами проведенных лабораторных и инструментальных исследований, возражений по установленному диагнозу нет, с тактикой лечения согласны.

На фоне проводимого лечения отмечается разнонаправленная динамика. Состояние пациентки оставалось по-прежнему тяжелым. 10.11.23 г., учитывая прогрессирование клиники гипоксии в сочетании с гипоксемией (снижение парциального давления кислорода (pO_2) до 60 мм рт. ст., снижение индекса оксигенации до 171), выполнена ротация респираторной поддержки на высокопоточную оксигенацию (ВПО) с потоком 52 л/мин, фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) 60 %. На этом фоне ЧДД колебалась от 16 до 21 в минуту, SpO_2 95 – 97 %. Появилась тенденция к снижению вазопрессорной поддержки, доза Норадреналина снизилась до 0,16 мкг/кг/мин. Однократно на кардиомониторе зафиксирован эпизод пароксизма фибрилляции предсердий с частотой сердечных сокращений до 150 в минуту, купирован медикаментозно (Амиодарон 300 мг внутривенно), далее сохранялся синусовый ритм. Разрешалась острая почечная недостаточность, темп диуреза увеличился до 55 мл/час, лабораторно сохранялся повышенный уровень азотистых шлаков.

В ходе интенсивной терапии в прежнем объеме к концу 5-х суток в отделении реанимации и интенсивной терапии наблюдается стойкая положительная динамика. Регрессия дозы Норадреналина до 0,01 мкг/кг/мин с дальнейшей стабилизацией гемодинамики и отключением вазопрессорной поддержки. Ротирована респираторная поддержка с высокопоточной оксигенации до ингаляции увлажненным кислородом с потоком 2 л / мин. Темп диуреза увеличился до 110 мл/ч, стабилизация лабораторных показателей. (табл. 2)

На 6 сутки лечения 13.11.23 г. пациентка была переведена в профильное отделение.

Состояние пациентки средней степени тяжести, с положительной динамикой, соответствует объему оперативного вмешательства. При дальнейшей регистрации ЭКГ отмечается положительная динамика – ритм синусовый, патологических изменений нет.

Дальнейшее лечение проводилось в профильном хирургическом отделении в соответствии с протоколом послеоперационной тактики лечения основной хирургической патологии, под дополнительным наблюдением кардиолога. Полное

Таблица 2. Динамика лабораторных исследований в ОРИТ.
Table 2. Dynamics of laboratory tests in the intensive care unit.

Показатель	Референсные значения	09.11.23	11.11.23	13.11.23
Тропонин Т, пг/мл	0-14	15,8	86,4	15,04
Мочевина, ммоль/л	2 – 8,3	11,6	28,8	8,8
Креатинин, мкмоль/л	44 - 80	187,7	452,4	102,1
КФК, Ед/л	0 - 170	347	1399	1070
Глюкоза, ммоль/л	4,11 – 6,05	24,7	16,5	9,1
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3,57 – 10,46	15,3	18,1	4,5

отсутствие респираторной поддержки к 3 дню лечения в профильном отделении. В дальнейшем осуществлялся динамический лабораторный контроль - показатели в пределах референсных значений. Перед выпиской на контрольной трансторакальной ЭХО–КГ имевшие место зоны нарушения локальной сократимости не определялись. На 13 сутки в стационаре 20.11.2023 г. пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача–хирурга и врача–кардиолога поликлиники.

Предрасполагающими факторами для развития синдрома такоубо у пациентки являлись: гормональные факторы (сахарный диабет, период постменопаузы), психологический и физический стресс (оперативное лечение).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром такоубо является редким и опасным для жизни заболеванием. Его этиология и патогенез требуют дальнейшего изучения. При этом клиническая картина очень схожа с ишемическими заболеваниями сердца. Прогноз больных стресс–индуцированной кардиомиопатией в большинстве случаев неблагоприятный, следовательно, важно вовремя распознать болезнь и назначить адекватное лечение, которое стабилизирует состояние больного. Данный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики синдрома такоубо, которая обусловлена тем, что данное заболевание во многом имитирует острый коронарный синдром и/или тромбоэмболию лёгочной артерии. Основная особенность постановки данного диагноза заключается в том, что синдром такоубо можно установить только методом исключения другой тяжёлой патологии со стороны сердечно–сосудистой и лёгочной систем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиляревский С. Р. Кардиомиопатия такоубо. Подходы к диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ; 2013.
2. Матвеева М. Г., Гогин Г. Е., Алехин М. Н. Кардиомиопатия такоубо. Клиническая медицина. 2017;95(7):663-668. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-7-663-668.
3. Болдueva С. А., Евдокимов Д. С. Кардиомиопатия такоубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2022;27(3S):4993. doi:10.15829/1560-4071-2022-4993.
4. Суспицына И. Н., Сукманова И. А. Синдром такоубо. Клинико–патогенетические аспекты. Основы диагностики и лечения. Кардиология. 2020;60(2):96-103. doi:10.18087/cardio.2020.2.n521.
5. Латфуллин И. А., Ким З. Ф. Синдром Такоубо. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(6):109-120.
6. Евдокимова А. Г., Стрюк Р. И., Евдокимов В. В., Воронина Г. В., Михайлова И. С., Голикова А. А. Синдром такоубо (стресс–индуцированная кардиомиопатия): клиническое наблюдение. CardioСоматика. 2022;13(2):107-114. doi:10.17816/CS110908.
7. Шилова А. С., Шмоткина А. О., Яфарова А. А., Гиляров М. Ю. Синдром такоубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(4):598-604. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604.
8. Абдрахманова А. И., Цибулькин Н. А., Амиров Н. Б. и др. Синдром такоубо в клинике внутренних болезней. Вестник современной клинической медицины. 2017;10(6):49-60. doi:10.20969/VSKM.2017.10(6).49-60.
9. Литвиненко Р. И., Шуленин С. Н., Куликов А. Н., Нагорный М. Б., Бобров А. Л., Шлойдо Е. А. и др. О дифференциальной диагностике

транзиторной ишемии миокарда – Такоцубо-кардиомиопатии. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013;1(41):84-93

10. Алехин М. Н. Синдром такоцубо: значение эхокардиографии. Кардиология. 2017;57(7):80-89. doi:10.18087/cardio.2017.7.10009.

11. Болдуева С. А., Евдокимов Д. С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: клиническая картина, алгоритм диагностики, лечение, прогноз. Часть II. Российский кардиологический журнал. 2022;27(3S):4994. doi:10.15829/1560-4071-2022-4994.

REFERENCES

1. Gilyarevskiy S. R. Cardiomyopathy Takotsubo. Approaches to diagnosis and treatment. Moscow: Medpress-inform; 2013. (in Russ.).

2. Matveeva M. G., Gogin G. E., Alekhin M. N. Takotsubo cardiomyopathy: case report. Clinical Medicine (Russian Journal). 2017; 95(7):663-668. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-7-663-668 (In Russ.).

3. Boldueva S. A., Evdokimov D. S., Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. Russian Journal of Cardiology 2022;27(3S):4993. doi:10.15829/1560-4071-2022-4993. (In Russ.).

4. Suspitsyna I. N., Sukmanova I. A. Takotsubo syndrome. Clinical and pathogenetic aspects. Basics of diagnosis and treatment. Kardiologiya. 2020;60(2):96-103. (In Russ.). doi:10.18087/cardio.2020.2.n521.

5. Latfullin I. A., Kim Z. F. Takotsubo syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(6):109-120. (In Russ.).

6. Evdokimova A. G., Struk R. I., Evdokimov V. V., Voronina G. V., Mikhailova I. S., Golikova A. A. Takotsubo syndrome (stress-induced cardiomyopathy): case report. Cardiosomatics. 2022;13(2):107-114. doi:10.17816/CS110908 (In Russ.).

7. Shilova A. S., Shmotkina A. O., Yafarova A. A., Gilyarov I. M. Yu. Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis 2020;60(2):96-103. doi:10.18087/cardio.2020.2.n521. (In Russ.).

8. Abdrahmanova A. I., Tsibulkin N. A., Amirov N. B., Saifullina G. B., Galimzyanova L. A., Osloпова J. B. Takotsubo syndrome in the course of internal diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (6): 49-60. doi:10.20969/VSKM.2017.10(6).49-60. (In Russ.).

9. Litvinenko R. I., Shulenin S. N., Kulikov A. N., Nagorny M. B., Bobrov A. L., Shlodo E. A., et al. The differential diagnosis of transient myocardial ischemia – takotsubo-cardiomyopathy. Vestnik Rossiiskoi Voenno-Medicinskoi Akademii. 2013;1(41):84–93. (In Russ.).

10. Alekhin M. N. Syndrome Takotsubo: the Value of the Echocardiography Kardiologiya. 2017;57(7):80-89. doi:10.18087/cardio.2017.7.10009 (In Russ.).

11. Boldueva S. A., Evdokimov D. S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: clinical performance, diagnostic algorithm, treatment, prognosis. Part II. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(3S):4994. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2022-4994.

ЛЕЧЕНИЕ ОБШИРНОЙ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩЕЙ РАНЫ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА И СТОПЫ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Саркисян О. Г.¹, Сурков А. Н.^{2,8}, Бабич И. И.^{1,7}, Пархомина Н. А.⁴, Захарьян Е. А.³, Лосева Т. Д.¹, Черепанова А. А.⁴, Батыщева О. Е.⁴, Вавилова Н. С.⁴, Гончаров Е. Ю.⁴, Лозовая П. К.⁴, Гумер Р. Б.⁴, Сергиенко Т. О.⁴, Гончарук Л. Н.⁵, Щербакowa И. Ю.⁵, Фокин Е. В.⁶, Попов И. В.⁷

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, пер. Нахичеванский 29, Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, ул. Островитянова, дом 1, Москва, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 196603, ул. Парковая, дом 64-68, Санкт-Петербург, Пушкин, Россия

⁴ГБУ РО «Детская городская больница» в г. Новошахтинске, 346918, ул. Просвещения, дом 18, Новошахтинск, Россия

⁵ГБУ РО «Центральная городская больница» в г. Новошахтинске, 346918, ул. Просвещения, дом 20, Новошахтинск, Россия

⁶ГБУ РО «Детская городская больница» в г. Шахты, 346500, ул. Шевченко, 153, Шахты, Россия

⁷ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», 344015, ул. 339 Стрелковой Дивизии, 14, Ростов-на-Дону, Россия.

⁸ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», 117593, Литовский бульвар, д. 1А, Москва, Россия

Для корреспонденции: Пархомина Нина Александровна, врач детский хирург поликлинического отделения ГБУ РО «Детская городская больница» в городе Новошахтинске, e-mail: Sokolnina@mail.ru

For correspondence: Nina A. Parkhomina, a pediatric surgeon at the polyclinic department of Pediatric City Hospital in Novoshakhtinsk, e-mail: Sokolnina@mail.ru

Information about authors:

Sarkisyan O. G., <https://orcid.org/0000-0001-5293-986X>

Surkov A. N., <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Babich I. I., <https://orcid.org/0000-0001-8282-2785>

Parkhomina N. A., <https://orcid.org/0009-0004-5232-0329>

Zacharian E. A., <https://orcid.org/0000-0001-6544-1657>

Loseva T. D., <https://orcid.org/0009-0004-3245-395X>

Cherepanova A. A., <https://orcid.org/0009-0001-3290-6603>

Batysheva O. E., <https://orcid.org/0009-0005-3994-2403>

Vavilova N. S., <https://orcid.org/0009-0005-7963-2346>

Goncharov E. Yu., <https://orcid.org/0009-0000-4550-3179>

Lozovaya P. K., <https://orcid.org/0009-0006-9095-6509>

Gumer R. B., <https://orcid.org/0009-0002-1622-7739>

Sergienko T. O., <https://orcid.org/0009-0002-1031-5180>

Goncharuk L. N., <https://orcid.org/0009-0004-4114-5457>

Shcherbakova I. Yu., <https://orcid.org/0009-0006-0192-1866>

Fokin E. V., <https://orcid.org/0009-0009-7194-3536>

Popov I. V., <https://orcid.org/0009-0003-3895-7297>

РЕЗЮМЕ

Гнойная патология составляет более 70% в структуре хирургических заболеваний. При этом значительную ее долю составляют гнойно-воспалительные процессы мягких тканей, а наиболее часто рекомендуемым способом лечения является антибактериальная терапия. Однако, в настоящее время, перед врачом первичного звена здравоохранения стоит задача поиска способов лечения с минимальным применением антибиотиков в связи с развитием антибиотикорезистентных штаммов и значительного количества осложнений. В статье представлены результаты лечения пациента 15 лет с обширной ушибленной раной голеностопного сустава и стопы, лечение которой успешно проведено с помощью местного применения спиртового раствора 0,027% хлоргексидина биглюконата без использования системных антибактериальных препаратов. Пациенту проводили обработку раны с удалением старых марлевых повязок промыванием 3% раствором перекиси водорода, затем рана закрывалась марлевой салфеткой, смоченной 0,027% спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата, а также фиксирующим марлевым бинтом. В течение суток процедура повторялась 6-8 раз. Процентное соотношение компонентов используемого раствора составила: хлоргексидин 0,05% – 50%, спирт этиловый ректификованный 95% – 21,1%, вода дистиллированная – 28,9%. Пациенту удалось купировать воспалительный процесс мягких тканей голеностопного сустава и стопы с применением слабо концентрированного спиртового раствора хлоргексидина биглюконата, а также отказаться от применения системных антибактериальных препаратов. При этом не отмечалось химического ожога и дубления кожных покровов и мягких тканей области раны,

процедура легко переносилась пациентом, не вызывала болезненных ощущений, в связи с чем может быть рекомендована к применению.

Ключевые слова: ушибленные раны, раствор хлоргексидина биглюконата, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, воспаление, синегнойная палочка

CARE OF AN EXTENSIVE LONG-TERM NON-HEALING WOUND OF THE ANKLE JOINT AND FOOT WITHOUT SYSTEMIC ANTIBIOTICS

Sarkisyan O. G.¹, Surkov A. N.^{2,8}, Babich I. I.¹, Parkhomina N. A.⁴, Zacharian E. A.³, Loseva T. D.¹, Cherepanova A. A.⁴, Batyshcheva O. E.⁴, Vavilova N. S.⁴, Goncharov E. Yu.⁴, Lozovaya P. K.⁴, Gumer R. B.⁴, Sergienko T. O.⁴, Goncharuk L. N.⁵, Shcherbakova I. Yu.⁵, Fokin E. V.⁶, Popov I. V.⁷

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Turner National Medical Research Center for Pediatric Orthopedics and Trauma Surgery, St. Petersburg, Pushkin, Russia

⁴Pediatric City Hospital, Novoshakhtinsk, Russia

⁵Central City Hospital, Novoshakhtinsk, Russia

⁶Pediatric City Hospital, Shakhty, Russia

⁷Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

⁸Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

SUMMARY

Purulent pathology accounts for more than 70% of the structure of surgical diseases, while purulent-inflammatory processes of soft tissues make up a significant proportion of it, and the most often recommended treatment method is antibacterial therapy. However, currently the primary care physician is faced with the task of finding ways to treat with minimal use of antibiotics due to the development of antibiotic-resistant strains and a significant number of complications. The article presents the results of treatment of a 15-year-old patient with an extensive bruised ankle and foot wound. Patient was successfully treated with topical application of an alcohol solution of 0.027% chlorhexidine bigluconate without the use of systemic antibacterial drugs. The patient was treated with the removal of old gauze bandages, rinsing with a 3% solution of hydrogen peroxide, then the wound was closed with a gauze cloth moistened with 0.027% alcohol solution of chlorhexidine bigluconate, as well as a fixing gauze bandage. The procedure was repeated 6-8 times during the day. The percentage of components of the solution used was: chlorhexidine 0.05% – 50%, rectified ethyl alcohol 95% – 21.1%, distilled water – 28.9%. The patient managed to stop the inflammatory process of the soft tissues of the ankle joint and foot with the use of a weakly concentrated alcoholic solution of chlorhexidine bigluconate, as well as to abandon the use of systemic antibacterial drugs. At the same time, there was no chemical burn and tanning of the skin and soft tissues of the wound area, the procedure was easily tolerated by the patient, did not cause painful sensations, and therefore can be recommended for use.

Key words: contused wounds, chlorhexidine bigluconate solution, antibacterial therapy, antibiotic resistance, inflammation, *Pseudomonas aeruginosa*

Гнойная патология составляет более 70% в структуре хирургических заболеваний, при этом значительную ее долю составляют гнойно-воспалительные процессы мягких тканей и, к настоящему времени, известны различные способы лечения данной патологии [1; 2]. Наиболее часто рекомендуемым методом лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей является антибиотикотерапия в сочетании с применением местных антисептических растворов.

Однако, в настоящий момент, несмотря на большой арсенал антимикробных препаратов, перед врачом первичного звена здравоохранения стоит задача лечения обратившегося пациента с минимальным применением антибиотиков. Это связано с тем, что антибактериальная терапия часто осложняется появлением аллергических реакций, гепато- и нефротоксичностью, нарушением кишечного биома, антибиотик-ассоциированной диареей, псевдомембранозным колитом, вести-

булярными нарушениями, ототоксичностью, а ошибки в её применении, бесконтрольный прием антибактериальных препаратов и возможность свободного их приобретения пациентами (без назначения врача), привело к появлению мультирезистентных штаммов [3-9].

Растущий уровень тревоги относительно возникновения резистентности клинически значимых патогенов привел к принятию Всемирной организацией здравоохранения в 2001 г. глобальной стратегии по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. Так были предложены конкретные меры по сдерживанию антибактериальной резистентности на государственном уровне, а их реализацию было рекомендовано рассматривать как приоритет в деятельности национальных систем здравоохранения [10].

В настоящее время доказано, что хлоргексидин взаимодействует с фосфат-содержащими белковыми структурами в клеточной стенке бак-

терий, что приводит к смещению осмотического равновесия, повреждению цитоплазматической мембраны бактерии, потере цитоплазматических компонентов и выходу клеточного содержимого из клетки (ионов, биологически активных веществ). В высоких концентрациях хлоргексидин проникает внутрь клетки и создает стойкие преципитаты с аденозинтрифосфатом и нуклеиновыми кислотами, что приводит к гибели бактериальной клетки, на фоне чего блокируется синтез нуклеиновых кислот и белков, вызывающих воспалительную реакцию [11].

Учитывая вышеизложенное, нами был разработан эффективный и простой с технической точки зрения способ лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей, исключая инвазивность и возможность развития обозначенных осложнений на фоне применения системных антибактериальных препаратов. Результат достигается тем, что рану промывают 3% перекисью водорода, местную медикаментозную терапию проводят с применением водно-спиртового раствора хлоргексидина при следующем соотношении компонентов: 0,05% хлоргексидин – 50% от общего объема раствора, 95% спирт этиловый ректификованный – 21,1%, вода дистиллированная – 28,9%. На рану накладывают влажную повязку, пропитанную водно-спиртовым раствором хлоргексидина и фиксируют. Процедуру повторяют до 6-8 раз в сутки до полной эпителизации раны и исчезновения признаков воспаления. Курс лечения обычно составляет 5-15 дней [12].

Проведен ретроспективный анализ амбулаторной карты ГБУ РО «Детская городская больница в г. Новошахтинск и выписного эпикриза стационарного больного ГБУРО «Детская городская больница» в г. Шахты. Согласие пациента и родителей пациента на публикацию клинического случая получено 12.11.24 г.

Исследование проводилось на основании подписанного пациентами информированного добровольного согласия, одобренного независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, выписка из протокола заседания № 19 от 05.12.2024 г.

Пациент Ж., 15 лет. Обратился на прием к детскому хирургу с жалобами на боли, отек в области правой нижней конечности, ограничение движений правого голеностопного сустава, подъемы температуры до 38,0°C.

Из анамнеза известно, что в августе 2024 г. получена травма в результате дорожно-транспортного происшествия – ребенок управлял мопедом, когда в результате нарушения правил дорожного движения одним из участников движения произошло столкновение с грузовым автомобилем. В

связи с полученными травмами был госпитализирован в ГБУ РО «Детская городская больница» г. Шахты с диагнозом «Сочетанная травма. Закрытая черепно-мозговая травма легкой степени тяжести. Сотрясение головного мозга. Закрытый перелом 4 плюсневой кости правой стопы. Закрытый вывих ладьевидной кости. Ушибленные раны правого коленного сустава, правой голени, тыльной поверхности правой стопы».

В стационаре выполнена первичная хирургическая обработка ран, закрытая репозиция костных фрагментов правой стопы, фиксация задней гипсовой лонгетой. На протяжении стационарного лечения получал длительную антибактериальную терапию с применением цефалоспоринов III поколения, гемостатическую терапию, ангиопротекторы, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, а также проводились перевязки полученных ран. В связи со стабилизацией состояния и купированием признаков сотрясения головного мозга пациент был выписан на амбулаторное лечение по месту жительства.

При первичном обращении в поликлиническое подразделение по месту жительства общее состояние оценивалось ближе к удовлетворительному. Температура тела 37,6°C, кожные покровы и видимые слизистые были естественного окраса. Кардиореспираторный статус был без особенностей. Локально: при осмотре пациента и снятии фиксирующих повязок отмечался выраженный отек голеностопного сустава и стопы, резкая болезненность при пальпации и пастозность мягких тканей. По тыльной поверхности голеностопного сустава и стопы визуализируется рвано-ушибленная рана 16,5×8,0 см, дном раны являлась подкожно-жировая клетчатка и сухожилие длинного разгибателя первого пальца правой стопы. В ране отмечались признаки вторичного инфицирования – она была покрыта фибрином с наличием гнойного отделяемого и дефекта кожных покровов (Рисунок 1). Рана обработана 3% перекисью водорода, а также наложены марлевые повязки, смоченные водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата. Щелочные растворы для обработки ран не применялись.

При проведении первичной перевязки полученных ран был выполнен забор отделяемого для проведения бактериологического исследования. В результате исследования был выделен штамм *Pseudomonas aeruginosa* 4×10⁵ КОЕ, чувствительный к ципрофлоксацину и слабо чувствительный к амикацину. К остальным группам антибактериальных препаратов отмечалась устойчивость. По данным клинического анализа крови был выявлен незначительный лейкоцитоз до 12,0×10⁹/л, а также снижение уровня гемоглобина до 102 г/л (что



Рис. 1. Рана голеностопного сустава и стопы. Рана покрыта фибрином с наличием гнойного отделяемого и дефекта кожных покровов. Дном раны является подкожно-жировая клетчатка и сухожилие длинного разгибателя первого пальца правой стопы.

Fig. 1. Ankle and foot injury. The wound is covered with fibrin with the presence of purulent discharge and a skin defect. The bottom of the wound is fatty tissue and the tendon of the long extensor of the first toe of the right foot.

было расценено как постгеморрагическая анемия) и увеличение СОЭ до 56 мм/ч.

Проведен консилиум в составе участкового педиатра, дежурного педиатра, невролога, гастроэнтеролога ГБУЗ РО «Детская городская больница» в городе Новошахтинске. С целью коррекции анемии назначены препараты железа. В связи с восстановительным периодом ЗЧМТ назначены витаминные комплексы и нестероидные противовоспалительные средства.

С целью определения дальнейшей тактики лечения пациент заочно был консультирован травматологом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» и дежурным хирургом ГБУЗ РО «Областная детская клиническая больница». Тактика лечения была согласована.

На основании полученных данных пациенту был поставлен диагноз: «Сочетанная травма. Обширная ушибленная рана мягких тканей правого голеностопного сустава и стопы. Сотрясение головного мозга. Закрытый перелом 4 плюсневой кости правой стопы. Перелом пяточной кости? Закрытый вывих ладьевидной кости. Закрытая черепно-мозговая травма легкой степени тяжести. Восстановительный период».

Учитывая вышеперечисленный анамнез, данные объективного осмотра, наличие в бактериологическом посеве отделяемого из раны резистентного штамма *P. aeruginosa*, ранее проведенный длительный курс антибактериальной терапии,

было решено вести пациента по разработанному авторами способу лечения гнойно-септических процессов мягких тканей.

Родителям пациента было рекомендовано проводить в домашних условиях обработку раны 3% перекисью водорода, затем выполнить наложение повязки со спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата 0,027% при следующем соотношении компонентов, мас. %: хлоргексидин 0,05% – 50%, спирт этиловый ректификованный 95% – 21,1%, вода дистиллированная – 28,9%, оставляя бинтовую повязку на пациенте до полного высыхания. Процедуру выполнять 6-7 раз в сутки.

С целью коррекции тактики лечения пациенту проведена компьютерная томография голени с захватом голеностопного сустава. На основании результатов исследования выявлены слабо консолидирующиеся перелом оснований 2 и 4 плюсневых костей, перелом ладьевидной, кубовидной, всех клиновидных костей, переднего отдела пяточной кости. Между костями отмечаются мелкие отдельно лежащие костные фрагменты. Жидкостные скопления в полостях суставов, отек и инфильтрация периартикулярных тканей (рис. 2).



Рис. 2. Компьютерная томография голени с захватом голеностопного сустава. Слабо консолидирующиеся перелом оснований 2-го и 4-го плюсневых костей, перелом ладьевидной, кубовидной, всех клиновидных костей, переднего отдела пяточной кости. Между костями отмечаются мелкие отдельно лежащие костные фрагменты.

Fig. 2. CT image of the leg and the ankle joint. Weakly consolidating fractures of the bases of the 2nd and 4th metatarsal bones, fractures of the navicular, cuboid, all cuneiform bones, and the anterior part of calcaneus, with small isolated fragments between the bones.

При проведении ультразвукового исследования мягких тканей правого голеностопного сустава: патологические образования выявлены не были, подкожная клетчатка отечна, при цветном доплеровском картировании отмечалось умеренное усиление кровотока по тыльной поверхности средней трети правой стопы. По контуру мелких костей стопы определялись несколько мелких свободных костных фрагментов посттравматического характера.

При динамическом наблюдении отмечалось постепенное купирование воспалительного процесса, значительное улучшение общего состояния, нормализация температуры тела, нормализация гематологических показателей пациента.

При контрольной явке на 81-е сутки амбулаторного лечения (92-е сутки после получения травмы) при объективном осмотре общее состояние пациента было удовлетворительное. Температура тела 36,6°C кожные покровы и видимые слизистые естественного окраса. Кардиореспираторный статус без особенностей. Отек голеностопного сустава и правой стопы отсутствовал, пальпация этой области безболезненна. Рана по передней поверхности голеностопного сустава и стопы эпителизировалась с формированием гипертрофического рубца (рис. 3). Была назначена соответствующая терапия, начато физиотерапевтическое лечение с целью усиления кровообращения в области голеностопного сустава и стопы, рекомендовано проведение спиральной КТ голеностопного сустава в декабре 2024 г. с дальнейшей коррекцией лечения переломов правой стопы.

В отечественной литературе описаны различные способы лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей с применением физических факторов, например, кварцевое облучение, УВЧ-терапия, электрофорез с антибиотиками,

ультразвуковая обработка раны с антисептическими растворами, обработка гелий-неоновым лазером [2]. Однако каждый из этих методов всегда входит в структуру комплексной терапии, влияет только на определенную фазу воспаления и не может применяться в качестве самостоятельного способа лечения, а уж тем более затруднено их применение в домашних условиях.

В представленном клиническом случае лечение проводилось только путем местного применения спиртового раствора хлоргексидина биглюконата 0,027%. Также следует отметить, что у пациента не отмечалось химического ожога и дубления кожи, процедура легко переносилась ребенком и не вызывала болезненных ощущений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай демонстрирует, что путем применения спиртового раствора хлоргексидина биглюконата 0,027%, удалось купировать воспалительный процесс кожи и подкожной жировой клетчатки у пациента детского возраста с обширной ушибленной раной голеностопного сустава.

Показано, что разработанный нами способ лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей, исключая инвазивность, применение дополнительной аппаратуры и лишенный осложнений на фоне применения системных антибактериальных препаратов, является альтернативным способом лечения в условиях ограниченной возможности применения методов лечения, где задействованы физические факторы и антибактериальная терапия, и в ряде случаев, может быть рекомендован к практическому применению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Мохов Е. М., Армасов Г. А., Амрулаева Г. А. Оценка эффективности местного применения перфторана при лечении нагноительных процессов мягких тканей. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011;4(1):90-93.
2. Детская хирургия: национальное руководство. Под ред. Ю. Ф. Исакова. М.; 2009.
3. Хайрутдинова А. Г., Кулагина Л. Ю., Валиуллина И. Р. Клиническая фармакология антибактериальных препаратов в педиатрии. Практическая медицина. 2021;19(4):26-31. doi:10.32000/2072-1757-2021-4-26-31.
4. Орлова Н. В. Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии. Медицинский Совет. 2022;(8):89-97. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-8-89-97.



Рис. 3. Рана голеностопного сустава и стопы в стадии эпителизации. Отмечается формирование умеренного гипертрофического рубца.

Fig. 3. The wound of the ankle and foot is in the stage of epithelialization. The formation of a moderate hypertrophic scar.

5. Ильина С. В. Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(6):508-514. doi: 10.15690/pf.v14i6.1834.
6. Калугина Д. Ю., Кузнецова Ю. Е., Редозубова Е. В. и др. Антибиотики. Побочные явления и осложнения антибиотикотерапии. Принципы рациональной антибиотикотерапии. *Международный студенческий научный вестник*. 2014;(4):41.
7. Черненко Т. В. Псевдомембранозный колит: диагностика, лечение и профилактика (обзор литературы). *Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2016;(1):33-39.
8. Шляпников С. А., Насер Н. Р., Батыршин И. М. и др. Антибиотик-ассоциированный колит – новая проблема в хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2020;15(2):138-142. doi:10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024.
9. Сурков А. Н. Возможности пробиотической терапии в комплексном лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(2):132-136.
10. Глобальный план действий по сдерживанию антибиотикорезистентности, ВОЗ. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1. (дата обращения 14.12.24).
11. Denton G. W. Chlorhexidine. In: Block S., ed. *Disinfection, Sterilization, and Prevention*. Philadelphia. 2000:321-36.
12. Патент РФ на изобретение № 2818152 C1. Оpubл. 24.04.2024, Бюл. №12. Саркисян О. Г., Пархомин И. А., Пархомина Н. А., Черепанова А. А., Цупка А. С., Лосева Т. Д., Сурков А. Н. Способ лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей. URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet. (Дата обращения 14.12.2024).
2. Pediatric surgery: a scientific guide. Y. F. Isakov, eds. M.; 2009. (In Russ.).
3. Khairutdinova A. G., Kulagina L. Yu., Valiullina I. R. Clinical pharmacology of antibacterial drugs in pediatrics. *Practical Medicine* 2021;19(4):26-31. (In Russ.). doi:10.32000/2072-1757-2021-4-26-31.
4. Orlova N. V. Antibiotic resistance and modern strategy of antibacterial therapy. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2022; (8):89-97. (In Russ.). doi:10.21518/2079-701X-2022-16-8-89-97.
5. Ilyina S. V. Irrational use of antibiotics in medicine: the crisis of antibiotic resistance, and what we can do. *Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 508–514. (In Russ.). doi:10.15690/pf.v14i6.1834.
6. Kalugina D. Yu., Kuznetsova Yu. E., Redozubova E. V., et al Antibiotics. Side effects and complications of antibiotic therapy. Principles of rational antibiotic therapy. *International Student Scientific Bulletin* 2014;(4):41. (In Russ.).
7. Chernenkaya T. V. Pseudomembranous colitis: diagnosis, treatment and prevention (literature review). *N. V. Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care* 2016;(1):33-39. (In Russ.).
8. Shlyapnikov S. A., Naser N. R., Batyrrshin I. M., et al Antibiotic-associated colitis is a new problem in surgery. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2020;15(2):138-142. (In Russ.) doi:10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024.
9. Surkov A. N. Possibilities of probiotic therapy in the complex treatment of antibiotic-associated diarrhea in children. *Issues of modern Pediatrics* 2011; 10 (2):132-136. (In Russ.).
10. Global action plan on antimicrobial resistance, WHO. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1 (Accessed December 14, 2024). (In Russ.).
11. Denton G. W. Chlorhexidine. In: Block S., ed. *Disinfection, Sterilization, and Prevention*. Philadelphia. 2000:321-36.
12. Patent RU № 2818152 C1. Publ. 24.04.2024, Byul. No. 12. Sarkisyan O. G., Parkhomin I. A., Parkhomina N. A., Cherepanova A. A., Tsupka A. S., Loseva T. D., Surkov A. N. Method of treatment of purulent-inflammatory processes of soft tissues. (In Russ.). URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet. (Accessed December 14, 2024).

REFERENCES

1. Mokhov E. M., Armasov G. A., Amrulaeva G. A. Evaluation of the effectiveness of topical application of perfluorane in the treatment of suppurative processes of soft tissues. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery* 2011;4(1):90-93. (In Russ.).

СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОЗА МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Стяжкина С. Н.^{1,2}, Яковлев А. А.^{1,3}, Аюбов Р. К.¹, Тахиров Ш. У.¹

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

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

³БУЗ УР «Городская клиническая больница №2», 426008, ул. Пушкинская, 219, Ижевск, Россия

Для корреспонденции: Аюбов Роман Кемранович, студент ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», 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>

Yakovlev A. A., <https://orcid.org/0000-0002-1987-2138>

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

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

РЕЗЮМЕ

Опухоль Клатскина представляет собой редкое и агрессивное злокачественное новообразование, которое сложно диагностировать на ранних стадиях из-за пересекающихся симптомов с другими заболеваниями желчевыводящих путей. Современные методы визуализации, включая ультразвуковое исследование, компьютерную томографию и магниторезонансную томографию, значительно улучшают диагностику, однако на практике диагностические задержки всё ещё встречаются. Это часто приводит к развитию серьёзных осложнений, таких как острый билиарный панкреатит, холангит, сепсис и полиорганная недостаточность. Задержка в установлении диагноза или начале лечения ухудшает прогноз пациентов, что подчёркивает необходимость совершенствования подходов к ранней диагностике, применения комплексного обследования и улучшения лечебной тактики. Обсуждены трудности диагностики и лечения опухоли Клатскина в условиях многопрофильного стационара на примере клинических случаев пациентов с механической желтухой. Представлены два клинических случая пациентов с опухолью Клатскина. Описаны проблемы на этапах дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения. Во всех случаях пациенты поступали с симптомами механической желтухи, что затрудняло постановку раннего диагноза. Промедление с диагностикой приводило к прогрессированию заболевания и развитию осложнений, включая панкреонекроз и полиорганную недостаточность. Хирургическая тактика включала чрескожное дренирование желчных путей, однако выполнение радикальных операций было затруднено из-за запущенности опухолевого процесса. Лечение носило преимущественно паллиативный характер. Ранняя диагностика и своевременная хирургическая коррекция обструкции желчных путей значительно улучшают прогноз пациентов с опухолью Клатскина. Диагностические ошибки и задержка лечения увеличивают риск осложнений и летальности, подчёркивая необходимость строгого соблюдения клинических рекомендаций.

Ключевые слова: опухоль Клатскина, механическая желтуха, диагностика, многопрофильный стационар, дифференциальная диагностика, этиология.

THE DIFFICULTY OF DIAGNOSIS OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL (CLINICAL CASE)

Styazhkina S. N.^{1,2}, Yakovlev A. A.^{1,3}, Ayubov R. K.¹, Takhirov Sh. U.¹

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russia.

³City Clinical Hospital No. 2, Izhevsk, Russia.

SUMMARY

Klatskin tumor is a rare and aggressive malignant neoplasm that is difficult to diagnose in its early stages due to overlapping symptoms with other biliary tract diseases. Modern imaging methods, including ultrasound, CT, and MRI, significantly improve diagnostic accuracy. However, diagnostic delays are still observed in clinical practice, which often leads to serious complications such as acute biliary pancreatitis, cholangitis, sepsis, and multiple organ failure. Delays in diagnosis or initiation of treatment worsen the prognosis for patients, underscoring the need for improved approaches to early diagnosis, comprehensive examination, and better treatment strategies. To assess the challenges of diagnosing and treating Klatskin tumor in a multidisciplinary hospital setting based on clinical cases of patients with obstructive jaundice. Two clinical cases of patients with Klatskin tumor are presented. Diagnostic challenges and treatment strategies at various stages of the disease are described. Results. In all cases, patients presented with symptoms of obstructive jaundice, which complicated early diagnosis. Delays in accurate diagnosis led to disease progression and complications, including pancreonecrosis and multiple organ failure. Surgical tactics included percutaneous biliary drainage, but radical operations were

hindered by the advanced stage of the tumor. The treatment was primarily palliative. Early diagnosis and timely surgical correction of bile duct obstruction significantly improve the prognosis for patients with Klatskin tumor. Diagnostic errors and treatment delays increase the risk of complications and mortality, highlighting the need for strict adherence to clinical guidelines.

Key words: Klatskin tumor, obstructive jaundice, diagnosis, multidisciplinary hospital, differential diagnosis, etiology.

Определение этиологии механической желтухи является сложной задачей, которая затруднена в условиях многопрофильного стационара. Пациенты с механической желтухой могут быть госпитализированы как в хирургическое отделение, например при желчнокаменной болезни (ЖКБ), так и в терапевтическое отделение при подозрении на неспецифический гепатит с явлениями холестаза. В таком случае классические показатели механической желтухи не всегда выявляются, поэтому постановка правильного диагноза является часто сложной задачей для клиницистов [1; 2].

Опухоль Клатскина (ОК) – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток слизистой оболочки желчных протоков печени. Рост опухоли инфильтративный, по ходу желчных протоков, поэтому часто хирургический метод является основным в лечении внепеченочной холангиокарциномы. Первым проявлением злокачественной опухоли у 90% больных является механическая желтуха [3].

Относительно редкое заболевание, встречающееся с частотой 2-5% от всех злокачественных новообразований. Чаще наблюдается у лиц старше 50 лет. Область бифуркации поражается в 20% случаев, правый и левый печеночные протоки – в 10%, проксимальная часть общего желчного протока – в 30%. Дистальная часть общего желчного протока – в 20-25%. В 5% случаев наблюдается мультифокальный рост [4-6].

Классификация Висмута-Корлетта, предложенная в 1975 году, стала важным этапом в изучении холангиокарцином. Она была разработана для классификации ОК по степени вовлеченности бифуркации печеночных протоков [7-9].

ОК может быть трудно отличить от других причин механической желтухи, таких как камни в желчном пузыре или протоках. Следовательно, блокирование желчных протоков приводит к застою желчи и развитию осложнений, таких как механическая желтуха, гипербилирубинемия [10]. Таким образом, ранняя диагностика механической желтухи и правильное определение этиологии развития заболевания является актуальной задачей, которая позволяет выбрать эффективное лечение и улучшить прогноз заболевания.

Клинический случай 1.

Больной П. в возрасте 68 лет обратился 23.12.2023г. в дежурную хирургию городской клинической больницы с жалобами на общую слабость, боли в правом подреберье и пожелтение кожных покровов. По данным физикального обследования и лабораторно-инструментальным показателям: ультразвуковое исследование (УЗИ) – диффузные изменения печени, поджелудочной железы по типу жирового гепатоза; аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 130 ед/л; аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 124 ед/л; уровень общего билирубина (ОБ) – 58,0 мкмоль/л, острой хирургической патологии не выявлено. В связи с наличием погрешностей в диете и злоупотреблением спиртосодержащими напитками, жалобы соответствуют поставленному диагнозу «Хронический гепатит неуточненный». Был направлен на госпитализацию в терапевтическое отделение по месту медицинского обслуживания.

Заключение общего и биохимического анализа крови: лимфоцитоз (44,0%); значительно повышена СОЭ (23 мм/ч), уровень ОБ (393,0 мкмоль/л), АСТ (126,9 ед/л), АЛТ (101,4 ед/л), активность щелочной фосфатазы (ЩФ) (363,8 ед/л), содержание натрия (145,1 ммоль/л), АЧТВ (39,3 сек). Снижены протромбиновый индекс (46,1 %), протромбиновое время (1,82 сек).

Результаты спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов брюшной полости (ОБП) с внутривенным болюсным контрастированием (28.11.2023г.): ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. Образование мягкотканной плотности на уровне правых долевых желчных протоков – ОК (рис.1). Единичный увеличенный медиастинальный лимфоузел на уровне бифуркации – вероятно метастаз.

Выполнено УЗИ органов брюшной полости (28.12.2023г.), на котором наблюдались УЗ-признаки объемного образования в области ворот печени, механического холестаза, блока на уровне общего внутрипеченочного протока; ЖКБ, хронического калькулезного холецистита, деформации желчного пузыря, симптом Курвуазье, гепатомегалия, умеренных диффузных изменений печени и поджелудочной железы.

С диагностической и декомпрессионной целью пациенту выполнено чрескожное чреспече-

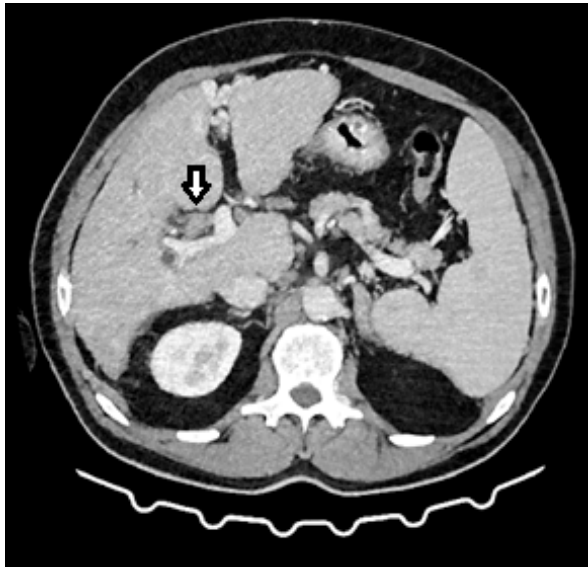


Рис.1. Опухоль Клатскина на уровне правых долевых желчных протоков.

Fig. 1. Klatskin's tumor is at the level of the right lobular bile ducts.

ночное наружное дренирование (ЧЧНД) желчных протоков (29.12.2024 г.).

В ходе процедуры определен 2 тип опухолевого роста, установлен дренаж в правый печеночный желчный проток.

Даже на фоне декомпрессии и функционирования холангиостомы у пациента развилась полиорганная недостаточность с явлениями холестаза и тяжелой гепатаргией, грубым снижением белково-синтетической функции печени.

Результаты общего и биохимического анализов крови в постоперационном периоде: уровень ОБ значительно повышен (637,9 мкмоль/л), свободного билирубина (386,1 мкмоль/л), связанного билирубина (250,8 мкмоль/л). Значения АСТ (111,9 ед/л), АЛТ (58,7 ед/л), АЧТВ (48,3 сек) также повышены. Протромбиновый индекс (40,4%), протромбиновое время (2,28 сек) снижены.

Таким образом, на фоне проведенного лечения улучшения состояния не наблюдалось: в послеоперационном периоде состояние пациента стало крайне тяжелым, что обусловлено анемией, гипербилирубинемией, полиорганной недостаточностью. Летальный исход.

Клинический случай 2.

Пациент Ц., 60 лет, поступил в плановом порядке 10.12.2023 г. в хирургическое отделение Республиканской клинической больницы г. Ижевска с диагнозом: обтурация холедоха в области ворот печени, механическая желтуха.

Пациент жаловался на боли в эпигастральной области, сопровождающиеся тошнотой и рвотой, которые возникли примерно за 6 месяцев до поступления. В анамнезе также была зафиксирована потеря массы тела на 7 кг за последние полгода.

27.11.2023 г. пациент заметил потемнение мочи, а 30.11.2023 г. появилась желтушность кожи и склер. Он обратился к терапевту, который направил его на госпитализацию в хирургическое отделение районной больницы.

В процессе первичного обследования в больнице пациенту было проведено УЗИ органов брюшной полости 01.12.2023 г., которое показало признаки ЖКБ, наличие конкрементов в желчных путях и спленомегалию. Эти данные привели к предположению о наличии опухоли в области ворот печени. На основании полученных данных, пациент был переведен в республиканскую клиническую больницу для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении 10.12.2023г. в республиканскую больницу пациенту был выполнен биохимический анализ крови, который показал значительное повышение уровня ОБ до 389,75 мкмоль/л (свободный билирубин – 234,95 мкмоль/л, связанный билирубин – 154,8 мкмоль/л), АСТ – 1440,8 ед/л, АЛТ – 1698 ед/л и ЩФ – 1047 ед/л. Эти данные подтвердили наличие механической желтухи.

Следующим этапом диагностики стало КТ ОБП с внутривенным контрастированием, проведенное 20.12.2023г. На КТ была выявлена ОК (тип IV по классификации Висмута-Корлетта), а также признаки острого билиарного панкреатита и панкреонекроза с наличием жидкости в парапанкреатической клетчатке.

15.12.2023 г. пациенту было выполнено ЧЧНД желчных протоков после холангиографии (рис.2). При проведении холангиографии была обнаружена обструкция желчных путей на уровне ворот печени с распространением на проксимальную часть общего печеночного протока. В ходе процедуры установлен дренаж в правый долевой проток, что позволило частично устранить обструкцию и снизить уровень билирубина.

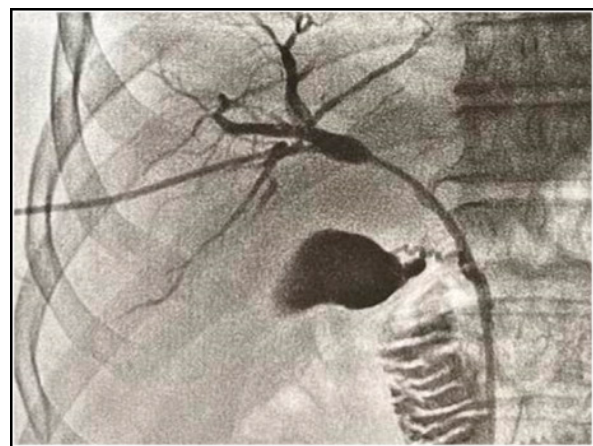


Рис.2. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков.

Fig. 2. Percutaneous transhepatic drainage of the bile ducts.

После ЧЧНД желчных протоков (17.12.2023 г.) у пациента наблюдалось некоторое улучшение: уровень ОБ снизился до 250 мкмоль/л, АСТ до 800 ед/л, АЛТ до 600 ед/л. Однако сохранялись жалобы на слабость и боли в правом подреберье.

10.01.2024 г. было выполнено повторное УЗИ ОБП, которое показало, что количество свободной жидкости в БП не нарастает, однако была зафиксирована небольшая отграниченная жидкость слева, которая была эвакуирована после дренирования. Тем не менее, состояние пациента оставалось нестабильным.

15.01.2024 г. было проведено дренирование гнойных очагов панкреонекроза. После этой операции состояние пациента улучшилось: объем выделяемой желчи по правому дренажу увеличился с 100 мл до 300 мл, а по левому дренажу – с 80 мл до 200 мл. Асцитическая жидкость уменьшилась с 500 мл до 140 мл. Температура оставалась стабильной в пределах 38,5°C, но появились признаки полиорганной недостаточности.

Учитывая клиническую картину, острый билиарный панкреатит у пациента, вероятно, развился в результате механической обструкции желчных путей. Наличие конкрементов и воспалительных изменений в желчных путях также усугубило течение заболевания.

Спустя три недели после завершения активного лечения, состояние пациента резко ухудшилось, что привело к летальному исходу 05.02.2024 г. Результаты патологоанатомического исследования подтвердили наличие метастатического новообразования печени и панкреонекроза.

Своевременное дренирование желчных путей и очагов панкреонекроза позволило стабилизировать состояние пациента, однако исход заболевания оставался неблагоприятным из-за поздней стадии опухоли и развития гнойно-септических осложнений. Данный случай подчеркивает важность ранней диагностики и активного вмешательства при механической желтухе.

Таким образом, ОК представляет собой редкое и агрессивное злокачественное новообразование, диагностика которого на ранних стадиях затруднена из-за схожести симптомов с другими заболеваниями желчевыводящих путей. Задержка в установлении диагноза приводит к прогрессированию заболевания и развитию серьезных осложнений, таких как панкреонекроз и полиорганная недостаточность. Оба случая продемонстрировали ограниченные возможности радикального лечения из-за поздней стадии опухолевого процесса, что вынудило к применению паллиативных методов.

Агрессивное поведение опухоли приводит к раннему метастазированию, поэтому диагноз, поставленный до появления метастазов, позво-

ляет увеличить качество жизни за счет проведения декомпрессионных и дренирующих операций. Кроме того, на фоне ОК, могут развиваться гнойно-септические осложнения, например, панкреонекроз. Ошибки в постановке диагноза и дифференцировке этиологии заболевания в совокупности с нерациональной стратегией лечения приводят к ухудшению состояния больных и развитию полиорганной недостаточности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Турлак А. С., Козлов А. В., Таразов П. Г., Поликарпов А. А., Попов С. А., Гранов Д. А. Опухоль Клацкина: сложности диагностики и предоперационного стадирования. Наблюдение из практики. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(1) 71-79. doi:10.37174/2587-7593-2023-6-1-71-79.
2. Прохоров А. В., Папок В. Е. Опухоль Клатскина: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2015.
3. Дедов А. В., Мустафин Р. Д., Полухина Е. А. О трудностях диагностики и осложнениях опухоли Клацкина. Астраханский медицинский журнал. 2023;18(2):110-119. doi:10.29039/1992-6499-2023-2-110-119
4. Стяжкина С. Н., Бикбулатова В. В., Головкина С. А., Камалетдинова К. М., Зайцев Д. В., Шарафутдинов М. Р., Антропова З. А. Современные методы диагностики и лечения очаговых поражений печени. Актуальные проблемы современного образования: опыт и инновации. 2022;2(2):74-76.
5. Стяжкина С. Н., Аюбов Р. К., Тахиров Ш. У., Семенов А. С. Гемигепатэктомия как эффективный способ лечения злокачественных новообразований печени. Дневник науки. 2024;1(85). URL: http://www.dnevniknauki.ru/images/publications/2024/1/medicine/Styazhkina_Ayubov_Takhirov_Semenov.pdf. (Дата обращения: 05.11.2024).
6. Алиева С. Б., Базин И. С., Бредер В. В. и др. Рак желчевыводящей системы. Клинические рекомендации. Москва: 2020. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf. (Дата обращения: 05.11.2024).
7. Таразов П. Г., Кагачева Т. И. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении внутрипеченочной холангиокарциномы (обзор литературы). Диагностическая и интервенционная радиология. 2021;15(3):55-66. doi:10.25512/DIR.2021.15.3.06

8. Гальперин Э. И., Ветшев П. С. Руководство по хирургии желчных путей. М.: Издательский дом Видар-М; 2006.

9. Ефанов М. Г., Алиханов Р. Б., Цвиркун В. В., Мелехина О. В., Ким П. П., Казаков И. В., Ванькович А. Н., Бяхов М. Ю. Первые результаты радикальных и условно радикальных резекций при опухоли Клацкина. Злокачественные опухоли. 2014;4(11):44-53. doi:18027/2224-5057-2014-4-44-53

10. Францев Д. Ю., Сергеева О. Н., Долгушин Б. И. Лечение гиллюсной холангиокарциномы. Современное состояние вопроса. Сибирский онкологический журнал. 2019;18(1):103-115. doi:10.21294/1814-4861-2019-18-1-103-115

REFERENCES

1. Turlak A. S., Kozlov A. V., Tarazov P. G., Polikarpov A. A., Popov S. A., Granov D. A. Klatskin tumor: diagnostic challenges and preoperative staging. Observation from practice. Oncological Journal: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2023;6(1):71-79. (In Russ.). doi:10.37174/2587-7593-2023-6-1-71-79

2. Prokhorov A. V., Papok V. E. Klatskin tumor: educational manual. Minsk: BSMU; 2015. (In Russ.).

3. Dedov A. V., Mustafin R. D., Polukhina E. A. On the difficulties of diagnosing and complications of Klatskin tumor. Astrakhan Medical Journal. 2023;18(2):110-119. (In Russ.). doi:10.29039/1992-6499-2023-2-110-119.

4. Styazhkina S. N., Bikbulatova V. V., Golovkina S. A., Kamaletdinova K. M., Zaitsev D. V., Sharafutdinov M. R., Antropova Z. A. Modern methods

of diagnosis and treatment of focal liver lesions. Current Problems of Modern Education: Experience and Innovation. 2022;2(2):74-76. (In Russ.).

5. Styazhkina S. N., Ayubov R. K., Takhirov Sh. U., Semenov A. S. Hemihepatectomy as an effective method for treating malignant liver neoplasms. Science Diary. 2024;1(85). URL: http://www.dnevniknauki.ru/images/publications/2024/1/medicine/Styazhkina_Ayubov_Takhirov_Semenov.pdf. (Accessed November 5, 2024). (In Russ.).

6. Alieva S. B., Bazin I. S., Breder V. V., et al. Cancer of the biliary system. Clinical Guidelines. Moscow, 2020. (In Russ.). URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf. (Accessed November 5, 2024).

7. Tarazov P. G., Kagacheva T. I. X-ray endovascular interventions in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma (literature review). Diagnostic and Interventional Radiology. 2021;15(3):55-66. (In Russ.). doi:10.25512/DIR.2021.15.3.06.

8. Galperin E. I., Vetshev P. S. Guide to surgery of the bile ducts. Moscow: Vidar-M Publishing House, 2006. (In Russ.).

9. Efanov M. G., Alikhanov R. B., Tsvirkun V. V., Melekhina O. V., Kim P. P., Kazakov I. V., Vankovich A. N., Byakhov M. Yu. The first results of radical and conditionally radical resections for Klatskin tumor. Malignant Tumors. 2014;4(11):44-53. (In Russ.). doi:10.18027/2224-5057-2014-4-44-53.

10. Frantsev D. Yu., Sergeeva O. N., Dolgushin B. I. Treatment of hilar cholangiocarcinoma. Current status of the issue. Siberian Oncological Journal. 2019;18(1):103-115. (In Russ.). doi:10.21294/1814-4861-2019-18-1-103-115.

К 235-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ОСНОВОПОЛОЖНИКА СОВРЕМЕННОЙ НЕФРОЛОГИИ РИЧАРДА БРАЙТА

Слободян Е. И.

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 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», эл. почта: 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 author:

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

РЕЗЮМЕ

В сентябре 2024 года исполнилось 235 лет со дня рождения выдающегося исследователя, врача, анатома – британского ученого, профессора Ричарда Брайта. Феномен Брайта-ученого – это пример ученого первопроходца, впервые создавшего системный подход в сопоставлении клинических и лабораторных проявлений заболевания, выявленных при жизни больного, с патологоанатомическими изменениями органа после его смерти. Ученый впервые, превзойдя догмы медицины XIX века, обосновал болезнью почек взаимосвязь удержания жидкости в организме больного и появление белка в моче (отеков и альбуминурии). Благодаря новаторскому подходу, связал ее с патологоанатомическими, а позже и с патогистологическими изменениями органа, тем самым заложив фундамент научного подхода к изучению ренальной патологии; выделил основные морфологические формы болезней почек. Клиницист Брайт впервые описал клиническую картину нефрита (гломерулонефрита с нефритическим синдромом), указал причины его развития, терапевтические подходы и возможность профилактики. Оценив взаимосвязь гипертрофии миокарда, развивающейся вследствие гипертонической болезни, и патологии почек, заложил фундамент для будущего изучения патофизиологических связей при кардиоренальном синдроме. Впервые, в сотрудничестве с химиками, Брайтом были установлены патогномоничные параклинические признаки при отечном синдроме – почечной водянке (гипопротеинемия, липидемия) и уремии (накопление азотистых шлаков в сыворотке крови, гипостенурия). Именно Ричардом Брайтом было создано первое в мире нефрологическое отделение, имеющее палаты для мужчин и женщин с фондом в 42 койки. Целью настоящего обзора явилось обобщение данных о жизни, научных исследованиях и творчестве выдающегося английского врача и ученого – Ричарда Брайта. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных Pubmed и открытом доступе сети Интернет по сочетаниям ключевых слов.

Ключевые слова: история нефрологии, нефрит, Болезнь Брайта, ученый Ричард Брайт, биография.

TO THE 235TH ANNIVERSARY OF THE FOUNDER OF MODERN NEPHROLOGY RICHARD BRIGHT

Slobodian E. I.

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

SUMMARY

In September 2024, the 235th anniversary of the birth of the outstanding researcher, physician, and anatomist – the British scientist Professor Richard Bright – was celebrated. The phenomenon of Bright as a scientist is an example of a pioneering scientist who first created a systematic approach to comparing clinical and laboratory manifestations of a disease, identified during the patient's lifetime, with the pathological anatomical changes of the organ after death. The scientist, for the first time, surpassing the dogmas of 19th-century medicine, substantiated the relationship between fluid retention in the patient's body and the appearance of protein in the urine (edema and albuminuria) as a kidney disease. Thanks to this innovative approach, he linked it to pathologicoanatomical, and later to pathohistological changes in the organ, thereby laying the foundation for a scientific approach to the study of renal pathology; he identified the main morphological forms of kidney diseases. Clinician Bright first described the clinical picture of nephritis (glomerulonephritis with nephritic syndrome), indicated the causes of its development, therapeutic approaches, and the possibility of prevention. By assessing the relationship between myocardial hypertrophy, developing as a result of hypertension, and kidney pathology, he laid the foundation for future studies of pathophysiological connections in cardiorenal syndrome. For the first time, in collaboration with chemists, Bright established pathognomonic paraclinical signs in edema syndrome – renal dropsy (hypoproteinemia, lipidemia) and uremia (accumulation of nitrogenous waste in the blood serum, hyposthenuria). It was Richard Bright who created the world's first nephrological department with wards for men and women with a capacity of 42 beds. The purpose of this review was to summarize data

on the life, scientific research, and work of the outstanding English physician and scientist – Richard Bright. The literature search was carried out in Russian and English in the Pubmed databases and open access Internet using key word combinations.

Key words: history of nephrology, nephritis, Bright's disease, scientist Richard Bright, biography.

28 сентября 2024 года исполнилось 235 лет со дня рождения основоположника современной нефрологии, выдающегося британского врача, ученого Ричарда Брайта. В дословном переводе с английского Bright переводится как яркий, наверное, не случайно – жизнь и личность его была действительно яркой, многогранной и незаурядной. Круг интересов Ричарда Брайта, как любой щедро одаренной личности, был разносторонен и многообразен. Врач, которого называют «отцом нефрологии», был хорошим лингвистом, незаурядным художником-любителем, по сути, именно этот дар к рисованию позволил ему создать точные патологоанатомические рисунки и искусные иллюстрации. Брайт много путешествовал, имел широкий социальный круг общения. Научные интересы ученого не ограничивались исключительно медициной, он с увлечением изучал историю, геологию, ботанику, зоологию, математику.

О Ричарде Брайте написано много за рубежом [1-6] и в нашей стране [7-10]. Из написанного явствует, что медицинская наука, в частности, нефрология, благодаря его усилиям смогла подняться на качественно новую ступень развития, его ученик и коллега доктор Джордж Хилари Барлоу писал в 1861 году: «Не было ни одного английского врача – возможно, ни одного в любой другой стране – со времен Гарвея, который не только совершил столь большой прогресс в знании конкретной болезни, но и революцию в наших привычках мышления и методах исследования болезненных явлений и отслеживания этиологии болезней, как доктор Ричард Брайт» [11].

Судьба изначально благоволила к Ричарду – он родился в 1789 году в век великих научных открытий, выдающихся достижений изящных искусств, глубоких социальных перемен и промышленного роста. Именно в XVIII веке Англия приобрела статус сильной мировой державы, построившей передовую и быстро развивающуюся промышленность. Бристоль – город, в котором родился Ричард Брайт, стоит на реке Эйвон и на протяжении веков являлся крупнейшим портом и торговым узлом на Юго-Западе Англии. Семья Ричарда, сделавшая значительное состояние в Вест-Индии в восемнадцатом веке, была благополучна, незаурядна и богата. Основное занятие – торговля и банковское дело. Образованность и высокий социальный статус Брайтов, среди которых были член парламента, лорд-мэр, глава торговых

предприятий, позволял им покровительствовать развитию наук и искусств, основать Бристольский королевский театр, что дало возможность городу стать чем-то вроде художественного и литературного центра. Отец Брайта – Ричард Брайт-старший был образован, увлекался изобретательством, геологией, ботаникой, его интересовали химические опыты Джозефа Пристли и Хамфри Дэви. Именно он пробудил интерес сына к науке и медицине. В доме часто бывали передовые люди того времени. Надо полагать, что именно семья, окружение, дух времени и сформировали у Ричарда качества, так необходимые будущему врачу и ученому – пытливый ум, работоспособность, наблюдательность и внимание к деталям, образованность, педантичность, сострадание.

Благодаря прогрессивности и обеспеченности семьи, Ричард-сын смог получить хорошее образование и возможность много путешествовать. В возрасте шести лет, Ричард Брайт был направлен в школу священника-диссидента доктора Джона Эстлина недалеко от Бристоля. Позже он был переведен в школу преподобного Лант Карпен-тер в Эксетере. В 1808 году, в возрасте девятнадцати лет, Ричард Брайт поступил в университет в Эдинбург – город возможностей, философов, литераторов и интеллектуалов. Его первый год прошел на факультете искусств и был посвящен академическим исследованиям, в последующем в интересах юноши начинают доминировать медицинские науки, в частности анатомия, и он переводится на медицинский факультет. И уже очень скоро начинает акушерскую практику в беднейших районах Эдинбурга, а в письме к отцу увлеченно пишет, что уже «купил ланцет и скребок для языка». В дальнейшем образование было продолжено в Лондоне, где Ричард посещал лекции Джеймса Куррье и Бабингтона.

Осенью 1810 года Ричард Брайт начал свою пожизненную связь с Guy Hospital в качестве студента-медика. Там он посещает лекции по медицине, химии, ботанике, физиологии, а в госпитале St. Thomas – по хирургии и анатомии, где одновременно проходит практику под руководством врачей Купера, Траверза и Клина. Начинающий медик принимает участие в обходах по палатам, ведении и уходе за послеоперационными больными, но, главное, присутствует на операциях незаурядных хирургов. Один из них – Эстли Купер, который был превосходным учителем, талантлив-

вым лектором и искусным хирургом. Благодаря его лекциям в течение двух лет, проведенных в Лондоне, Брайт начал осознавать важность патологической анатомии в понимании болезни. Он использовал свой талант художника для зарисовок нормальных и патологически измененных органов. В 1811 молодой исследователь впервые обратил внимание и зарисовал гранулированную почку и именно в это время заинтересовался причинами болезней почек и их патологией. В письме к своему отцу он писал: «Мне очень важно как предметы выглядят», был очень внимателен к деталям. Его наблюдательность и трудолюбие были отмечены и высоко оценены учителями.

В октябре 1812 г. Брайт вернулся в Эдинбург, чтобы закончить свою медицинскую подготовку, а 13 сентября 1813 года получил степень доктора медицины, защитив диссертацию на тему «О различной роже», в которой он указал на возможность распространения рожи от пациента к пациенту, а также отметил, что доктором Гордоном из Абердина в 1795 году было указано на схожесть причин возникновения послеродового сепсиса.

Позже Брайт возвращается в Лондон, чтобы работать с Уильямом Бейтманом в публичном диспансере Guy's Hospital, где приобретает большой опыт как в общей медицине, так и в дерматологии, которая была специальностью Бейтмана [12].

В декабре 1816 года Брайт принят в лицензиат Королевского медицинского колледжа и работает помощником врача в Лондонском Fever Hospital, где, будучи зараженным от лихорадящего пациента, тяжело заболел, но, к счастью, выздоровел.

В 1820 году Брайт был приглашен на должность врача-ассистента в Guy's Hospital, где работает вместе с двумя другими талантливыми врачами-новаторами Томасом Ходжкиным и Томасом Аддисоном и в этом же, 1820 году, избран членом Королевского общества. И только в 1824 году начинает самостоятельную деятельность. Одновременно открывает частную практику. Врачебное мастерство Ричарда Брайта, его талант, усердие и опыт были оценены жителями Лондона, где он был востребован и считался одним из лучших практикующих врачей. И как признание его знаний, опыта – в 1837 году Брайт удостоен чести стать личным врачом ее величества королевы Виктории, что способствовало росту его репутации и позволило занять лидирующее место среди медицинской элиты Лондона. Его пациентами были Томас Бэбингтон Макóлей – британский государственный деятель, историк, поэт и прозаик викторианской эпохи; Уильям Лэмб, второй виконт Мельбурна – государственный деятель, министр внутренних дел, позже – премьер-министр при дворе королевы Виктории; Джон Сноу – эпидемиолог, впервые предположивший, что инфи-

цирование холерой возможно через зараженную воду; Йзаббард Кингдом Брюнóль – британский инженер, одна из крупных фигур в истории Промышленной революции. Вне зависимости, кем был больной, Брайт призывал к деликатному и бережному отношению к пациентам: «Прикосновение слепого Ваша обязанность!», – говорил он.

Несмотря на обширную практику Брайт постоянно совмещал врачебную работу с преподавательской: в 1822 году читал лекции в медицинской школе по ботанике применительно к медицине, параллельно с профессором Аддисоном, а с 1824 года преподавал теорию и практику по физике. Сотрудничество двух врачей-новаторов было длительным и плодотворным: в течение 20 лет он и Томас Аддисон читали лекции по «Теоретической и практической медицине», а в 1839 году издали первый том руководства «Элементов практической медицины» – учебника для студентов-медиков, пишут, что именно в нем есть одно из лучших описаний острого аппендицита [13]. Несмотря на занятость и разнообразие интересов, Брайт много времени продолжал уделять патологической анатомии и работе в секционном зале. Созданные им препараты почек, свидетельствующие о незаурядных способностях Брайта как анатома, находятся в лондонском Guy's Hospital, и сегодня представляют научный интерес, т.к. демонстрируют, что наблюдавшиеся более двух веков назад морфологические изменения почек сопоставимы с патологией, наблюдающейся в современности.

Как и в годы своей юности, Ричард Брайт интересовался не только медицинской практикой; с увлечением изучал естественную историю под руководством Джемсона, а также геологию.

Спектр научных «экстраренальных» интересов и исследований Брайта-ученого были весьма обширны и включали не только заболевания почек, но также и легочные болезни, различные лихорадки, брюшные опухоли, болезни сердца, печени, поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки. Им написаны статьи о сахарном диабете, остром отите, атрофии печени, патологических изменениях внутренних органов при брюшном тифе, описаны истерия, фокальная эпилепсия [14; 15]. Но признание мирового медицинского сообщества и благодарность потомков Ричард Брайт снискал благодаря новаторским для XIX века, и не утратившим своей актуальности сегодня, выдающимся исследованиям по нефрологии. Острая наблюдательность художника, талант клинициста, скрупулезный труд патологоанатома, способность к синтезу, смелость отстаивать собственные взгляды позволили ученому создать системный подход в сопоставлении клинических и лабораторных проявлений у больных при жизни

с патологоанатомическими изменениями органа после смерти. Он сам писал: «Связать точные и верные наблюдения после смерти с симптомами, проявляющимися при жизни, должно быть в какой-то степени для продвижения цели нашего благородного искусства». То, что кажется простым и очевидным сейчас, было абсолютной научной новизной в позапрошлом веке и отчасти небезопасно, поскольку вскрытия не всегда были допустимы и часть исследований с целью получения патологоанатомических образцов Брайт проводил тайно – «Патология должна была поглотить его полностью. Каждый орган, который ему предлагали, он осматривал и исследовал скрупулезно и в деталях» [3].

На основании клинических и патологоанатомических (первое вскрытие в 1811) наблюдений выделил новую болезнь – водянку с белковой мочой и диффузным поражением почек, описал ее морфологические варианты. До этого считалось, что за отеки ответственны исключительно печень и селезенка. Брайт обнаружил взаимосвязь удержания жидкости в организме больного и появление белка в моче с болезнью почек. В ходе работы исследователь определил, что если прокипятить мочу у больного с водянкой над свечой, то можно определить альбуминурию, а взаимосвязь данного факта с патологически измененными почками при вскрытии стало основой главной работы всей его жизни.

В 1827 году ученый опубликовал свою первую работу о заболеваниях почек – «Отчеты о медицинских случаях, иллюстрирующих симптомы и лечение заболеваний в связи с патологоанатомическими данными» [16]. Исследование было выполнено по результатам обследования 27 умерших больных. К изданию был приложен атлас с рисунками, выполненными самим автором. В этом исследовании клиническая картина при жизни коррелирует с патологией внутренних органов, выявленной при вскрытии умершего пациента. В этом труде ученый впервые выделил три формы изменения почек. К первой Брайт относил большую белую почку с наличием в ней дегенеративных изменений. У почки была желтоватая пятнистая окраска, а ее корковый слой был пропитан желтоватого цвета массой и беден серым веществом. Участки канальцев имели окраску светлее нормальной. Проанализировав истории болезней, врач определил, что подобные патологии почек встречаются у больных туберкулезом, алкоголиков, пациентов с истощением или диареей. Вторая форма изменений почек наблюдалась у больных при отеках, рвоте и одышке. В этом случае почки иногда были увеличены, корковое вещество имело зернистую структуру. Промежуточные пространства были заполнены беловатой

массой. При третьей форме врач наблюдал следующие симптомы: высокое содержание мочевины в крови и белка в моче, отеки, эпилептические приступы. Сами почки были уменьшены в размерах, плотные, с зернистой структурой и многочисленными узелками над поверхностью тканей желтого, красного и пурпурного цвета. Изготовленные Ричардом Брайтом анатомические препараты почек до сих пор хранятся в лондонском Guy's Hospital. Интересный факт: в 1933 г. английский нефролог Артур Осман провел патоморфологическое исследование описанных Брайтом препаратов на основе чего смог сделать вывод, что в первом случае больные страдали амилоидным нефрозом, во-втором – подострым нефритом, в-третьем – хроническим гломерулонефритом со вторичным сморщиванием [17].

Вторая часть этой работы была опубликована в 1831 году и полностью связана с нервной системой, с иллюстрациями в виде отдельного тома [18].

В последующем в различных выпусках докладов Guy's Hospital были изданы другие работы ученого по нефрологии: в 1830 г. «Случаи и замечания к разъяснению почечных заболеваний, связанных с белоксодержащей мочой»; в 1839 г. статья «Практические наблюдения над природой и симптомами водянки во всех ее формах»; в 1840 – «Случаи и наблюдения, иллюстрирующие почечные заболевания, сопровождаемые секрецией белковой мочи».

Капитальная работа по нефрологии, написанная в 1836 году, была посвящена преимущественно клиническим вопросам. В ней было рассмотрено течение болезни почек, отмечено появление в поздней ее стадии гипертрофии левого желудочка сердца и сердечной недостаточности. Совместная работа с химиками позволила выявить изменения в биохимическом составе крови – повышение содержания мочевины, изменение электролитного состава. Брайт указал на scarlatina, как на возможную причину заболевания почек и неблагоприятный исход болезни. Им впервые было предложено целенаправленное лечение заболевания постельным режимом в остром периоде, средствами, уменьшающими отеки, молочно-диетой, воздействием теплого климата в сочетании с умеренностью в образе жизни в период ремиссии. По сути, автор обследовал и описывал больных с классической нефритической симптоматикой при хроническом нефрите (артериальная гипертензия, отеки и мочевого синдром). Впоследствии нефрит стали называть Брайтовой болезнью. Термин «Болезнь Брайта» ввел известный французский врач Рейер. Данный эпоним в современной нефрологии почти не используется, вероятно, в силу того, что болезнь Брайта охва-

тывает различные нефрологические синдромы и нозологии, а не одну конкретную болезнь. Но существует 140-летний медицинский документ, обнаруженный в Венгрии, который содержит болезнь Брайта, описанную Ричардом Брайтом, как письменный диагноз, что подтверждает его использование в практической медицине начиная с XIX века. В статье основоположника нефрологии в СССР Е.М. Тареева, впервые опубликованной в 1978 г. в журнале «Урология и нефрология» (№ 2, С. 72–75) и переизданной в 2009 [7], выдающийся советский нефролог писал: «в современных дискуссиях по основным вопросам этиологии и патогенеза нефритов и гипертонической болезни мы продолжаем обсуждать проблемы, волновавшие Брайта и так хорошо вписывающиеся в емкое понятие “болезнь Брайта”».

Дальнейшее исследование, проведенное в 1842 году, под которое были специально выделены две палаты и целая лаборатория, позволило описать 100 случаев болезни и полностью подтвердить первоначально выдвинутую концепцию. Именно Ричардом Брайтом было создано первое в мире нефрологическое отделение, имеющее палаты для мужчин и женщин, с фондом в 42 койки.

Брайт обладал широким научным кругозором, считал возможным изменить некоторые из своих ранних, более догматических положений, сомневался, искал недостатки в своей аргументации. Он признавал, что, действительно, коагулирующаяся моча (протеинурия) иногда протекает без заметных патологических изменений почек, и, наоборот, некоторые, очевидно больные почки, выявленные при вскрытии, не имеют прижизненной симптоматики. Акцентировал внимание на необходимость дифференцировать отечность, связанную с заболеванием почек, с избыточным накоплением жидкости в организме больного в случае болезней сердца и печени.

Ближе к концу своей профессиональной жизни, Брайт сотрудничал с доктором Тойнби. Спектр их профессиональных интересов был сосредоточен на исследовании микроскопической анатомии больных почек [19; 20]. Исследование более 1000 образцов позволило Брайту сделать вывод: «одну из самых интересных особенностей патологической анатомии заболевания почек можно найти в состоянии мальпигиева клубочка», о чем сообщил в редакцию медицинской лондонской газеты, но, несмотря на это, позднее доктор Тойнби опубликовал окончательные данные в качестве единственного автора, но именно идеи Брайта создали прочную основу для современной концепции хронической болезни почек.

Надо отметить, что ученый с определенным скепсисом относился к функциональным заболеваниям, считая, что «этот взгляд часто был

непреднамеренным прикрытием для невежества и существенно замедлил исследование». И, действительно, в начале XIX века в медицине произошли коренные изменения: фокус внимания сместился с организма на орган и с функции на структуру.

До 1843 года, более 30 лет, Брайт непрерывно практикует в лондонском Guy's Hospital, после чего уходит в отставку, но практическую деятельность не прерывает.

Длительное время Ричарда Брайта связывали профессиональные узы с Королевским колледжем врачей. В 1833 году талантливый лектор принимает участие в чтении ежегодной серии лекций от имени Королевского колледжа врачей в Лондоне – Goulstonian Lectures, а в 1837 году представляет серию лекций, проводимых Королевской коллегией врачей Лондона в честь памяти Джона Ламли – Lumleian lecturer. В 1836 и 1839 годах Брайт был цензором Королевского колледжа врачей, а в 1838 и 1843 годах членом его совета.

Путешествия – отдельная увлекательная страница жизни Р. Брайта. Летом 1810 Ричард сопровождает сэра Джорджа Маккензи в научной экспедиции в Исландию. Это был его первый опыт зарубежных поездок, где он с энтузиазмом исследует флору и фауну этой страны, собирает геологические и ботанические образцы, поднимается в горы. Им написаны главы по зоологии и ботанике, сделаны многочисленные иллюстрации к публикациям Маккензи о путешествии в Исландию [21].

Позже посетил Голландию и Бельгию, прежде чем поехать в Германию в 1814 году, а затем в Австрию и Венгрию в течение зимы 1814–15 годов. Во время своих поездок он встречался со многими врачами, учился, знакомясь с различными медицинскими школами Европы, наблюдал медицинскую практику в больницах Берлина и Вены. Во время своих поездок Брайт вел путевые заметки, где описывал жизнь медицинских сообществ различных стран, их социальные и экономические особенности. Впервые стал известен описанием своего путешествия из Вены (1818), в котором сохранились его собственные иллюстрации. Именно там он был представлен известным австрийским врачам Франку, Гильденбранду и Шкоде. Особая привязанность у Ричарда Брайта была к Венгрии. Итогом явился 762-страничный труд «Путешествия из Вены через Нижнюю Венгрию с некоторыми замечаниями о состоянии Вены во время конгресса 1814 года», который содержит уникальные данные об истории, географии, археологии, религии, искусстве, экономике, праве, образовании, социальных устоях и сельском хозяйстве страны [22; 23], где в 1815 году он жил в замке Фестетика в Кестхей недалеко от озера Ба-

латон. Там и сейчас есть большая мемориальная доска, где написано: «Памяти врача, ученого и английского путешественника, который был одним из пионеров в точном описании озера Балатон».

По дороге домой из Венгрии, по прошествии около двух недель после битвы при Ватерлоо, он остановился в Брюсселе, посещал военные госпитали, где в это время лечились раненые солдаты и офицеры. Вернулся в Англию осенью 1818 года, посетив также Германию, Италию, Швейцарию и Францию [24].

Ричард Брайт был женат дважды. Сначала на Марте Бебингтон в 1822, к сожалению, рано умершей вскоре после рождения их единственного сына, который также умер в раннем возрасте. Его второй брак был с Елизаветой Фоллетт, сестрой сэра Уильяма Вебба Фоллетта, генерального прокурора. У четы Брайтов было пять выживших детей, две дочери и три сына. Известно, что младший тоже стал врачом, старший – историком. Ричард Брайт умер в своем доме в Сэвил Роу 16 декабря 1858 года в возрасте 69 лет от сердечно-сосудистого заболевания – порока клапанов и стеноза устья аорты. Он был похоронен на Kensal Green кладбище (кладбище всех Душ), памятник был установлен в церкви Сент-Джеймс на Пикадилли.

У Ричарда Брайта не много официальных наград: в 1838 году он был удостоен в знак признания его выдающихся работ по нефрологии Monthyon медали от Научного Института в Париже. Эта награда в свое время была равнозначна Нобелевской премии по медицине. А на родине, в Англии, в 1853 году ему было присуждено звание доктора гражданского права в Оксфордском университете. Но это нисколько не мешает восхищаться гением клинициста-ученого, положившего начало дальнейшему бурному развитию современной нефрологии, когда значение морфологических изменений почечной ткани становится основополагающим в установлении диагноза, выборе метода лечения, контроля за проводимой терапией и прогноза при необходимости тщательного и постоянного контроля за клинической симптоматикой хронических заболеваний почек.

Личность Ричарда Брайта яркая и многоплановая, ее невозможно раскрыть в одной небольшой статье, но, если кто-то заинтересовался и хочет больше узнать о его жизни, работе и незаурядном окружении, есть смысл обратиться к труду Памелы Брайт, написавшей книгу о своем прапра-дяде, которая была издана в 1983 («Доктор Ричард Брайт, 1789-1858») в Лондоне [3]. А в 1992 была напечатана работа Дианы Берри, Кэмпбелла Маккензи, Хью Льюиса «Ричард Брайт, 1789-1858: врач в эпоху революции и реформы» [25], где наряду с биографическим очерком, дан

всесторонний анализ вклада Р. Брайта в области медицинских знаний, отражены его отношения с современниками из мира медицины и искусства в контексте событий ушедших лет. Ну, а специалистам в области нефрологии, начинающим и профессионалам, бесценно обращение к первоисточникам – трудам незаурядного врача, талантливого ученого и новатора, профессора Ричарда Брайта – основоположника современной нефрологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Young R. H. Dr Richard Bright - father of medical renal disease. Arch Pathol Lab Med. 2009 Sep;133(9):1365. doi:10.5858/133.9.1365.
2. Jay V. Richard Bright — physician extraordinaire. Arch Pathol Lab Med. 2000 Sep;124(9):1262–1263. doi: 10.5858/2000-124-1262-rbpe.
3. Bright P. Dr. Richard Bright, (1789–1858). London: Bodley Head Ltd; 1983.
4. MacKenzie J. C. Dr Richard Bright - a man of many parts. His bicentenary year - 1789-1858. Bristol Med Chir J. 1989 Aug;104(3):63-7.
5. Yarmohammadi H., Dalfardi B., Ghanizadeh A., Feili A. Richard Bright (1789-1858). J Neurol. 2013 Aug 3;261(7):1449-1450. doi: 10.1007/s00415-013-7062-4.
6. Ellis H. Richard Bright (1789-1858): pioneer of nephrology. Br J Hosp Med (Lond). 2008;69(12):705. doi: 10.12968/hmed.2008.69.12.705.
7. Тареев Е. М. Ричард Брайт (К 150-летию основной работы, положившей начало нефрологии). Клиническая нефрология. 2009;1:41-43.
8. Моргошья Т. Ш., Сергеева Г. П., Рыжова А. М. Профессор Ричард Брайт (1789-1858) - основоположник клинической нефрологии и выдающийся ученый (к 230-летию со дня рождения). Клиническая нефрология. 2019;2:76-80. doi:10.18565/nephrology.2019.2.76-80
9. Мартыанова Т. А. Жизнь и научная деятельность Ричарда Брайта (1789-1858). Клиническая медицина. 1959;37(7):138-142.
10. Шульцев Г. П., Бурцев В. И. Ричард Брайт - основоположник учения о болезнях почек. Урология и нефрология. 1970;4:60-63.
11. Bright R. Clinical memoirs on abdominal tumours and intumescence. Reprinted from the Guy's Hospital Reports. Edited by G. Hilary Barlow. New Sydenham Society, London; 1860.
12. Cameron H. C. Richard Bright at Guy's. Guys Hosp Rep. 1958;107(4):263-93.
13. Bright R., Addison T. Elements of the Practice of Medicine. Legare Street Press, USA; 2018.

14. Hale-White W. Bright's observations other than those on renal disease. *Guy's Hospital Reports*. London; 1921.
15. Bright, R. Cases and Observations connected with diseases of the pancreas and duodenum. *Medico-Chirurgical Transactions*. 1833;18:1-56.
16. Bright R. Reports of medical cases selected with a view of illustrating symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy. 1827.
17. Osman A. A: Original papers of Richard Bright on renal disease. London: Oxford University Press; 1937.
18. Bright R. Reports of Medical Cases selected with a view of illustrating the Symptoms and Cure of Diseases with a reference to Morbid Anatomy. Vol. 11. Disease of the brain and nervous system. Longman, Rees, Orme, Brown and Green. London; 1831.
19. Weller R. O, Nester B. Histological reassessment of three kidneys originally described by Richard Bright in 1827-36. *Br Med J*. 1972 Jun 24;2(5816):761-3. doi:10.1136/bmj.2.5816.761.
20. Cameron J. S, Becker E. L. Richard Bright and observations in renal histology. *Guys Hosp Rep*. 1964;113:159-171. PMID: 14157985.
21. Mackenzie, Sir George S. Travels in the Island of Iceland. Archibald Constable: Edinburgh; 1811.
22. Bright R. Travel from Vienna through Lower Hungary; with some remarks on the state of Vienna during the Congress in the year 1814. Archibald Constable: Edinburgh; 1818.
23. Nagy J., Sonkodi S. Richard Bright in Hungary: a reevaluation. *Am J Nephrol*. 1997;17(3-4):387-91. doi:10.1159/000169126.
24. Chance B. Richard Bright, Traveller and Artist. *Bulletin of the History of Medicine*. 1940;8:909-933.
25. Berry D., Mackenzie C. Richard Bright 1789-1858: Physician in an Age of Revolution and Reform: (Eponymists in Medicine). London: Royal Society of Medicine Services; 1992.
5. Yarmohammadi H., Dalfardi B., Ghanizadeh A., Feili A. Richard Bright (1789-1858). *J Neurol*. 2013 Aug 3;261(7):1449-1450. doi: 10.1007/s00415-013-7062-4.
6. Ellis H. Richard Bright (1789-1858): pioneer of nephrology. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2008;69(12):705. doi: 10.12968/hmed.2008.69.12.705.
7. Tareev E. M. Richard Bright (on the 150th anniversary of the publication, which started nephrology). *Clinical nephrology*. 2009;1:41-43. (In Russ.).
8. Morgoshiya T. S., Sergeeva G.P., Ryzhova A.M. Professor Richard Bright (1789-1858) - the founder of clinical nephrology and a prominent scientist (on the 230th anniversary of his birth). *Clinical nephrology*. 2019;2:76-80. doi:10.18565/nephrology.2019.2.76-80. (In Russ.).
9. Martyanova T. A. Life and scientific work of Richard Bright (1789-1858). *Clinical medicine*. 1959;37(7):138-142. (In Russ.).
10. Shultsev G. P., Burtsev V. I. Richard Bright - the founder of the doctrine of kidney diseases. *Urology and Nephrology*. 1970;4:60-63. (In Russ.).
11. Bright R. Clinical memoirs on abdominal tumours and intumescence. Reprinted from the *Guy's Hospital Reports*. Edited by G. Hilario Barlow. New Sydenham Society, London; 1860.
12. Cameron H. C. Richard Bright at Guy's. *Guys Hosp Rep*. 1958;107(4):263-93.
13. Bright R., Addison T. *Elements of the Practice of Medicine*. Legare Street Press, USA; 2018.
14. Hale-White W. Bright's observations other than those on renal disease. *Guy's Hospital Reports*. London; 1921.
15. Bright, R. Cases and Observations connected with diseases of the pancreas and duodenum. *Medico-Chirurgical Transactions*. 1833;18:1-56.
16. Bright R. Reports of medical cases selected with a view of illustrating symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy; 1827.
17. Osman A. A: Original papers of Richard Bright on renal disease. London: Oxford University Press; 1937
18. Bright R. Reports of Medical Cases selected with a view of illustrating the Symptoms and Cure of Diseases with a reference to Morbid Anatomy. Vol. 11. Disease of the brain and nervous system. Longman, Rees, Orme, Brown and Green. London; 1831
19. Weller R. O, Nester B. Histological reassessment of three kidneys originally described by Richard Bright in 1827-36. *Br Med J*. 1972 Jun 24;2(5816):761-3. doi:10.1136/bmj.2.5816.761.

REFERENCES

1. Young R. H. Dr Richard Bright - father of medical renal disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Sep;133(9):1365. doi: 10.5858/133.9.1365.
2. Jay V. Richard Bright — physician extraordinaire. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Sep;124(9):1262–1263. doi: 10.5858/2000-124-1262-rbpe.
3. Bright P. Dr. Richard Bright, (1789–1858). London: Bodley Head Ltd; 1983.
4. MacKenzie J. C. Dr Richard Bright - a man of many parts. His bicentenary year - 1789-1858. *Bristol Med Chir J*. 1989 Aug;104(3):63-7.

20. Cameron J. S, Becker E. L. Richard Bright and observations in renal histology. *Guys Hosp Rep.* 1964;113:159-171.
21. Mackenzie, Sir George S. *Travels in the Island of Iceland.* Archibald Constable: Edinburgh; 1811.
22. Bright R. *Travel from Vienna through Lower Hungary; with some remarks on the state of Vienna during the Congress in the year 1814.* Archibald Constable: Edinburgh; 1818.
23. Nagy J., Sonkodi S. Richard Bright in Hungary: a reevaluation. *Am J Nephrol.* 1997;17(3-4):387-91. doi:10.1159/000169126.
24. Chance B. Richard Bright, Traveller and Artist. *Bulletin of the History of Medicine.* 1940;8:909-933.
25. Berry D., Mackenzie C. *Richard Bright 1789-1858: Physician in an Age of Revolution and Reform: (Eponymists in Medicine).* London: Royal Society of Medicine Services; 1992.

ПАТОГЕНИТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ: РОЛЬ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА И ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА

Кармирян А. А., Бобрик Ю. В., Бобрик Д. Ю.

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: Бобрик Юрий Валериевич 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: Yuriy V. Bobrik. 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>.

Karmiryran A. A., <https://orcid.org/0009-0004-3796-2841>.

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные о роли оксидантного стресса и цитокинового дисбаланса в патогенезе хронической мигрени. Анализировались литературные источники, датированные с 2000 по 2023 гг., на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY, на русском и английском языках. Целью обзора являлось обобщение имеющихся сведений о значении оксидантного стресса и цитокинового дисбаланса в патогенезе хронической мигрени. Научные данные последних лет убедительно доказывают, что с молекулярной точки зрения критическая роль в этом процессе принадлежит системному оксидантному стрессу и цитокиновому дисбалансу, что можно объяснить их фундаментальной ролью в формировании центральной сенситизации – ключевого патофизиологического механизма развития, поддержания и прогрессирования хронической мигрени. Представленные выше данные позволяют сделать вывод о том, что оксидантный гомеостаз и цитокиновый дисбаланс могут служить потенциальными терапевтическими мишенями при хронической мигрени.

Ключевые слова: мигрень, патогенез, оксидантный стресс, цитокиновый дисбаланс, центральная сенситизация.

PATHOGENITIC ASPECTS OF CHRONIC MIGRAINE: ROLE OF OXIDANT STRESS AND CYTOKINE IMBALANCE

Karmiryran A. A., Bobrik Yu. V., Bobrik D. Yu.

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

SUMMARY

The review provides data on the role of oxidative stress and cytokine imbalance in the pathogenesis of chronic migraine. The literature search was carried out from 2000 to 2023 on the Pubmed, Springer, eLIBRARY websites in Russian and English. The purpose of the review was to summarize the available information about the significance of oxidative stress and cytokine imbalance in the pathogenesis of chronic migraine. Scientific data in recent years convincingly prove that, from a molecular point of view, systemic oxidative stress and cytokine imbalance play a critical role in this process, which can be explained by their fundamental role in the formation of central sensitization, a key pathophysiological mechanism in the development, maintenance and progression of chronic migraine. The data presented above suggest that oxidative homeostasis and cytokine imbalance may serve as potential therapeutic targets in chronic migraine.

Key words: migraine, pathogenesis, oxidative stress, cytokine imbalance, central sensitization.

На сегодняшний день хроническая мигрень (ХМ) остается одной из глобальных медико-социальных и экономических проблем во всем мире. По оценкам экспертов этим заболеванием страдает 1–2% взрослого населения индустриальных стран [1]. Несомненно, что хроническая мигрень является широко распространенным заболеванием

в нашей стране, представляя принципиальную проблему для отечественного здравоохранения. Важный аспект последствий хронической мигрени – значительное нарушение трудоспособности, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов. Более того, хроническая мигрень служит предиктором риска развития когнитив-

ных нарушений, острых сосудистых катастроф, судорожных состояний, а также дегенеративных изменений белого вещества головного мозга [2].

Приоритетной стратегией оказания помощи пациентам с ХМ, способной положительно влиять на течение заболевания и прогноз, признано профилактическое лечение с использованием фармакотерапии. Применяются различные классы пероральных препаратов, включая бета-блокаторы, противоэпилептические средства, трициклические антидепрессанты, антагонисты флунаризина и рецепторов ангиотензина II. Вместе с тем, несмотря на расширение терапевтических возможностей стандартного профилактического лечения пациентов с хронической мигренью, в реальной клинической практике его эффективность остается на уровне 36 – 57,5% [3]. Этот факт обуславливает актуальность поиска новых безопасных, доступных и эффективных способов потенцирования стандартного профилактического лечения хронической мигрени, основанных на знании патофизиологических механизмов развития заболевания.

Целью обзора являлось обобщение имеющихся сведений о значении оксидантного стресса и цитокинового дисбаланса в патогенезе хронической мигрени для изучения возможностей разработки новых методов лечения ХМ.

В обзоре приводятся данные о роли оксидантного стресса и цитокинового дисбаланса в патогенезе хронической мигрени. Анализировались литературные источники, датированные с 2000 по 2023 гг., на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY на русском и английском языках, при этом использовались следующие ключевые слова: мигрень, распространённость, этиология, патогенез, оксидантный стресс, цитокиновый дисбаланс, центральная сенситизация.

В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии ХМ, в том числе на молекулярном уровне. Научные данные последних лет убедительно доказывают, что с молекулярной точки зрения критическая роль в этом процессе принадлежит системному оксидантному стрессу и цитокиновому дисбалансу, что можно объяснить их фундаментальной ролью в формировании центральной сенситизации – ключевого патофизиологического механизма развития, поддержания и прогрессирования ХМ [4-12].

Под влиянием оксидантного стресса активируются каналы временного рецепторного потенциала анкирина 1 (TRPA1), локализованные в сенсорных терминалиях тройничного нерва, в результате чего происходит стимуляция периваскулярных нейронов, из которых высвобождается кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP) – краеугольный медиатор, реализующий передачу

болевого импульса и напрямую участвующий в патофизиологии ХМ. Высвобождение CGRP вызывает расширение и повышение проницаемости сосудов мозговых оболочек, пропотевание белков и дегрануляцию менингеальных мастоцитов с экспрессией акцессорного количества провоспалительных молекул и в конечном итоге – приводит, с одной стороны, к пролонгации сенситизации первичных сенсорных нейронов, а с другой – к развитию сенситизации сенсорных нейронов второго порядка. По сути, это – ключевые механизмы поддержания периферической и формирования центральной сенситизации [9; 10; 13].

В клинических исследованиях, посвященных определению межжидкостных биомаркеров оксидантного стресса в крови у пациентов с ХМ установлено значительное повышение уровня малонового диальдегида (MDA), одного из наиболее изученных маркеров оксидантного стресса, не только по сравнению со здоровым контролем, но и группой пациентов с эпизодической мигренью. В исследовании Talaie A., et al. [5] было продемонстрировано, что при увеличении в крови уровня MDA до $3,04 \pm 1,74$ нмоль/мл риск развития клинических признаков ХМ повышается в 15,4 раза. Кроме того, в исследовании Togha M., et al. [4] выявлена прямая зависимость между уровнем MDA и количеством дней с ГБ у пациентов с ХМ. По результатам исследования Alp et al. показатели тотального окислительного статуса (TOS) и индекса окислительного стресса (OSI), еще одних из наиболее изученных маркеров оксидантного стресса, в крови у пациентов с ХМ также были значительно повышены по сравнению со здоровым контролем. Вместе с тем важно отметить, что хотя роль оксидантного стресса в развитии ХМ признается практически всеми исследователями, в литературе есть некоторые несоответствия. Например, также сообщали об отсутствии изменений в межжидкостных уровнях TOS и OSI в плазме крови у пациентов с ХМ [14]. Таким образом, вопросы влияния оксидантного стресса на риск развития ХМ и его возможного вклада в клинические особенности заболевания требуют уточнения.

На сегодняшний день уже не вызывает сомнения тот факт, что именно инактивация системы антиоксидантной цитопroteкции играет стержневую роль в развитии оксидантного стресса при ХМ. Вместе с тем, в литературе представлены немногочисленные и неоднородные данные об изменении межжидкостной активности неферментативных и ферментативных антиоксидантов у пациентов с ХМ. Например, в ряде исследований было показано, что показатель общей антиоксидантной способности (ТАС) (является интегративным индексом, отражающим сумму всех антиоксидантных молекул, присутствующих в крови

и жидкостях организма) у пациентов с ХМ был значительно снижен по сравнению со здоровым контролем [14; 15]. Кроме того, в исследовании Togha M., et al. [4] обнаружено, что пациенты с ХМ имеют более низкий показатель ТАС по сравнению с пациентами с эпизодической мигренью. Gross E. C., et al. [16]. высказали предположение, что снижение показателя ТАС является независимым фактором неблагоприятного прогноза (хронизации мигрени). Имеются сообщения, свидетельствующие о наличии прямой корреляции ТАС с количеством дней с ГБ и эффективностью терапии ХМ. Вместе с тем некоторые исследователи не обнаружили существенных различий в уровнях ТАС между пациентами с ХМ и здоровым контролем, поэтому дискуссия об уровне активности неферментативных антиоксидантов у пациентов с ХМ продолжается [5; 15; 16].

Открытым и интересным остается также вопрос об особенностях изменений активности имманентных компонентов ферментативного звена антиоксидантной системы, в частности, супероксиддисмутазы (SOD) и глутатионпероксидазы (GPx), и их связи с клиническими особенностями ХМ. Как известно, SOD является важным компонентом антиоксидантной цитопротекции, относится к семейству оксидоредуктаз, которые катализируют дисмутацию супероксидных анион-радикалов (O_2^-) в O_2 или H_2O_2 , и играет ключевую роль в ингибировании оксидантного стресса [14]. Существует две основных изоформы SOD в зависимости от кофактора-металла активного центра фермента: Cu_2/Zn^+ (SOD1) и Mn_2^+ (SOD2). SOD1 составляет 85% от общей клеточной активности SOD, преимущественно локализуется во внутриклеточных цитоплазматических компартментах. Тогда как SOD2 признана ведущим ферментом антиоксидантной системы митохондрий. При ограниченной активности SOD2 супероксид вступает в контакт с H_2O_2 с образованием гидроксильного радикала, обуславливающего перекисное окисление липидов (ПОЛ) и повреждение мембран митохондрий [15]. Кроме того, по данным экспериментальных исследований, SOD является потенциальным ингибитором воспаления. Результаты изучения активности SOD при ХМ разнятся. Данные мета-анализа, включавшего 19 публикаций, 1100 пациентов с ХМ и 926 лиц контрольных групп, указывают, что уровни активности SOD в крови при ХМ значительно ниже по сравнению с контролем [16]. Аналогичные выводы были представлены и в других работах. В исследовании Togha M., et al. [4] была установлена обратная корреляция уровней активности SOD в крови с количеством дней с ГБ. В отличие от вышеуказанных результатов в исследованиях Eren Y. et al. сообщалось об отсутствии взаимосвязи

между риском развития ХМ и изменениями активности SOD в крови [17]. Неопределенность полученных результатов в этих исследованиях во многом может определяться различиями в используемых биологических образцах для измерения активности SOD (гемолизаты эритроцитов, плазма крови).

GPx – это селеноэнзим, принадлежащий к семейству цитозольных и митохондриальных ферментов, участвующий в катализации восстановления H_2O_2 до H_2O и гидроперекисей липидов в соответствующие спирты. Кроме того, GPx поддерживает 98% восстановленного глутатиона, являющегося критически значимым участником оксидантно-восстановительных внутриклеточных механизмов, которые модулируют и протектируют клеточный редокс-статус. В настоящее время идентифицировано несколько изоформ GPx, различающихся по своей исходной структуре и локализации, при этом наиболее широко представленной является GPx1 [5]. Эксперименты *in vivo* на мышах продемонстрировали, что мутация гена GPx1 ассоциирован с повышенным риском развития оксидантного стресса, тогда как индукция GPx1 способствует снижению его интенсивности [10]. Результаты изучения уровня активности GPx в крови при ХМ носят крайне ограниченный и противоречивый характер. В работе Togha M., et al. [4] было отмечено у пациентов с ХМ повышение плазменного уровня активности GPx, коррелирующее с количеством дней с ГБ. В то время как в исследовании показано, что у пациентов с ХМ плазменный уровень активности GPx был значительно ниже по сравнению с пациентами с ГБ напряжения и здоровым контролем [5]. И, наконец, есть данные, свидетельствующие о том, что активность этого фермента у пациентов с ХМ не изменена [17]. Вариабельность полученных результатов, вероятно, обусловлена некоторыми расхождениями в дизайне этих исследований, а именно различиями в клинических характеристиках пациентов с ХМ и точками забора образцов крови для проведения исследования (иктальный и межиктальный периоды).

Таким образом, в настоящее время сделать однозначные выводы о характере межиктальных изменений активности ТАС, SOD и GPx в крови у пациентов с ХМ не представляется возможным. Следовательно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Еще одним критическим молекулярным механизмом развития и прогрессирования ХМ, как уже было сказано ранее, считается системный цитокиновый дисбаланс. Так, в ряде исследований выявлено, что цитокиновый профиль пациентов с ХМ, с одной стороны, характеризуется избыточной секрецией провоспалительных цитокинов IL-

IL-6 и TNF- α , тесно ассоциированных с прогрессированием заболевания (увеличение числа дней с ГБ), а, с другой, синергетическим ингибированием противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 [18; 19]. Ключевым следствием системного цитокинового дисбаланса является формирование и поддержание центральной сенситизации с последующим развитием симптомов ХМ. Одним из механизмов, посредством которых цитокины вносят свой вклад в формирование центральной сенситизации является инициирование развития нейронального воспаления (в англоязычной литературе «neuroinflammation») и гиперсекреции нейромедиаторов, нейротрофических факторов, стимулирующих нейропластические процессы [19]. Ведущим постулатом такого рода исследований является теория о том, что фундаментом стимуляции нейровоспаления служит нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [20]. Вполне показательны в этом аспекте данные о том, что TNF- α , проникая через ГЭБ, вызывает активацию глиальных клеток [21] – ключевого этапа формирования центральной сенситизации [22]. Доказано, что в процессе формирования и поддержания центральной сенситизации ведущая роль принадлежит фенотипическим изменениям клеток микроглии и астроцитов с M2-подобного на M1-подобный и с A2-подобного на A1-подобный соответственно [22; 23]. Было продемонстрировано, что активация клеток микроглии человека инициировало секрецию IL-1 β , IL-6 и TNF- α [24]. Астроциты являются ключевым компонентом в консолидации межклеточного сигналинга и стабилизации гомеостаза между иммунными клетками, нейронами и васкулярным звеном. В частности, они принимают участие в активации микроглии, модулируют проницаемость ГЭБ, обеспечивают транспортирование нейротрофических факторов [24]. Следовательно, функциональный статус астроцитов считается одним из существенных факторов формирования центральной сенситизации. Было показано, что единовременное стимулирование астроцитов двуцепочечной РНК и LPS инициировало секрецию IL-1 β , IL-6, TNF- α [24]. В экспериментах на мышинной модели нитроглицерин-индуцированной ХМ было показано увеличение уровня маркеров M1, A1 (таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α) и снижение уровня маркеров M2, A2 (в частности, IL-4, IL-10) [25]. Помимо этого установлено, что индуцированная секреция IL-1 β , IL-6 и TNF- α инициирует экспрессию генов, кодирующих построение ферментов, ответственных за синтез медиаторов воспаления, которые запускают каскад событий, способствующих развитию и/или дальнейшему прогрессированию ХМ. Еще одним механизмом реализации патологического воздействия данных цитокинов является

результат их взаимодействия со специфическими рецепторами на пресинаптической и постсинаптической терминалях, который проявляется изменением проницаемости мембраны нейронов и в конечном итоге вызывает сенситизацию немиелинизированных нервных волокон. На основании вышеизложенного авторы сделали заключение, что системный дисбаланс цитокинов играет значимую роль в развитии и прогрессировании ХМ. Однако последующие исследования предоставили противоречивые результаты, вследствие чего дискуссия об уровнях системных цитокинов у пациентов с ХМ продолжается [7; 8; 11; 19-25].

Рассмотрим подробнее основные молекулярные эффекты IL-1 β , IL-6, TNF- α IL-4 и IL-10 и результаты исследований, посвященных изучению уровня этих цитокинов в системном кровотоке у пациентов с ХМ. Ключевое значение в каскаде провоспалительных медиаторов отводится IL-1 β . IL-1 β является мощным провоспалительным цитокином, вызывающим различные системные эффекты. В настоящее время выделяют два основных пути, посредством которых IL-1 β участвует в развитии и прогрессировании ХМ: иммунно-опосредованный сигнальный путь (приводит к активации глиальных клеток, запуская процессы нейроиммунного ответа) и путь прямых нейронных эффектов с участием рецептора IL-1R1 (модулирует синаптическую передачу) [23; 24]. Важно отметить, что реализация эффектов этих путей происходит параллельно.

Существует ряд экспериментальных работ, в которых продемонстрирована способность IL-1 β вызывать активацию ноницепторов тригемино-васкулярной системы и нейровоспалительных реакций, участвующих в формировании центральной сенситизации. В частности [25; 26], эта способность IL-1 β была описана в экспериментах на мышинной модели с нитроглицерин-индуцированной ХМ: повышение уровня этого цитокина в спинном ядре тройничного нерва (увеличение возбудимости его нейронов определяет особенности клинической картины и хронизацию мигрени), сопровождалось повышением секреции фосфорилированной внеклеточной сигнальной киназы (p-ERK), гена раннего реагирования (c-Fos) и CGRP и развитием механической гипералгезии периорбитальной области и задней конечности у животных, тогда как блокада IL-1 β при помощи введения его антагониста IL-1RA (4 мкг/мышь) ингибировала опосредованную IL-1 β секрецию p-ERK, c-Fos и CGRP и ослаблением гипералгезии. Доказано, что IL-1 β посредством активации экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в тригеминальных ганглиозных клетках (один из наиболее значимых путей развития центральной сенситизации) приводит к пролонгированному выско-

бождению CGRP в нейронах тройничных ганглиев, роль которого в развитии центральной сенситизации является доказанной [13]. Немаловажен и тот факт, что IL-1 β способен вызывать развитие механической и термической гипералгезии (через прямую активацию протенкиназой p38 MARK тетродотоксин-резистентных натриевых каналов типа NaV.1.8, что сопровождается генерацией потенциала действия), а также развитием кожной аллодинии (интенсифицируя экспрессию TRPV1 в ганглиях тройничного нерва посредством активации IL-1R1 на ноницептивных нейронах), которая указывает на наличие центральной сенситизации и является индикатором прогрессирования мигрени. Результаты исследований, посвященных особенностям изменения межиктального уровня IL-1 β в системном кровотоке у пациентов с ХМ различаются. Например, результаты систематического обзора и мета-анализа, проведенного Geng C., et al. [8] в 2022 году, включавшего 10 исследований случай-контроль подтвердили, что у пациентов с ХМ в межиктальном периоде обнаруживаются статистически значимые более высокие в плазме крови уровни IL-1 β (ОШ 0,75; $p < 0,001$). Аналогичные данные представлены в систематическом обзоре Thuraiiyah J., et al. [27], в котором обобщены результаты сравнения межиктальных уровней цитокинов между пациентами с мигренью и здоровым контролем, полученным в 27 клинических исследованиях. Кроме того, положение о связи IL-1 β и ХМ подтверждается данными исследования, изучавшего однонуклеотидный полиморфизм I35953 C/T (rs1143634): носительство данного полиморфизма повышало риск развития ХМ на 12,4 % для патогенных вариантов гена. Тем не менее в ряде исследований было показано, что уровень этого цитокина в межиктальном периоде у пациентов с ХМ не изменяется [8; 13; 26-28].

IL-6 – плеiotропный цитокин, участвующий в регуляции иммунных реакций, процессах воспаления и гематопоза. Доказано, что IL-6 играет значимую роль в патофизиологии ХМ [4]. Несмотря на то, что точные сигнальные пути и механизмы этого процесса окончательно не ясны, можно отметить, что IL-6, стимулируя экспрессию простагландинов, активируют каналы TRPV1 и TRPA1, в результате чего происходит сенситизация глутаматергических нейронов и снижение интенсивности генерации потенциала действия на постсинаптической мембране глутаматергических синапсов и высвобождение CGRP, способствующих развитию центральной сенситизации. Влияние IL-6 на глияльные клетки задних рогов спинного мозга вызывает изменения функционального состояния NMDAR глутамата и рецепторов глицина. В результате происходит интенсификация возбуждающего и угнетение тормозного

синаптического сигнала в путях проведения болевой чувствительности [11]. Также в ряде исследований показано, что IL-6 способен активировать сигнальный путь p38 митоген-активируемых протенкиназ (MARK) в тригеминальных ганглиозных нейронах, тем самым способствующих развитию хронической ноницептивной сигнализации. Хотя большинство данных подтверждают повышенное межиктальное содержание IL-6 в системном кровотоке у пациентов с ХМ [7; 19], в литературе есть некоторые несоответствия. Например, Karaaslan Z. et al. сообщили о снижении уровня этого цитокина в плазме крови у пациентов с ХМ [4; 7; 11; 19].

TNF- α – провоспалительный цитокин; является критическим посредником воспалительного ответа и играет важную роль в хронизации мигрени. Так, в исследованиях *in vitro*, выполненных на нейронах дорсальных корешков и тройничного ганглия, показано, что реакции, опосредованные прямым взаимодействием TNF- α с его рецепторами на пресинаптической и постсинаптической сенсорных нейронах, приводят к активации внутриклеточных сигнальных каскадов, включая ионные каналы TRPV1 и натриевые каналы Na 1.7 и Na 1.8, в результате чего индуцируется высвобождение глутамата из синаптических везикул и повышение его содержания в синаптической щели. Глутамат опциально индуцирует глияльные клетки и в конечном итоге замыкает формирование патологического очага на уровне центральных структур проведения болевой чувствительности [11], и, это, в свою очередь, обуславливает формирование центральной сенситизации. Кроме того, TNF- α вызывает активацию управляемых по напряжению кальциевых каналов Cav2.1, которые являются важными индукторами высвобождения CGRP, активации сигнальных путей p38MARK/c-jun n-терминальной киназы (JNK) и ядерного фактора каппа-би (NF- κ B) (усиливают воспалительный ответ, интенсифицируя экспрессию IL-1 β и IL-6), способствующих не только сенситизации ноницепторов, но и развитию хронического нейровоспаления. Под действием указанных процессов возникает порочный круг и формируется длительно персистирующая гиперчувствительность. Особого внимания заслуживает тот факт, что введение TNF- α вызывало ГБ, в то время как его блокада при помощи терапевтических антител сопровождалась ингибированием боли. Кроме того, в эксперименте было продемонстрировано, что центральное или периферическое введение TNF- α вызывало гипералгезию, а его уровень высоко ассоциировался с выраженностью механической аллодинии (коррелянты прогрессирования мигрени), а также с интенсивностью и продолжительностью ГБ. Вместе с тем результаты исследо-

ваний по изучению межиктального уровня TNF- α в системном кровотоке у пациентов с ХМ оказались противоречивы [27]. Уровень этого цитокина в плазме кроаи у пациентов с ХМ по данным Perini F., et al. [29], не отличался от показателя у здоровых лиц. С другой стороны, в исследовании Aydin M., et al. [30] плазменное содержание TNF- α у пациентов с ХМ было повышено.

Накопленные данные свидетельствуют, что IL-4 играет существенную роль в функционировании мозга как в физиологических, так и в патологических условиях. IL-4 – это мультифункциональный противовоспалительный цитокин, секретируемый преимущественно клетками Treg и Th2, являющийся ключевым промоутером поляризации микроглиальных клеток в фенотип M2. Этот эффект IL-4 был подтвержден в ряде экспериментальных работ *in vivo* и *in vitro* [31; 32]. Так, в исследовании Kawahara K., et al. продемонстрировано, что активация микроглиальных клеток посредством внутримозговой инъекции IL-4 вызывала глиогенный эффект, который выражался в индукции перехода микроглии в M2 и снижении секреции TNF- α у мышей APP23 (трансгенные животные, имеющие ген-кодирующий белок-предшественник бета амилоида) [31]. Кроме того, в работе Li T., et al. показано, что у мышей с поликапин-ндуцированной эпилепсией внутриперитонеальное введение IL-4 сопровождалось модуляцией фенотипа микроглиальных клеток в фенотип M2, снижением секреции IL-1 β и повышением секреции IL-10. Особого внимания заслуживает тот факт, что сниженное содержание IL-4 повышает риск развития нейровоспаления и способствует его поддержанию [32]. По данным ряда исследований, для пациентов с ХМ характерно сниженное межиктальное содержание этого цитокина в плазме крови. С другой стороны, в работе Sarchielli P., et al. уровень в плазме крови IL-10 у пациентов с ХМ был повышен, а по данным Aydin M., et al. и Perini F., et al. не отличался от показателя контроля [29-32].

IL-10 является ключевым противовоспалительным цитокином, обладающим значительным антиноницептивным эффектом. Основными его продуцентами являются периферические иммунные клетки, а также активированные астроциты и микроглия в ЦНС. Свои эффекты при ХМ IL-10 реализует через связывание с рецепторами, экспрессируемыми на поверхности периферических нервов, нейронов спинного ганглия и головного мозга, и, особенно, клеток микроглии и нейронов второго порядка [28]. Несмотря на то, что в ряде исследований описан антиноницептивный эффект IL-10 при ХМ, механизмы, лежащие в его основе, остаются до настоящего времени предметом дискуссий. Большинство авторов склоняются к

тому, что ключевым звеном, через которое IL-10 реализует антиноницептивный эффект, является регуляция каскадов провоспалительных реакций, ассоциированных с инициацией и поддержанием ХМ. В частности, сигнализация IL-10, индуцируя экспрессию генов SOCS3) и Bcl3, способствует ингибированию сигнального пути NF- κ B и, таким образом, подавляет секрецию IL-1, IL-6 и TNF- α активированной микроглией и ослабляет провоспалительный ответ [33]. Вместе с тем, Так, результаты электрофизиологических исследований на спинномозговых ганглиях крыс показали, что IL-10 может эксплицитно регулировать активность мембранных ионных каналов, в частности, угнетать натриевый ток и блокировать экспрессию потенциал-зависимых натриевых каналов Na 1.7 и Na 1.8 ноницептивными нейронами, которые, в свою очередь, посредством подавления секреции глутамата и карбоангидразных ферментов, усиления секреции гамма-аминомасляной кислоты, способствуют ингибированию нейрональной гипервозбудимости (значимый фактор трансформации эпизодической мигрени в ХМ). Кроме того, в некоторых исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что антиноницептивный эффект IL-10 связан с индукцией экспрессии β -эндорфина в микроглиальных клетках [33], который связываясь с μ -опиоидными рецепторами, генерирует нейронную гиперполяризацию и ингибирует ноницептивные стимулы, тем самым повышая толерантность к боли и ослабляя ее интенсивность. Литературные данные в отношении межиктального уровня IL-10 в системном кровотоке у пациентов с ХМ не однозначны. Преимущественное число исследователей продемонстрировало снижение содержания этого цитокина в крови у пациентов с ХМ. В то же время Aydin M. et al. и Pelzer N. et al. [29; 30] сообщили об отсутствии изменений плазменного уровня IL-10 у пациентов с ХМ, а Chaudhry S.R. et al. [28] – об увеличении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные выше данные позволяют сделать вывод о том, что оксидантный гомеостаз и цитокиновый дисбаланс могут служить потенциальными терапевтическими мишенями при ХМ. 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. Burch R. C., Buse D. C., Lipton R. B. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity.

- Neurol Clin. 2019 Nov;37(4):631-649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001.
2. Кобзева Н. Р., Лебедева Е. Р., Олесен Е. Распространенность мигрени и головных болей напряжения в мире (обзор литературы). Уральский медицинский журнал. 2016;4:69-75.
 3. Марьенко И. П., Лихачев С. А., Чернуха Т. Н., Костюк С. А., Борисенко А. В., Можейко М. П., Глеб О. В. Дифференцированный подход к лечению пациентов с хронической мигренью и хронической головной болью напряжения. Российский журнал боли. 2021;19(4):18-24.
 4. Togha M. Razeghi Jahromi S., Ghorbani Z., Ghaemi A., Rafiee P. An investigation of oxidant/antioxidant balance in patients with migraine: a case-control study. BMC Neurol. 2019 Dec 14;19(1):323. doi:10.1186/s12883-019-1555-4.
 5. Talaie A., Jafary H., Faraji F., Malekiran A. A. The Serum Oxidative Stress Biomarkers and Selenium Levels in a Group of Migraine Patients Compared with Healthy Controls: a Case-Control Study. Biol Trace Elem Res. 2022;200(10):4250-4255. doi:10.1007/s12011-021-03024-2.
 6. Ciancarelli I., Morone G., Tozzi Ciancarelli M. G., Paolucci S., Tonin P., Cerasa A., Iosa M. Identification of Determinants of Biofeedback Treatment's Efficacy in Treating Migraine and Oxidative Stress by ARIANNA (ARTificial Intelligent Assistant for Neural Network Analysis). Healthcare. 2022; 10(5):941. doi:10.3390/healthcare10050941.
 7. Musubire A. K., Cheema S., Ray J. C., Hutton E. J., Matharu M. Cytokines in primary headache disorders: a systematic review and meta-analysis. J Headache Pain. 2023 Apr 4;24(1):36. doi:10.1186/s10194-023-01572-7.
 8. Geng C., Yang Z., Xu P., Zhang H. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in migraine: a systematic review and meta-analysis. J Clin Neurosci. 2022;98:213-218.
 9. Wang Z. Q., Porreca F., Cuzzocrea S., Galen K., Lightfoot R., Masini E., Muscoli C., Mollace V., Ndengele M., Ischiropoulos H., et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004;309:869-878.
 10. Kim H.Y., Chung J. M., Chung K. Increased production of mitochondrial superoxide in the spinal cord induces pain behaviors in mice: The effect of mitochondrial electron transport complex inhibitors. Neurosci. Lett. 2008;447:87-91.
 11. Ji R. R., Nackley A., Huh Y., Terrando N., Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. Anesthesiology. 2018 Aug;129(2):343-366.
 12. Dini Elisa, Sonia Mazzucchi, Ciro De Luca, Martina Cafalli, Lucia Chico, Annalisa Lo Gerfo, Gabriele Siciliano, Ubaldo Bonuccelli, Filippo Baldacci, and Sara Gori. Plasma Levels of Oxidative Stress Markers, before and after BoNT/A Treatment, in Chronic Migraine. Toxins. 2019;11(10):608.
 13. Iyengar S., Ossipov M. H., Johnson K. W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. Pain. 2017 Apr;158(4):543-559.
 14. Alp R., Selek S., Alp S. I., Taşkin A., Koçyiğit A. Oxidative and antioxidative balance in patients of migraine. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2010;14(10):877-882.
 15. Tripathi G. M., Kalita J., Misra U. K. A study of oxidative stress in migraine with special reference to prophylactic therapy. Int J Neurosci. 2018 Apr;128(4):318-324.
 16. Gross E. C., Putananickal N., Orsini A. L., Vogt D. R., Sandor P. S., Schoenen J., Fischer D. Mitochondrial function and oxidative stress markers in higher-frequency episodic migraine. Sci. Rep. 2021;11:4543. doi:10.1038/s41598-021-84102-2.
 17. Neri M., Frustaci A., Milic M., Valdiglesias V., Fini M., Bonassi S., et al. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. Cephalalgia. 2015;35(10):931-937.
 18. Eren Y., Dirik E., Neşelioğlu S., Erel Ö. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. Acta Neurol Belg. 2015;115(4):643-649.
 19. Kursun O., Yemisci M., van den Maagdenberg, A. M. J. M., et al. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. J Headache Pain. 2021;22:55. doi:10.1186/s10194-021-01271-1.
 20. Wiggers A., Ashina, H., Hadjikhani N., et al. Brain barriers and their potential role in migraine pathophysiology. J Headache Pain. 2022;23:16.
 21. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209.
 22. Чернышева О. О., Абрамова А. Ю. Toll-подобные рецепторы в механизмах формирования хронической боли. Российский журнал боли. 2022;20(4):62-69.
 23. Sim L., Harbeck Weber C., Harrison T., Peterson C. Central Sensitization in Chronic Pain and Eating Disorders: A Potential Shared Pathogenesis. J Clin Psychol Med Settings. 2021;28(1):40-52. doi:10.1007/s10880-019-09685-5.
 24. Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. J Neuroimmunol. 2019;332:16-30. doi:10.1016/j.jneuroim.2019.03.012.

25. Wen Q., Wang Y., Pan Q., Tian R., Zhang D., Qin G., Zhou J., Chen L. MicroRNA-155-5p promotes neuroinflammation and central sensitization via inhibiting SIRT1 in a nitroglycerin-induced chronic migraine mouse model. *J Neuroinflammation*. 2021 Dec 10;18(1):287.
26. He W., Long T., Pan Q., Zhang S., Zhang Y., Zhang D., Qin G., Chen L., Zhou J. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β release and contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model. *J Neuroinflammation*. 2019 Apr 10;16(1):78. doi: 10.1186/s12974-019-1459-7.
27. Thuraiayah J., Erritzoe-Jervild M., Al-Khazali H. M., Schytz H. W., Younis S. The role of cytokines in migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2022;42(14):1565-1588.
28. Chaudhry S. R., Lendvai I. S., Muhammad S., et al. Inter-ictal assay of peripheral circulating inflammatory mediators in migraine patients under adjunctive cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS): A proof-of-concept study. *Brain Stimul* 2019;12:643-651. doi: 10.1016/j.brs.2019.01.008.
29. Perini F., D'Andrea G., Galloni E., Pignatelli F., Billo G., Alba S., Bussone G., Toso V. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache*. 2005;45(7):926-931.
30. Aydin M., Demir C. F., Arikanoglu A., Bulut S., Ilhan N. Plasma cytokine levels in Migraineurs during and outside of attacks. *Eur J Gen Med*. 2015;12(4):307-312.
31. Kawahara K., Suenobu M., Yoshida A., Koga K., Hyodo A., Ohtsuka H., et al. Intracerebral microinjection of interleukin-4/interleukin-13 reduces beta-amyloid accumulation in the ipsilateral side and improves cognitive deficits in young amyloid precursor protein 23 mice. *Neuroscience*. 2012;207:243-260.
32. Li T., Zhai X., Jiang J., Song X., Han W., Ma J., et al. (2017). Intraperitoneal injection of IL-4/IFN-gamma modulates the proportions of microglial phenotypes and improves epilepsy outcomes in a pilocarpine model of acquired epilepsy. *Brain Res*. 2016;1657:120-129. doi: 10.1016/j.brainres.2016.12.006.
33. Wu H. Y., Mao X. F., Tang X. Q., Ali U., Apriyani, E.; Liu, H.; Li, X.Y.; Wang, Y.X. Spinal Interleukin-10 Produces Antinociception in Neuropathy through Microglial β -Endorphin Expression, Separated from Antineuroinflammation. *Brain Behav. Immun*. 2018;73:504-519. doi: 10.1016/j.bbi.2018.06.015.
1. Burch R. C., Buse D. C., Lipton R. B. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):631-649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001.
2. Kobzeva N. R., Lebedeva E. R., Olesen E. Prevalence of migraine and tension-type headaches in the world (literature review). *Ural Medical Journal*. 2016;4:69-75. (In Russ.).
3. Maryenko I. P., Likhachev S. A., Chernukha T. N., Kostyuk S. A., Borisenko A. V., Mozheiko M. P., Gleb O. V. Differentiated approach to the treatment of patients with chronic migraine and chronic tension headache. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(4):18-24. (In Russ.).
4. Togha M. Razeghi Jahromi S., Ghorbani Z., Ghaemi A., Rafiee P. An investigation of oxidant/antioxidant balance in patients with migraine: a case-control study. *BMC Neurol*. 2019 Dec 14;19(1):323. doi:10.1186/s12883-019-1555-4
5. Talaie A., Jafary H., Faraji F., Malekirad A. A. The Serum Oxidative Stress Biomarkers and Selenium Levels in a Group of Migraine Patients Compared with Healthy Controls: a Case-Control Study. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(10):4250-4255. doi:10.1007/s12011-021-03024-2.
6. Ciancarelli I., Morone G., Tozzi Ciancarelli M. G., Paolucci S., Tonin P., Cerasa A., Iosa M. Identification of Determinants of Biofeedback Treatment's Efficacy in Treating Migraine and Oxidative Stress by ARIANNA (Artificial Intelligent Assistant for Neural Network Analysis). *Healthcare*. 2022; 10(5):941. doi:10.3390/healthcare10050941.
7. Musubire A. K., Cheema S., Ray J. C., Hutton E. J., Matharu M. Cytokines in primary headache disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023 Apr 4;24(1):36. doi:10.1186/s10194-023-01572-7.
8. Geng C., Yang Z., Xu P., Zhang H. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2022;98:213-218.
9. Wang Z. Q., Porreca F., Cuzzocrea S., Galen K., Lightfoot R., Masini E., Muscoli C., Mollace V., Ndengele M., Ischiropoulos H., et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2004;309:869-878.
10. Kim H. Y., Chung J. M., Chung K. Increased production of mitochondrial superoxide in the spinal cord induces pain behaviors in mice: The effect of mitochondrial electron transport complex inhibitors. *Neurosci. Lett*. 2008;447:87-91.
11. Ji R. R., Nackley A., Huh Y., Terrando N., Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018 Aug;129(2):343-366.
12. Dini Elisa, Sonia Mazzucchi, Ciro De Luca, Martina Cafalli, Lucia Chico, Annalisa Lo Gerfo, Gabriele Siciliano, Ubaldo Bonuccelli, Filippo Baldacci, and Sara Gori. Plasma Levels of Oxidative

REFERENCES

Stress Markers, before and after BoNT/A Treatment, in Chronic Migraine. *Toxins*. 2019;11(10):608.

13. Iyengar S., Ossipov M. H., Johnson K. W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017 Apr;158(4):543-559.

14. Alp R., Selek S., Alp S. I., Taşkın A., Koçyiğit A. Oxidative and antioxidative balance in patients of migraine. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2010;14(10):877-882.

15. Tripathi G. M., Kalita J., Misra U. K. A study of oxidative stress in migraine with special reference to prophylactic therapy. *Int J Neurosci*. 2018 Apr;128(4):318-324.

16. Gross E. C., Putanickal N., Orsini A. L., Vogt D. R., Sandor P. S., Schoenen J., Fischer D. Mitochondrial function and oxidative stress markers in higher-frequency episodic migraine. *Sci. Rep*. 2021;11:4543. doi:10.1038/s41598-021-84102-2.

17. Neri M., Frustaci A., Milic M., Valdiglesias V., Fini M., Bonassi S., et al. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(10):931-937.

18. Eren Y., Dirik E., Neşelioğlu S., Erel Ö. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(4):643-649.

19. Kursun O., Yemisci M., van den Maagdenberg, A. M. J. M., et al. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. *J Headache Pain*. 2021;22:55. doi:10.1186/s10194-021-01271-1.

20. Wiggers A., Ashina, H., Hadjikhani N., et al. Brain barriers and their potential role in migraine pathophysiology. *J Headache Pain*. 2022;23:16.

21. Karateev A.E., Nasonov E.L. Chronic pain and central sensitization in immunoinflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted basic anti-inflammatory drugs. *Scientific and practical rheumatology*. 2019;57(2):197-209. (In Russ.).

22. Chernysheva O. O., Abramova A. Yu. Toll-like receptors in the mechanisms of chronic pain formation. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(4):62-69. (In Russ.).

23. Sim L., Harbeck Weber C., Harrison T., Peterson C. Central Sensitization in Chronic Pain and Eating Disorders: A Potential Shared Pathogenesis. *J Clin Psychol Med Settings*. 2021;28(1):40-52. doi:10.1007/s10880-019-09685-5.

24. Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol*. 2019;332:16-30. doi:10.1016/j.jneuroim.2019.03.012.

25. Wen Q., Wang Y., Pan Q., Tian R., Zhang D., Qin G., Zhou J., Chen L. MicroRNA-155-5p promotes neuroinflammation and central sensitization via inhibiting SIRT1 in a nitroglycerin-induced chronic migraine mouse model. *J Neuroinflammation*. 2021 Dec 10;18(1):287.

26. He W., Long T., Pan Q., Zhang S., Zhang Y., Zhang D., Qin G., Chen L., Zhou J. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β release and contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model. *J Neuroinflammation*. 2019 Apr 10;16(1):78. doi: 10.1186/s12974-019-1459-7.

27. Thuraiayah J., Erritzoe-Jervild M., Al-Khazali H. M., Schytz H. W., Younis S. The role of cytokines in migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2022;42(14):1565-1588.

28. Chaudhry S. R., Lendvai I. S., Muhammad S., et al. Inter-ictal assay of peripheral circulating inflammatory mediators in migraine patients under adjunctive cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS): A proof-of-concept study. *Brain Stimul* 2019;12:643-651. doi: 10.1016/j.brs.2019.01.008.

29. Perini F., D'Andrea G., Galloni E., Pignatelli F., Billo G., Alba S., Bussone G., Toso V. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache*. 2005;45(7):926-931.

30. Aydin M., Demir C. F., Arikanoglu A., Bulut S., İlhan N. Plasma cytokine levels in Migraineurs during and outside of attacks. *Eur J Gen Med*. 2015;12(4):307-312.

31. Kawahara K., Suenobu M., Yoshida A., Koga K., Hyodo A., Ohtsuka H., et al. Intracerebral microinjection of interleukin-4/interleukin-13 reduces beta-amyloid accumulation in the ipsilateral side and improves cognitive deficits in young amyloid precursor protein 23 mice. *Neuroscience*. 2012;207:243-260.

32. Li T., Zhai X., Jiang J., Song X., Han W., Ma J., et al. (2017). Intraperitoneal injection of IL-4/IFN-gamma modulates the proportions of microglial phenotypes and improves epilepsy outcomes in a pilocarpine model of acquired epilepsy. *Brain Res*. 2016;1657:120-129. doi: 10.1016/j.brainres.2016.12.006.

33. Wu H. Y., Mao, X. F., Tang, X. Q., Ali U., Apriyani, E.; Liu, H.; Li, X.Y.; Wang, Y.X. Spinal Interleukin-10 Produces Antinociception in Neuropathy through Microglial β -Endorphin Expression, Separated from Antineuroinflammation. *Brain Behav. Immun*. 2018;73:504-519. doi: 10.1016/j.bbi.2018.06.015.

СВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сулима А. Н.¹, Гажва С. И.², Жадько С. И.¹, Кучер В. А.², Кашин Ю. А.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

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1, г. Нижний Новгород, Россия

Для корреспонденции: Сулима Анна Николаевна, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: gsulima@yandex.ru

For correspondence: Anna N. Sulima, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: gsulima@yandex.ru

Information about authors:

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

Gazhva S. I., <https://orcid.org/0000-0002-6121-7145>

Zhadko S. I., <https://orcid.org/0000-0003-1622-1011>

Kucher V. A., <https://orcid.org/0009-0005-7826-1854>

Kashin Yu. A., <https://orcid.org/0009-0003-0871-4200>

РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре, на основании анализа специальной отечественной и зарубежной литературы, размещенной в электронных библиотеках eLibrary и КиберЛенинка, базе данных медико-биологических публикаций PubMed, представлено теоретическое обоснование проблемы невынашивания беременности, связанное с воспалительными заболеваниями пародонта. Несмотря на проведенное большое количество клинических исследований, которые продемонстрировали, что инфекции и воспалительные процессы в пародонте могут оказывать негативное влияние на гестационный процесс, выявление ключевых факторов, способствующих этой связи, а также определение возможных путей профилактики и лечения до конца не изучены. Известно, что оральный микробиом состоит из более чем 700 видов бактерий, и его разнообразие может изменяться под влиянием различных факторов, таких как возраст, гормональные изменения, диета и общее состояние здоровья. Эти изменения могут оказывать значительное влияние на общее физическое состояние женщины и ее соматическое здоровье. Доказано, что в период беременности наблюдается увеличение количества жизнеспособных микроорганизмов, что может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на здоровье матери и плода. В то же время, нарушения баланса в микробиоме полости рта могут повышать риск развития различных стоматологических заболеваний, таких как, заболевания пародонта: гингивит, пародонтит, а также системных заболеваний, что в свою очередь может оказать отрицательное влияние на течение гестационного процесса. Поэтому, дальнейшее изучение взаимосвязи заболеваний пародонта и невынашивания беременности будет способствовать улучшению качества медицинской помощи и повышению уровня осведомленности о важности здоровья зубочелюстной системы в контексте репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: гингивит, пародонтит, невынашивание беременности, репродуктивное здоровье женщин, роль стоматолога, профилактика

THE ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTAL DISEASES AND MISCARRIAGE: A REVIEW OF MODERN STUDIES

Sulima A. N.¹, Gazhva S. I.², Zhadko S. I.¹, Kucher V. A.², Kashin Yu. A.¹

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

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

SUMMARY

This review, based on the analysis of specialized domestic and foreign literature posted in the electronic libraries eLibrary and CyberLeninka, the database of medical and biological publications PubMed, presents a theoretical justification for the problem of miscarriage associated with inflammatory periodontal diseases. Despite a large number of clinical studies that have demonstrated that infections and inflammatory processes in the periodontium can have a negative impact on the gestational process, identifying key factors contributing to this relationship, as well as determining possible ways of prevention and treatment, have not been fully studied. It is known that the oral microbiome consists of more than 700 species of bacteria, and its diversity can change under the influence of various factors, such as age, hormonal changes, diet and general health. These changes can have a significant impact on the overall physical condition of a woman and her somatic health. It has been proven that during pregnancy, there is an increase in the number of viable microorganisms, which can have both a positive and negative impact on the health of the mother and fetus. At the same time, imbalances in the oral microbiome can increase the risk of developing various dental diseases, such as periodontal diseases:

gingivitis, periodontitis, as well as systemic diseases, which in turn can have a negative impact on the course of the gestational process. Therefore, further study of the relationship between periodontal diseases and miscarriage will help improve the quality of medical care and raise awareness of the importance of dental health in the context of reproductive health.

Key words: gingivitis, periodontitis, miscarriage, women's reproductive health, the role of the dentist, prevention

Заболевания пародонта представляют собой комплексные воспалительные процессы, затрагивающие пародонтальные ткани и оказывающие влияние на общее состояние организма. В последние годы все больше внимания уделяется потенциальной связи между состоянием полости рта и репродуктивной функцией женщин. Важную проблему представляет невынашивание беременности, рассматриваемую как многогранная проблема, частота которой не имеет тенденции к снижению [1].

Исследования, касающиеся этой темы, подчеркивают важность пародонтального здоровья в контексте успешного вынашивания беременности. Воспалительные процессы, происходящие в тканях десен, могут способствовать системному воспалению и ряду других неблагоприятных явлений, таких как нарушения сосудистой функции и изменения в уровне цитокинов [2; 3]. Эти факторы могут, в свою очередь, оказаться критическими для сохранения беременности на ранних сроках, когда организм женщины испытывает особые физиологические изменения [1; 3].

Одним из основных механизмов, связывающих заболевания пародонта с невынашиванием, является бактериальная флора, находящаяся в пародонтальных карманах [4-6]. Инфекции, вызванные патогенной флорой, способны вызывать местное и системное воспаление. Исследования показывают, что определенные типы бактерий, обитающие в пародонтальных тканях, могут быть обнаружены во многих биологических жидкостях, включая кровь, что подтверждает их возможность распространяться по всему организму. Когда бактерии проникают в системный кровоток, они могут воздействовать на плод через плаценту, вызывая различные осложнения [4; 7].

Система иммунитета женщины также играет важную роль в этом процессе. Во время беременности происходит изменение иммунного ответа, направленное на защиту плода. Однако наличие хронического воспаления, вызванного заболеваниями пародонта, может нарушить этот баланс. Иммунные клетки, активированные в ответ на инфекцию, могут вызывать негативные реакции как в отношении ткани десен, так и в отношении развивающегося плода, что потенциально может привести к выкидышу или другим нарушениям [2; 3; 7; 9].

Более того, статистические данные свидетельствуют о том, что женщины с заболеваниями пародонта чаще сталкиваются с проблемами, связанными с беременностью. Наличие гингивита или пародонтита может быть связано с повышенным риском преждевременных родов, а также низкой массой тела новорожденных [3; 7].

Также важно отметить, что многие женщины во время беременности не осознают наличие заболеваний пародонта или не придают им значения, считая их незначимыми. Связывая это с особенностями гормонального фона и изменениями в иммунной системе, можно говорить о том, что острые и хронические воспалительные процессы получают «незамеченными» на фоне других, более явных симптомов.

С учетом всех вышеперечисленных аспектов, становится ясно, что связь между заболеваниями пародонта и невынашиванием беременности требует дальнейшего углубленного изучения. Успешная интеграция стоматологической и акушерской помощи в рамках профилактических инициатив может послужить основой для улучшения здоровья будущих матерей и перинатальных исходов.

Цель настоящего обзора – на основании анализа специальной отечественной и зарубежной литературы представить теоретическое обоснование проблемы невынашивания беременности, связанное с воспалительными заболеваниями пародонта и возможные пути ее решения.

В поисковых базах eLIBRARY.ru, КиберЛенинка, Web of Science, Scopus, PubMed/MEDLINE отбирали статьи за период 2001–2024 гг., посвященные взаимосвязи заболеваний пародонта и невынашивания беременности по ключевым словам: «гингивит», «пародонтит», «невынашивание беременности», «репродуктивное здоровье женщин», «роль стоматолога», «профилактика», «gingivitis», «periodontitis», «miscarriage», «women's reproductive health», «the role of the dentist», «prevention». Для исключения пропуска подходящих статей методологический фильтр не применялся. Включены полнотекстовые источники и обзоры литературы по изучаемой тематике, исключены статьи, прямо не относящиеся к тематике заболеваний пародонта и невынашивания беременности. Чтобы избежать включения в литературный обзор дублирующихся публикаций, в случае обнаружения двух статей одних и тех же

авторов, был изучен период исследования каждого автора, и если даты совпадали, выбирали самую последнюю по дате публикацию.

Этиопатогенетические механизмы связи заболевания пародонта и невынашивания беременности.

Понимание этиопатогенетических механизмов, связывающих заболевания пародонта и невынашивание беременности, требует углубленного анализа различных факторов, включая влияние микробиоты периодонтальных тканей на системное здоровье. Инфекционно-воспалительные процессы, возникающие при пародонтите, могут вызывать системные воспалительные реакции, способные влиять на репродуктивную функцию, приводить к выбросу провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления в системный кровоток, что создает потенциальные риски для фетального развития и может быть провоцирующим фактором для прерывания беременности [2; 3; 10].

Развитие пародонтита сопровождается изменениями в нормальной микрофлоре полости рта, что ведет к избытку патогенных микроорганизмов [10; 11]. Эти изменения могут быть ключевыми в развитии системных заболеваний, включая те, которые затрагивают репродуктивную систему. Известно, что хроническая инфекция может приводить к активации Т-клеток, что способствует дальнейшему увеличению уровня маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), которые сказываются на состоянии материнского и фетального организма [2; 9; 12].

Влияние состояния пародонта на исходы беременности может также быть связано с изменением сосудистой проницаемости, что затрудняет адекватное снабжение кровью плаценты и, следовательно, плода. Это способствует недостаточному кислородному обеспечению и может приводить к различным осложнениям, включая преждевременные роды и невынашивание. Одно из исследований продемонстрировало, что у женщин с особыми формами пародонтита наблюдается повышенный уровень осложнений при беременности, что указывает на дублирующее воздействие как со стороны системного воспаления, так и с точки зрения недостаточного кровоснабжения [7].

Молекулы липополисахаридов, выделяющиеся из патогенных микроорганизмов, содержащихся в очагах инфекции, могут вызывать появление иммунного ответа, приводя к системному воспалению. Это, в свою очередь, может инициировать или усугубить механизмы, ответственные за невынашивание беременности, такие как активация тромбообразования и эндотелиальной дисфункции. На этом фоне ухудшается состояние плацен-

ты, что вызывает дальнейшие репродуктивные потери [13; 14].

Кроме того, нехватка витаминов и микроэлементов, таких как витамин D и кальций, отмеченная у женщин с заболеваниями пародонта, может также способствовать повышению риска осложнений во время беременности. Воспалительные процессы, вызванные пародонтитом, приводят к изменению уровня этих веществ, что оказывает дополнительное негативное влияние на репродуктивную функцию [15].

Хроническое воспаление активирует гипоталамус-гипофизарно-надпочечниковую ось, приводя к повышению уровня кортизола и других глюкокортикоидов, которые, в свою очередь, могут негативно влиять на репродуктивные процессы. Уровень стресса также имеет значение в контексте влияния на состояние пародонта и беременности [16; 17].

Важным аспектом является то, что не все женщины с пародонтитом сталкиваются с проблемами наступления и вынашивания беременности. Установление взаимосвязи между состоянием пародонта и невынашиванием беременности требует от врача правильной оценки множества факторов, включая генетическую предрасположенность, образ жизни и существующие коморбидные состояния [18; 19].

Анализ клинических исследований, посвященных взаимосвязи заболеваний пародонта и невынашивания беременности, демонстрирует многогранность проблемы и необходимость принятия во внимание ряда факторов при интерпретации полученных данных, включая патоморфологические изменения, иммунные реакции, а также изменения в микробиоме, которые могут оказывать отрицательное влияние на репродуктивную функцию.

Исследования в данной области не ограничиваются только общими клиническими данными, но также содержат результаты лабораторных исследований, направленных на выявление определенных маркеров воспаления и их взаимосвязи с состоянием пародонта у беременных женщин. При этом патогенные микроорганизмы, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* и другие, часто упоминаются в работах как этиологические причины заболеваний пародонта, способствующие недонашиванию беременности и развитию септических осложнений [20; 21].

Усова А. В. и соавт. (2024), Карахалис Л. Ю. и соавт. (2021) в своих работах показывают, что женщины с заболеваниями пародонта имеют более высокий риск развития гестационной гипертензии, преждевременных родов и других осложнений гестации [3; 7]. Эти данные подтверждают существование не только корреляционной, но и

причинно-следственной связи между состоянием микробиома полости рта и исходами беременности. Pitiphat W., et al. (2006) в своем исследовании указали на взаимосвязь пародонтита с повышенной концентрацией биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (CRP), в крови беременных, что свидетельствует о системной реакции организма [22].

Ряд авторов указывают, что проблема воспалительных заболеваний пародонта во время беременности имеет и психологическую составляющую, в частности, особенности восприятия беременной предстоящего или проводимого стоматологического лечения. Некоторые пациентки испытывают страх перед стоматологическими процедурами, что может повлиять на общее состояние здоровья, течение и исходы беременности [23].

В ряде работ было установлено, что инфекции в полости рта, связанные с заболеваниями пародонта, могут способствовать системным воспалительным процессам [3; 7; 11]. Воспаление, как известно, играет важную роль в патогенезе различных акушерских осложнений, включая невынашивание. Соответствующие маркеры воспаления, такие как интерлейкины и простагландины, нередко обнаруживаются в крови женщин с заболеваниями пародонта, что подтверждает их системное воздействие [12; 19; 22].

Результаты клинических исследований показывают, что женщины с пародонтитом и другими заболеваниями пародонта имеют более высокий риск самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов [3; 7]. M. Jeffcoat и соавт. (2001) провели проспективное когортное исследование 1313 беременных с тяжелым или генерализованным периодонтитом [25]. Возраст обследованных составил от 20 до 30 лет; 83% участниц были афроамериканками, остальные 17% - европеоидной расы. Был выявлен значительно больший риск преждевременных родов и установлена корреляция со сроком гестации: относительный риск 4,45 преждевременных родов до 37 нед. беременности, 5,28 – до 35 нед и 7,07 – до 32 нед.

Особое внимание рядом авторов уделено патогенетическим механизмам, связывающим парадонтальные заболевания и репродуктивные исходы. Нарастающий уровень доказательств указывает на то, что оральные бактерии, попадая в системный кровоток, могут вызывать эндометрит и другие воспалительные процессы в репродуктивных органах. Параллельно иммунный ответ на инфекцию в области пародонта может приводить к повышению уровня воспалительных цитокинов, что, в свою очередь, приводит к внутриутробному инфицированию плода. Важно отметить, что данный механизм может действовать не только

во время беременности, но и в предгравидарный период [3; 7; 22; 25; 26].

Роль прегравидарной подготовки при заболеваниях пародонта в улучшении перинатальных исходов.

На основании анализа литературы становится очевидной взаимосвязь между состоянием орального микробиома, патологией пародонта и исходами беременности. Важным аспектом в профилактике невынашивания становится практическое применение клинических рекомендаций [27; 28]. Основной целью этих рекомендаций является улучшение состояния здоровья беременной, а также снижение перинатальной заболеваемости и смертности, оптимизация здоровья матери и ребенка. Основой для этого служат данные о значительном влиянии инфицирования пародонта на текущее состояние здоровья беременной, а также возможные негативные последствия для плода.

При первичной оценке состояния здоровья пациентки, планирующей беременность, следует учитывать наличие хронических заболеваний, в том числе связанных с пародонтом. Обязательным является информирование о симптомах заболеваний, таких как кровоточивость десен, болезненность при жевании, а также повышенная подвижность зубов. Регулярные стоматологические осмотры должны стать неотъемлемой частью прегравидарной подготовки супружеской пары на этапе планирования беременности [27].

Особое внимание следует уделять профилактическим мероприятиям и вопросам питания во время беременности, его полноценности с учетом возрастающих потребностей организма матери [29]. Обучение беременных основам гигиены полости рта наряду с мотивацией для регулярной чистки зубов и использования дополнительных средств для ухода (зубные нити, ирригаторы) должно стать стандартной практикой.

Важно помнить, что стоматологические вмешательства могут быть безопасны на различных сроках гестации, однако необходимо соблюдать определенные правила. В идеале любые лечебные процедуры, включая профессиональную чистку зубов и лечение заболеваний пародонта, лучше проводить во втором триместре, когда вероятность отрицательного влияния лекарственных препаратов на плод минимальна. Вопрос анестезии также требует внимательного подхода, и предпочтение следует отдавать местным анестетикам с минимальным содержанием адреналина [19; 26; 27].

В случае выявления заболеваний пародонта у беременных женщин назначение лечения должно учитывать не только текущее состояние здоровья матери, но и возможные риски для плода. Обсуждение метода лечения и детальная информация о

возможных последствиях необходимы для принятия информированного решения. Контроль за состоянием после лечения имеет решающее значение, так как адекватное наблюдение может предотвратить рецидивы [24; 26].

Клинические рекомендации включают обязательные осмотры беременной врачом стоматологом, особенно при заболеваниях пародонта, с учетом доказанной взаимосвязи их отрицательного влияния на перинатальные исходы [28]. Существует необходимость в междисциплинарном подходе, где взаимодействие стоматолога и акушера-гинеколога может значительно повысить эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонта и снизить частоту выкидышей и преждевременных родов.

Соблюдение рекомендаций должно основываться на индивидуальном подходе к каждой пациентке, с учетом ее состояния здоровья, срока беременности и выявленных рисков. Системный подход позволяет сформировать стандарты и на их основе разрабатывать обучающие программы для пациентов, в том числе с использованием современных цифровых технологий.

Междисциплинарное взаимодействие в лечении заболеваний пародонта у беременных.

Обсуждение роли медицинских работников в лечении заболеваний пародонта у беременных требует внимательного анализа как профессиональных качеств, так и специфических знаний, необходимых для адекватного ведения данной группы пациентов. При наличии заболеваний пародонта у беременных важно понимать, что это не только стоматологическая проблема, но и многоаспектное состояние, имеющее прямые последствия для здоровья как матери, так и плода.

Медицинские работники, включая стоматологов, акушеров и гинекологов, должны работать в тесном сотрудничестве, обеспечивая комплексный подход к лечению. Важно, чтобы врачи осознавали все возможные риски и их последствия на разных уровнях медицинской помощи. Обмен информацией между специалистами повышает качество ухода и позволяет предупредить осложнения, возникающие во время беременности.

Стоматологи должны быть хорошо осведомлены о специфических изменениях, происходящих в организме женщины на протяжении всей беременности, включая изменения в иммунном статусе и гормональном фоне [30; 31]. Эти факторы делают женщин более уязвимыми к инфекциям и воспалениям, что, в свою очередь, может усугублять уже существующие проблемы с пародонтизом. Своевременная диагностика и адекватное лечение заболеваний пародонта являются критически важными для предотвращения негативных

исходов, таких как преждевременные роды и невынашивание беременности [3; 7; 32].

Особое внимание стоит уделить образовательным инициативам. Врачи должны не только лечить, но и обучать своих пациентов тому, как поддерживать здоровье полости рта в период беременности. Это включает в себя информирование о необходимости регулярных стоматологических осмотров, правильной гигиене полости рта и влиянии диеты на здоровье десен. Существуют не только физические, но и психологические аспекты ухода за здоровьем, которые особенно важны для будущих матерей, и задача медицинского персонала – обеспечивать полный и многогранный подход к решению данной проблемы.

Кроме того, необходимо разработать алгоритмы совместного лечения для врачей различных специальностей. Совместная работа и регулярные консультации помогут установить диагноз на более ранних стадиях, определить оптимальные методы лечения и контроля за состоянием здоровья как матери, так и плода.

Тем не менее, важность понимания побочных эффектов и потенциальных рисков стоматологических процедур во время беременности не может быть недооценена. Это требует от медицинских работников постоянного обновления знаний и готовности адаптировать их к каждой конкретной ситуации. Некоторые процедуры могут быть отложены до послеродового периода, в то время как другие могут быть выполнены в безопасных условиях с соблюдением необходимых мер предосторожности во время беременности.

Роль медицинских работников не ограничивается лишь клинической практикой. Научная работа и участие в исследованиях также имеют значение. Врачи, которые активно участвуют в исследовательских проектах, могут способствовать выявлению новых подходов к лечению и улучшению результатов для беременных с заболеваниями пародонта. Разработка клинических рекомендаций и участие в образовательных программах также важны для повышения осведомленности и стандартов лечения.

Создание общественных программ охраны здоровья женщин в периоды беременности, ориентированных на профилактику и лечение заболеваний полости рта, также является важной частью работы медицинских работников. Такие программы могут способствовать снижению уровня заболеваний пародонта и, как следствие, улучшению исходов беременности.

Направления будущих исследований.

Исследования связи заболеваний пародонта и невынашивания беременности имеют широкий потенциал для дальнейшего изучения, что требует системного подхода с использованием

многопрофильных методов и разнообразных исследовательских дизайнов. Во-первых, необходимо сосредоточиться на конкретных механизмах, которые могут связывать пародонтальные заболевания и репродуктивные исходы. На сегодняшний день внимание уделяется воспалительным процессам и бактериальным инфекциям, однако необходимо расширить исследования на молекулярном уровне, включая изучение цитокинов, маркеров воспаления и системы иммунного ответа, чтобы глубже понять их влияние на беременность и ее исход.

Во-вторых, популяционные исследования должны быть разработаны для уточнения параметров, таких как возраст, состояние здоровья, генетические факторы и социально-экономический статус. Важно учитывать, что влияние заболеваний пародонта на беременность может варьироваться в зависимости от этих факторов. Например, исследование различий в эффекте заболеваний у женщин с различными социальными условиями или этническими принадлежностями может предоставить новые данные о специфике взаимодействия.

Интеграция многократных руководств на уровне первичной медико-санитарной помощи позволит организовать подходы к медицинским рекомендациям. Необходимо разрабатывать программы, включающие как профилактические меры, так и эффективное лечение заболеваний пародонта во время беременности. Освещение взаимосвязи между стоматологическим и акушерским здоровьем в образовательных инициативах для специалистов в области здравоохранения станет важным шагом к реализации данной стратегии. Кроме того, возникающие интересные корреляции между состоянием пародонта и системными заболеваниями (такими как диабет или гипертония) могут быть исследованы на предмет их влияния на репродуктивные функции.

Трудно переоценить значение применения современных технологий, таких как молекулярно-биологические методы, для изучения связи между такими заболеваниями. Использование методов генетического секвенирования и «омикс» подходов может раскрыть новые биомаркеры, позволяющие лучше предсказать беременность и ее возможный исход. К примеру, оценка метагеномного профиля оральной микробиоты может привести к новому пониманию роли бактерий в патологии пародонта и их влиянии на репродуктивное здоровье.

Также следует исследовать влияние лечения заболеваний пародонта на исходы беременности. Рандомизированные контролируемые испытания, которые обращают внимание на результат болезни после стоматологического вмешательства, мо-

гут предоставить новые данные о положительном влиянии улучшения состояния пародонта на здоровье будущей матери и ребенка. Это может включать в себя не только клинические результаты, но и оценки качества жизни, сохраняя тем самым целостный подход к исследованию данной проблемы.

Сложные метаболические взаимодействия между микробиомом, иммунитетом и состоянием пародонта нуждаются в дальнейших исследованиях, чтобы понять, как эти факторы могут влиять на репродуктивную функцию. Учет биологических, социокультурных и поведенческих аспектов в комплексном анализе инфекции пародонта может дать более точное представление о механизмах невынашивания беременности.

Междисциплинарное взаимодействие врачей стоматологов и акушеров-гинекологов позволит создать унифицированные протоколы и рекомендации по тактике ведения пациенток с данной патологией как на этапе планирования, так и во время беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение данной работы следует подчеркнуть, что связь между заболеваниями пародонта и невынашиванием беременности представляет собой важную и актуальную проблему, требующую внимания как со стороны медицинского сообщества, так и со стороны будущих матерей. Проведенный обзор современных исследований, подтверждает наличие значимой корреляции между состоянием зубочелюстной системы и неблагоприятными исходами беременности.

Этиопатогенетические механизмы, выявленные в ходе анализа литературных данных, показывают, что воспалительные процессы и инфекции в пародонте могут приводить к системным реакциям, которые негативно сказываются на гестационном процессе. Это открывает новые горизонты для дальнейших исследований, направленных на изучение молекулярных и клеточных механизмов, связывающих пародонтальные заболевания с репродуктивным здоровьем.

Результаты современных исследований, представленные в данной обзоре, актуализируют важность раннего выявления и лечения заболеваний пародонта у женщин на этапе прегравидарной подготовки.

Учитывая все вышесказанное, можно сделать вывод, что здоровье пародонта является неотъемлемой частью общего здоровья женщины и, в частности, ее репродуктивного здоровья. Своевременное выявление и лечение заболеваний пародонта могут стать важным шагом на пути к успешной беременности и рождению здорового ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Доброхотова Ю. Э., Кузнецов П. А., Джо-хадзе Л. С. Привычное невынашивание. Актуальное сегодня (Протокол ESHRE 2023 г., Национальные клинические рекомендации «Привычный выкидыш» 2021 г., материалы Всемирного конгресса ESHRE 2023 г.). РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(3):219-225. doi:10.32364/2618-8430-2023-6-3-1.
2. Baser U., Cekici A., Tanrikulu-Kucuk S., Kantarci A., Ademoglu E., Yalcin F. Gingival inflammation and interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels in gingival crevicular fluid during the menstrual cycle. *J. Periodontol.* 2009;80(12):1983-90. doi:10.1902/jop.2009.090076.
3. Усова А. В., Мухамедшина В. Р., Усова А. В., Соколов В. С., Кучеренко С. Г. Влияние стоматологического здоровья на исходы беременности: роль пародонтита в преждевременных родах. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2024;11(149). doi: 10.60797/IRJ.2024.149.24.
4. Aggarwal N., Kitano S., Puah G. R. Y., Kittelmann S., Hwang I. Y., Chang M. W. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chem. Rev.* 2023;123(1):31-72. doi: 10.1021/acs.chemrev.2c00431.
5. Степанова Т. Ю., Тимофеева А. В. Микробиом ротовой полости человека. *Современные проблемы науки и образования* 2016;5(5):308-308.
6. Human Oral Microbiome Database. URL: <http://www.homd.org/index.php>. (Дата обращения: 25.02.2025).
7. Карахалис Л. Ю., Иванцов Н. С., Ли Н. В. Болезни пародонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности. *Доктор.Ру.* 2021;20(1):21-25. doi:10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25.
8. Побожьева Л. В., Копецкий И. С. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения. *Лечеб. дело.* 2012;2(2):9-13.
9. Wade W. G. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological Research.* 2013;69(1):137-143.
10. Neuman H., Koren O. The pregnancy microbiome. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2017;88:1-9. doi:10.1159/000455207.
11. Разумова С. Н., Мороз А. Ф. Микрофлора полости рта у беременных женщин с физиологическим и осложненным течением беременности. *Вестник РУДН. Серия Медицина.* 2002;1:73-78.
12. Seymour G. J., Ford P. J., Cullinan M. P., Leishman S., Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clinical Microbiology and Infection.* 2007;13(4):3-10.
13. Saadaoui M., Singh P., Al Khodor S. Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. *J. Reprod. Immunol.* 2021;145:103293. doi: 10.1016/j.jri.2021.103293.
14. Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front. Microbiol.* 2016;7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031.
15. Мальцева Л. И., Васильева Э. Н., Денисова Т. Г., Герасимова Л. И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности. *Практическая медицина.* 2017;5(106):18-21.
16. Adeniyi A. A., Ramachandran S., Jevitt C. M. Oral health, anxiety, depression, and stress in pregnancy: a rapid review of associations and implications for perinatal care. *Int J Environ Res Public Health.* 2024;22(1):32. doi:10.3390/ijerph22010032.
17. Perera I., Hettiarachchige L., Perera M. L. Psychological health status and oral health outcomes of pregnant women: practical implications. *Investig. Gynecol. Res. Womens Health (IGRWH)* 2019;2:549. doi: 10.31031/IGRWH.2019.02.000549.
18. Gazhva S. I., Ibragimova Y. S., Gazhva Y. V., Ryabova V. M., Teterin A. I., Yakovlev D. N., Kalinkin K. I., Krasnokutskaya N. S. Technologies for early diagnosis of oral mucosal diseases. *Stomatologiya.* 2021;100(6):37-42. doi:10.17116/stomat202110006237.
19. Гажва С. И., Ибрагимова Ю. Ш., Соловьева И. В., Рябова В. М., Белова И. В., Точилина А. Г., Айвазян В. В., Княшук Е. А. Комплексная реабилитация пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с коморбидной патологией. *Международный научно-исследовательский журнал* 2023;5(131). doi: 10.23670/IRJ.2023.131.54.
20. Xu B., Han Y. W. Oral bacteria, oral health, and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol* 2000. 2022;89(1):181-189. doi:10.1111/prd.12436.
21. Vander Haar E. L., So J., Gyamfi-Bannerman C., Han Y. W. *Fusobacterium nucleatum* and adverse pregnancy outcomes: Epidemiological and mechanistic evidence. *Anaerobe.* 2018;50:55-59. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.008.
22. Pitiphat W., Joshipura K. J., Rich-Edwards J. W., Williams P. L., Douglass C. W., Gillman M. W. Periodontitis and plasma C-reactive protein during pregnancy. *J Periodontol.* 2006;77(5):821-5. doi: 10.1902/jop.2006.050193.
23. Голикова А. М., Анисимова Е. Н., Анисимова Н. Ю. Психологический способ коррекции эмоционального состояния беременной женщины

на стоматологическом приеме. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015;4. (Публикация 7-1). URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5280.pdf>. (дата обращения: 25.02.2025). doi:10.1273716771

24. Макеева И. М., Игнатко А. А., Чурганова А. А., Лебедев В. А., Макеева М. К. Болезни пародонта и осложненное течение беременности. Стоматология. 2019;98(1):70-73. doi: 10.17116/stomat20199801170.

25. Jeffcoat M. K., Geurs N., Reddy M. S., Cliver S. P., Goldenberg R. L., Hauth J. C. Periodontal infections and preterm birth: results of a prospective study. J Am Dent Assoc. 2001;132:875-880.

26. Колесниченко А. А., Петров Ю. А. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019;10-2:313-317. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12913> (дата обращения: 24.02.2025).

27. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». М.: Министерство Здравоохранения Российской Федерации; 2020.

28. Клинические рекомендации «Нормальная беременность» М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2024.

29. Кравцова Е. И., Куценко И. И., Боровиков И. О., Батмен С. К. Питание и нутритивная поддержка во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):233-241. doi:10.32364/2618-8430-2020-3-4-233-241.

30. Massoni R. S. S., Aranha A. M. F., Matos F. Z., Guedes O. A., Borges Á. H., Miotto M., Porto A. N. Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation. Sci. Rep. 2019;9(1):11762. doi: 10.1038/s41598-019-48288-w.

31. Дубровская М. В., Еремин О. В., Савина Е. А., Иващенко Ю. Ю., Минасян А. М. Факторы риска при формировании заболеваний пародонта у беременных. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013;9(3):383-386.

32. Пашкова Г. С. Влияние микробиома полости рта на течение беременности. Возможности бережной коррекции дисбиозов. Status Praesens. Гинекол., акушер., бесплод. брак. 2018;1(44):59-62.

REFERENCES

1. Dobrokhotova Yu. E., Kuznetsov P. A., Dzhokhadze L. S. Current discourse on recurrent pregnancy loss (ESHRE Protocol 2023, National Clinical Guidelines «Recurrent Pregnancy Loss» 2021, materials of the World Congress of ESHRE 2023). Russian Journal of Woman and Child Health.

2023;6(3):2019-225 (In Russ.). doi:10.32364/2618-8430-2023-6-3-1.

2. Baser U., Cekici A., Tanrikulu-Kucuk S., Kantarci A., Ademoglu E., Yalcin F. Gingival inflammation and interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels in gingival crevicular fluid during the menstrual cycle. J. Periodontol. 2009;80(12):1983-90. doi:10.1902/jop.2009.090076.

3. Usova A. V., Mukhamedshina V. R., Usova A. V., Sokolov V. S., Kucherenko S. G. Impact of dental health on pregnancy outcomes: the role of periodontitis in preterm birth. Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal. 2024;11(149). (In Russ.). doi:10.60797/IRJ.2024.149.24.

4. Aggarwal N., Kitano S., Puah G.R.Y., Kittelmann S., Hwang I.Y., Chang M.W. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. Chem. Rev. 2023;123(1):31-72. doi:10.1021/acs.chemrev.2c00431.

5. Stepanova T. Ju., Timofeeva A. V. The microbiome of the human oral cavity. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education. 2016;5(5):308-308. (In Russ.).

6. Human Oral Microbiome Database. URL: <http://www.homd.org/index.php>. (Accessed February 25, 2025).

7. Karakhalis L. Yu., Ivantsiv N. S., Li N. V. Periodontal diseases in the pathogenesis of adverse pregnancy outcomes. Doktor.Ru = Doctor.Ru. 2021;20(1):21-25. (In Russ.). doi:10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25.

8. Pobozh'eva L. V., Kopeckij I. S. The role of biofilm in the pathogenesis of inflammatory diseases of the oral cavity and ways to eliminate it. Lechebnoye delo. 2012;(2):9-13. (In Russ.).

9. Wade W. G. The oral microbiome in health and disease. Pharmacological Research. 2013;69(1):137-143.

10. Neuman H., Koren O. The pregnancy microbiome. Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser. 2017;88:1-9. doi:10.1159/000455207.

11. Razumova S. N., Moroz A. F. Microflora of the oral cavity in pregnant women with physiological and complicated pregnancy. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine. 2002;1:73-78. (In Russ.).

12. Seymour G. J., Ford P. J., Cullinan M. P., Leishman S., Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. Clinical Microbiology and Infection. 2007;13(4):3-10.

13. Saadaoui M., Singh P., Al Khodor S. Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. J. Reprod. Immunol. 2021;145:103293. doi:10.1016/j.jri.2021.103293.

14. Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front. Microbiol.* 2016;7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031.
15. Maltseva L. I., Vasilyeva E. N., Denisova T. G., Gerasimova L. I. Vitamin D provision and correction of its deficiency during pregnancy. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2017;5(106):18-21. (In Russ.).
16. Adeniyi A. A., Ramachandran S., Jevitt C. M. Oral health, anxiety, depression, and stress in pregnancy: a rapid review of associations and implications for perinatal care. *Int J Environ Res Public Health.* 2024;22(1):32. doi:10.3390/ijerph22010032.
17. Perera I., Hettiarachchige L., Perera M.L. Psychological Health Status and Oral Health Outcomes of Pregnant Women: Practical Implications. *Investig. Gynecol. Res. Womens Health (IGRWH)* 2019;2:549. doi: 10.31031/IGRWH.2019.02.000549.
18. Gazhva S. I., Ibragimova Y. S., Gazhva Y. V., Ryabova V. M., Teterin A. I., Yakovlev D. N., Kalinkin K. I., Krasnokutskaya N. S. Technologies for early diagnosis of oral mucosal diseases. *Stomatologiya.* 2021;100(6):37-42. doi:10.17116/stomat202110006237.
19. Gazhva S. I., Ibragimova Yu. Sh., Solovieva I. V., Ryabova V. M., Belova I. V., Tochilina A. G., Aivazyan V. V., Knyashchuk E. A. Comprehensive rehabilitation of patients with chronic generalized periodontitis associated with comorbid pathology. *International Research Journal.* 2023;5(131). (In Russ.). doi:10.23670/IRJ.2023.131.54.
20. Xu B., Han Y. W. Oral bacteria, oral health, and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol* 2000. 2022;89(1):181-189. doi:10.1111/prd.12436.
21. Vander Haar E. L., So J., Gyamfi-Bannerman C., Han Y. W. *Fusobacterium nucleatum* and adverse pregnancy outcomes: Epidemiological and mechanistic evidence. *Anaerobe.* 2018;50:55-59. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.008.
22. Pitiphat W., Joshipura K. J., Rich-Edwards J. W., Williams P. L., Douglass C. W., Gillman M. W. Periodontitis and plasma C-reactive protein during pregnancy. *J Periodontol.* 2006;77(5):821-5. doi: 10.1902/jop.2006.050193.
23. Golikova A. M., Anisimova E. N., Anisimova N. Yu. Psychological method of correction of emotional state of pregnant woman at dental reception. *Bulletin of new medical technologies.* Electronic publication. 2015;4(7-1). URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5280.pdf> (Accessed February 25, 2025). doi:10.1273716771
24. Makeeva I. M., Ignatko A. A., Churganova A. A., Lebedev V. A., Makeeva M. K. Periodontal diseases and complicated pregnancy. *Stomatology.* 2019;98(1):70-73. (In Russ.) doi:10.17116/stomat20199801170
25. Jeffcoat M. K., Geurs N., Reddy M. S., Cliver S. P., Goldenberg R. L., Hauth J. C. Periodontal infections and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc.* 2001;132:875-880.
26. Kolesnichenko A. A., Petrov Yu. A. Chronic endometritis and miscarriage. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2019; 10-2:313-317. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12913> (Accessed February 24, 2025).
27. Order of the Ministry of Health of Russia dated 10.20.2020 № 1130n «On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile of» obstetrics and gynecology «. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020:688. (In Russ.).
28. Clinical guidelines “Normal pregnancy” M.: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2024. (In Russ.).
29. Kravtsova E. I., Kutsenko I. I., Borovikov I. O., Batman S. K. Nutrition and nutritional support during pregnancy. *Russian Medical Journal. Mother and Child.* 2020;3(4):233-241. (In Russ.). doi:10.32364/2618-8430-2020-3-4-233-241.
30. Massoni R. S. S., Aranha A. M. F., Matos F. Z., Guedes O. A., Borges Á. H., Miotto M., Porto A. N. Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation. *Sci. Rep.* 2019;9(1):11762. doi: 10.1038/s41598-019-48288-w.
31. Dubrovskaya M. V., Eremin O. V., Savina E. A., Ivaschenko Yu. Yu., Minasyan A. M. Risk factors in the formation of periodontal diseases in pregnant women. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2013;9(3):383-386. (In Russ.).
32. Pashkova G. S. The influence of the oral microbiome on the course of pregnancy. Possibilities of gentle correction of dysbiosis. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyj brak = Status Praesens. Gynecology, obstetrics, infertile marriage.* 2018;1(44):59-62. (In Russ.).

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА ПРИ НАРУШЕНИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Штыгашева О. В.¹, Агеева Е. С.², Козина А. В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, проспект Ленина, 92, г. Абакан, Республика Хакасия, Россия

²Кафедра биологии медицинской, 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: Агеева Елизавета Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

For correspondence: Elizaveta S. Ageeva, the Head of the Department of Medical Biology, 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: ageevaeliz@rambler.ru

Information about authors:

Shtygasheva O. V., <http://orcid.org/0000-0002-5522-1148>

Ageeva E. S., <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Kozina A.V., <https://orcid.org/0009-0000-0060-2261>

РЕЗЮМЕ

Нарушение углеводного обмена у пациентов с острым инфарктом миокарда принято считать важным компонентом прогноза. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России остаётся высокой (570 случаев на 100 тыс. населения). В 25-50% случаев при остром инфаркте миокарда развивается гипергликемия, нередко у лиц, которые не страдали сахарным диабетом 2 типа. Цель обзора – рассмотреть роль факторов, сопряженных с риском развития острого инфаркта миокарда у лиц, имеющих нарушение углеводного обмена. Изучена литература в базах данных Web of Science, PubMed, eLibrary.Ru и «КиберЛенинка» на русском и английском языках. Исследовали публикации за период с 1 января 2016 года по 1 июня 2024 года. Роль факторов риска в сердечно-сосудистом континууме валидизирована. Предикторы риска, ассоциированные с СД 2 типа, имеют самостоятельное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему и способность повышать атерогенность неспецифических факторов. При СД патогенетическую основу атеросклероза формируют гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, специфическими факторами риска являются значительное увеличение интервала Q-T при острой гипергликемии, снижение ишемического preconditionирования, феномен невозстановленного коронарного кровотока. Основной эффект метаболической ишемии при ОИМ связан со снижением сократительной способности оставшегося жизнеспособного миокарда. Заключение. Сахарный диабет 2 типа оказывает независимое негативное влияние на потенциал развития острого инфаркта миокарда и усиливает роль неспецифических популяционных факторов риска патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, гипергликемия, инсулинорезистентность, адаптация, окислительный стресс

SPECIFIC PREDICTORS OF METABOLIC MYOCARDIAL ISCHEMIA IN CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

Shtygasheva O. V.¹, Ageeva E. S.², Kozina A.V.¹

¹Katanov Khakass State University, Abakan, Russia

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

SUMMARY

Disorders of carbohydrate metabolism in patients with acute coronary events are considered an important component of prognosis. Mortality from diseases of the cardiovascular system is estimated as high (570 cases per 100 thousand population in Russia). In 25-50% of cases of acute myocardial infarction, hyperglycemia develops, often in individuals who do not have type 2 diabetes mellitus. The aim of the review is to consider the role of factors associated with the risk of developing acute myocardial infarction in individuals with impaired carbohydrate metabolism. The literature was studied in the databases Web of Science PubMed, Web of Science, eLibrary.Ru and «CyberLeninka», eLibrary.Ru and «CyberLeninka» in Russian and English. Publications were examined from January 1, 2017 to June 1, 2024. Nonspecific predictors (arterial hypertension, dyslipidemia, abdominal obesity, smoking, low physical activity, gender, menopause, age) associated with type 2 diabetes have an independent negative effect on the cardiovascular system and the ability to increase the atherogenicity of nonspecific factors. Specific factors of diabetes associated with ACS include a significant increase in the Q-T interval during acute hyperglycemia, a decrease in ischemic preconditioning, and the phenomenon of non-restored coronary blood flow (no-reflow). The main effect of metabolic ischemia in AMI is associated with a decrease in the contractility of the remaining viable myocardium. Conclusion. Specific factors of type 2 diabetes mellitus have an independent

negative impact on the potential for the development of acute myocardial infarction and enhance the role of nonspecific population risk factors for the pathology of cardiovascular diseases.

Key words: acute myocardial infarction, diabetes mellitus, hyperglycemia, insulin resistance, adaptation, oxidative stress

По прогнозам Международной диабетической федерации, число больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние десятилетия увеличивается в геометрической прогрессии и к концу 2021 года превысило 537 млн. человек, к 2030 году диабетом будет страдать 643 млн. человек, а к 2045 году - 783 млн. человек [1-3]. Нарушения углеводного обмена (НУО) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) считают важным компонентом прогноза [4-7]. Высокая смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) составляет 570 случаев на 100 тыс. населения в России, острый коронарный синдром (ОКС) регистрируется со средней частотой 520000 случаев в год, в его структуре 36,4% составляет ОИМ, 63,6% - нестабильная стенокардия [8]. В 25-50% случаев ОИМ развивается гипергликемия [9], нередко у лиц, которые не страдали СД [7, 10]. Системные поражения магистральных сосудов сердца и головного мозга находятся в ряду фатальных последствий у пациентов с НУО, особенно без своевременной верификации диагноза [1].

Цель обзора – рассмотреть роль факторов, сопряженных с риском развития ОИМ у лиц, имеющих нарушение углеводного обмена.

Для систематического обзора публикаций использовали базы данных PubMed, Web of Science, eLibrary.Ru и «КиберЛенинка» (далее - «базы данных»). При поиске информации в eLibrary.Ru и «КиберЛенинка» применяли ключевые слова: инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, гипергликемия, инсулинорезистентность. Для поиска словосочетаний, словосочетание при запросе заключали в кавычки. В eLibrary.ru поиск проводился посредством доступной на сайте опции «расширенный поиск» с внесением в диалоговое окно конструкции слов «острый инфаркт миокарда» AND «инфаркт миокарда» AND «сахарный диабет» AND «гипергликемия» AND «инсулинорезистентность».

При поиске в PubMed/Medline использовали термины словаря предметных заголовков/терминов Medical Subject Headings (MeSH) и ключевые слова: (Acute Myocardial infarction OR Myocardial Infarction OR Non-obstructed Coronary Arteries OR Non-ST Elevated Myocardial Infarction) AND (Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes Mellitus). Для повышения эффективности поиска при комбинировании MeSH и ключевых слов применяли операторы OR (любое из ключевых слов) и

AND (совокупность всех ключевых слов). В базе данных Web of Science использование MeSH не предусмотрено, как в PubMed/Medline, поэтому применяли аналогичные англоязычные ключевые слова с операторами OR (любое из ключевых слов) и AND.

Проводили поиск среди публикаций, представленных на русском и английском языках, ограничивая даты периодом с 1 января 2016 г. по 1 июня 2024 г. При поиске работ с использованием разных баз данных часть фильтров была идентичной. Прибегая к фильтрам, ограничивали поиск исследований, изучавших гестационный сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный сахарный диабет. В базе данных Web of Science, кроме ключевых слов, поиск лимитировали типом публикации, используя фильтр «статья». В базе данных eLibrary.ru, в диалоговом окне «Где искать?» для поиска оперировали критериями: «в названии», «в аннотации», «в ключевых словах». «Тип публикации» указывали как «статьи в журналах». Дополнительными параметрами поиска служили формулировки: «искать с учетом морфологии», «искать в публикациях, имеющих полный текст на eLibrary.Ru». В базе данных «КиберЛенинка» маркером поиска были ключевые слова на русском языке без кавычек.

Основная часть

Роль факторов риска (ФР) в сердечно-сосудистом континууме валидизирована. Специфические предикторы, ассоциированные с СД, имеют самостоятельное негативное влияние на ССС и способность повышать атерогенность неспецифических факторов (таблица 1).

Патогенетическую основу атеросклероза при НУО формируют гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность (ИР) [11, 12]. При формировании ИР снижается экспрессия гена Slc2a4 (GLUT4) и ухудшается усвоение глюкозы [13], поэтому усугубляется ишемия миокарда, обусловленная повышенным потреблением кислорода кардиомиоцитами и дисфункцией митохондрий из-за снижения окисления жирных кислот (ЖК). В условиях алиментарной гипергликемии, гиперинсулинемии и отсутствия мышечного сокращения, гликоген может занимать до 40% цитозоля миоцита, но миоцит перестаёт экспрессировать GLUT4. При проявлении физиологической ИР, адекватно регулирующей уровень глюкозы, достаточно нескольких мышечных сокращений,

Таблица 1. Неспецифические факторы риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [11].**Table 1. Nonspecific risk factors for the development of cardiovascular diseases [11].**

Модифицируемые Modifiable	Немодифицируемые Unmodifiable
Артериальная гипертензия ¹ Arterial hypertension	Пол ² Gender
Дислипидемия ³ Dyslipidemia	Ранний возраст на момент сердечно-сосудистого события ⁴ Early age at time of cardiovascular event
Абдоминальное ожирение ⁵ Abdominal obesity	Менопаузальный период Menopausal period
Курение (индекс курения пачки/лет > 10) Smoking (pack/year smoking index > 10)	Семейная история ранних сердечно-сосудистых заболеваний ⁴ Family history of early cardiovascular diseases
Привычно низкая физическая активность Habitually low physical activity	Возраст ⁶ Age

Примечание: ¹ – по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): 1 степень – 140-159/90-99 мм.рт.ст, 2 степень – 160-179/100-109 мм.рт.ст., 3 степень $\geq 180/110$ мм.рт.ст.; ² – сахарный диабет преимущественно - женщины, острый инфаркт миокарда – мужчины; ³ – наиболее атерогенные IIa, IIb, III типы по Фридриксену; общий холестерин > 4 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) > 1,8 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) < 1,0 для мужчин, 1,1 для женщин, триглицериды > 1,7 ммоль/л; ⁴ – по критерию SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) возраст мужчин < 55 лет и женщин < 65 лет; ⁵ – по формуле Кетле (отношение веса в килограммах, к росту в метрах в квадрате, кг/м²): стратификация ИМТ (индекс массы тела) по классификации ВОЗ, где нормальная ИМТ $\leq 24,9$ кг/м²; избыточная масса тела 25,0 – 29,9 кг/м²; ожирение 1 степени 30,0 – 34,9 кг/м²; ожирение 2 степени 35,0 – 39,9 кг/м²; ожирение 3 степени $\geq 40,0$ кг/м²; ⁶ – по ВОЗ 2023г, где 18 – 44 лет – молодой возраст; 45 – 59 лет – средний возраст (зрелость), 60 – 74 года – пожилой возраст; 75 – 90 лет – старческий возраст; после 90 лет – долгожители.

чтобы миоциты вернули на поверхность собственной мембраны GLUT4. В то же время саркопения и низкий уровень физической нагрузки способствуют ускоренному формированию мышечной и метаболической ИР.

Через накопление промежуточных метаболитов хроническая гипергликемия приводит к атеросклерозу [14], а в сочетании с хронической дислипидемией (высокие уровни липопротеидов низкой плотности, липопротеина С, аполипопротеина В) способствует прогрессированию атеросклеротических бляшек и повреждению эндотелия [15]. Атеросклероз при СД мультифокален, раньше манифестирует и быстрее прогрессирует, чем в общей популяции [10]. Повышенный уровень глюкозы в крови и липидная нагрузка вызывают избыточное производство активных форм кислорода (АФК). Генерация АФК в совокупности с повышенным митохондриальным дыханием и нарушенными антиоксидантными механизмами вызывают прямое окислительное повреждение сердца или активируют инфламماسомы NLRP3/NALP3. Гипергликемия сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов:

IL-6, IL-12, IL-10 и фактора некроза опухоли α (TNF α); увеличением гликозилирования ряда белков, критически важных для митохондриального дыхания, окислительного фосфорилирования и функции переносчика электронов. Все это приводит к дисфункции кардиомиоцитов [16].

При диабетической кардиомиопатии проявляется функциональная амбивалентность митохондрий - они и механизм кардиопротекции и механизм запуска гибели кардиомиоцитов. Апоптозу клеток предшествует окислительный стресс, возникающий в результате симультанных патогенетических процессов: субклинического воспаления, глюкозотоксичности, ИР, нарушения окисления ЖК и гипоксии, вне зависимости от причин её вызывающих. Важно отметить, что дисфункция митохондрий запускает один из основных путей программируемой гибели клеток – через высвобождение проапоптотических веществ из внутримитохондриального пространства.

Ожирение и локальные жировые депо (липидная дистрофия сердца, печени и т.д.) формируются на фоне избыточного приёма высококалорийной пищи. Экссесс массы тела соизмеряется

с увеличением объема циркулирующей крови и гипертрофией миокарда левого желудочка как адаптационной реакции к высоким метаболическим и гемодинамическим потребностям организма [17]. Вследствие прибавки веса на каждые 4,5 кг, происходит элевация артериального давления (АД) на 4,5 мм. рт. ст. Высокий уровень АД приводит к увеличению ударного объема сердца и сердечного выброса. Артериальная гипертензия (АГ) дебютирует увеличением массы левого желудочка, компенсирующего большую гемодинамическую и метаболическую потребность сердца, а завершается необратимой гипертрофией левых отделов сердца [18].

Чем хуже долговременная компенсация углеводного обмена при СД 2 типа, тем выше частота развития микроангиопатий. В тоже время отмечается диссонанс: повышение уровня HbA1c приводит к увеличению частоты ОИМ, а его снижение не сопровождается деградацией заболеваний ССС. Чтобы нивелировать риск макрососудистых осложнений недостаточно нормализовать только углеводный обмен, если атерогенная дислипидемия и АГ сохраняются [19]. Согласно исследованиям полногеномных ассоциаций, такая зависимость – результат взаимодействия общих генетических вариантов, вовлеченных в метаболизм липидов, пролиферации клеток и воспаления [20].

Повышенное поглощение глюкозы миокардом при алиментарном ожирении усиливает сердечную дисфункцию, подтверждая гипотезу о том, что увеличение доставки глюкозы миокардом, в контексте избытка питательных веществ, становится неадаптивным. При сердечной недостаточности, постпрандиальная гипергликемия стимулирует образование АФК в кардиомиоцитах, однако, подобного эффекта на кардиомиоциты при нормальной функции не выявлено [21]. Физиологически, АТФ в кардиомиоцитах образуется в результате окисления, в меньшей степени глюкозы. Если уровень ЖК во время стресса снижается, возрастает потребление глюкозы [22].

Изменение эндокринной функции адипоцитов при ожирении проявляется снижением секреции адипонектина и увеличением уровней лептина, резистина, IL-6, ФНО α [23], вазоактивные химические вещества (резистин, лептин) активируют эндотелиальные клетки [24]. Плюрипотентная эпикардальная жировая ткань секретирует защитные (адипонектин, Ang1-7, GLUT-4) и повреждающие (лептин, резистин, факторы воспаления) адипокины. Синтез и высвобождение медиаторов запускается РКС-зависимой активацией внутриклеточного сигнального пути, центральный компонент которого – транскрипционный фактор NF- κ B. Воспаление жировой ткани способствует высвобождению адипоцитокинов

(адипонектин, лептин и адипсин) запуска TLR-зависимой активации NF- κ B. Таким образом, сигналы, формирующие хроническое субклиническое воспаление, постоянно поддерживаются [25].

Нарушение метаболического гомеостаза, инициированного гипергликемией, через эскалацию продукции провоспалительных медиаторов и вазоконстрикторов, содействует повреждению клеток и потере их функциональных характеристик. Так происходит неэнзиматическое гликирование гликопротеинов тромбоцитов, изменяется конформация структуры. Окислительный стресс активирует транскрипционные факторы и экспрессию редокс-чувствительных генов отвечающих за реализацию механизмов активации, адгезии и агрегации тромбоцитов. [26]. Поврежденные тромбоциты изменяют внутриклеточные сигнальные пути, повышается риск атеротромбозов [17].

Еще одним негативным проявлением СД в отношении ССС является ремоделирование сосудов гипертрофического типа из-за повышенного напряжения стенки и сниженного миогенного ответа мелких артерий [27]. При гипертрофии миокарда, ишемической болезни сердца и ИР однонаправленные нарушения сигнальной трансдукции, ионного и окислительно-восстановительного гомеостаза характеризуются сократительной дисфункцией и увеличением гликолиза в гипертрофированных клетках сердца. Гипергликемия стимулирует экспрессию фибронектина и трансформирующего фактора роста β 1 (TGF β 1) в сердечных фибробластах и приводит к дисфункции миокарда. Инсулин увеличивает рост кардиомиоцитов и синтез ДНК в клетках миокарда за счет различных внутриклеточных механизмов, оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в гладкомышечных клетках, пролиферацию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза [28, 29].

Также описаны особенности структурно-анатомического поражения коронарного русла и миокарда, при сравнении параметров виртуальной гистологии, полученных при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании у пациентов с ОКС, имеющих СД 2 типа и без него. При СД фиксировали в пять раз чаще многососудистые поражения; более крупное некротическое ядро в составе бляшки коронарной артерии, как маркер уязвимости и повышенного риска ОИМ; преобладание концентрической гипертрофии миокарда с развитием предсердной тахикардии и повышением показателей вариабельности сердечного ритма [10]. К специфическим факторам СД, связанным с ОКС, относят значительное увеличение интер-

вала Q-T при острой гипергликемии, снижение ишемического preconditionирования, феномен невозстановленного коронарного кровотока (no-reflow). Основной эффект метаболической ишемии при ОИМ связан со снижением сократительной способности оставшегося жизнеспособного миокарда. Площадь некроза в зоне артерии, связанной с ОИМ у пациентов с СД на 10-15% больше, чем у пациентов без НУО [30]. Ряд авторов не подтверждают различий в масштабах зоны инфаркта у пациентов с нарушенным и нормальным углеводным обменом [28], возможно, это обусловлено фульминантным течением ОИМ, более частым на фоне НУО. Смертность в период от манифестации до 6 часов составляет 30%, когда в миокарде есть только ишемические изменения, а не некроз [7].

Курение сокращает продолжительность жизни человека примерно на 10 лет, оказывая мультипликативное воздействие [31], с ним связана вазорегуляторная дисфункция, повышение в крови уровней лейкоцитов, цитокинов воспаления, С-реактивного белка, формирование проатерогенного липидного профиля. Поэтому увеличение риска заболеваний ССС особенно значимо в сочетании курения с АГ и СД [32].

Воспаление низкой степени активности способствуют атерогенезу. Например, хроническое воспаление, иммунная активация и последующая эндотелиальная дисфункция – механизмы, приводящие к развитию ОИМ при ВИЧ-инфекции, особенно в более молодом возрасте. [33]. Острые инфекции, протекающие с лихорадкой, тахикардией, избытком цитокинов воспаления и гипоксией, из-за возникающего несоответствия между поступлением кислорода к сердцу и потребностью в нем, тоже приводят к ОКС. Вирусы гриппа и *Streptococcus pneumoniae* в дополнение к стандартным провоспалительному и прокоагулянтному эффектам, усугубляют основное атеросклеротическое заболевание, воздействуя прямо на миокард [34]. Инфицирование пневмококком и респираторными вирусами ассоциировано с увеличением частоты первого ОИМ и инсульта, период повышенного риска для ОИМ кратковременный, а при инсульте до 28 дней.

Течение СД сопровождается иммуносупрессией и вторичным иммунодефицитом. Фагоциты получают 90% энергии за счет гликолиза, а инсулин контролирует метаболизм гликогена и гликолиз. Из-за снижения способности нейтрофилов к фагоцитозу (угнетение хемотаксиса, снижение адгезии и количества гидролитических ферментов фагоцитов, дефект активности макрофагов на уровне поглощения антигена) антигенные структуры полностью не элиминируются [34]. Повышение содержания С-реактивного белка в крови

оценивается как биологический маркер риска заболеваний ССС, прогностический фактор резистентности к инсулину и прогрессирования СД 2 типа [4]. Изменения в гуморальном звене иммунитета ассоциированы с дефицитом IgM, что связывают с гиперчувствительностью к инфекционным агентам пациентов с СД и повышением уровня IgG [27,34]. При длительном анамнезе СД фиксируют количественные и качественные изменения клеточного звена иммунитета. Содержание CD4⁺-клеток значительно снижается. Th1-клетки продуцируют IL-2, интерферон-гамма и TNF α , оказывающие деструктивное воздействие на β -клетки, а Th2-клетки секретируют IL-4, IL-6 и IL-10 с защитным влиянием. Клетки-регуляторы (Treg) функционируют и как хелперы, и как супрессоры иммунного ответа, баланс Treg и Th17-клеток обеспечивает контроль воспаления. Уменьшение содержания Treg и/или увеличение содержания Th17 влияет на интенсивность местного воспаления [27,34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специфические факторы СД оказывают независимое негативное влияние на потенциал развития ОИМ и усиливают роль неспецифических популяционных факторов риска патологии ССС. Понимание молекулярных механизмов и их сочетанного влияния позволяет не только стратифицировать факторы риска ОИМ у пациентов, но и разрабатывать стратегию их предупреждения развития жизнеугрожающих состояний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Мокрышева Н. Г., Андреева Е. Н., Безлепкина О. Б., Петеркова В. А., Артемова Е. В., Бардюгов П. С., Бешлиева Д. Д., Бондаренко О. Н., Бурумкулова Ф. Ф., Викулова О. К., Волеводз Н. Н., Галстян Г. Р., Гомова И. С., Григорян О. Р., Джемилова З. Н., Ибрагимова Л. И., Калашников В. Ю., Кононенко И. В., Кураева Т. Л., Лаптев Д. Н., Липатов Д. В., Мельникова О. Г., Михина М. С., Мичурова М. С., Мотовилин О. Г., Никонова Т. В., Роживанов Р. В., Смирнова О. М., Старостина Е. Г., Суркова Е. В., Сухарева О. Ю., Тиселько А. В., Токмакова А. Ю., Шамхалова М. Ш., Шестакова Е. А., Ярек-Мартынова И. Я., Ярославцева М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1-157. doi:10.14341/DM13042.

2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24 (3):204-221. doi:10.14341/DM12759.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А., Сафонова Д. В., Мокрышева Н. Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104-123. doi:10.14341/DM13035.
4. Алексеева М. А., Асымбекова Э. У., Ахмедярова Н. К., Шерстянникова О. М., Тугеева Э. Ф., Шуваев И. П., Бузиашили Ю. И. Предикторы развития сахарного диабета у больных, перенесших острый коронарный синдром. Клиническая физиология кровообращения. 2020;17(3):232-240. doi:10.24022/1814-6910-2020-17-3-232-240.
5. Алексеева М. А., Асымбекова Э. У., Ахмедярова Н. К., Шерстянникова О. М., Тугеева Э. Ф., Бузиашили Ю. И. Особенности течения заболевания и отдаленные результаты лечения у больных с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом. Клиническая физиология кровообращения. 2019;16 (4):281-292. doi:10.24022/1814-6910-2019-16-4-281-292.
6. Атабегашвили М. Р., Константинова Е. В., Муксинова М. Д., Удовиченко А. Е., Нестеров А. П., Желтоухова М. О., Мурадова Л. Ш., Гиляров М. Ю. Как наличие сахарного диабета влияет на течение острого коронарного синдрома у пожилых пациентов в реальной клинической практике? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(1):29-35. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-29-35.
7. Афанасьев С. А., Ворожцова И. Н., Вышлов Е. В. и др. Сочетанное развитие ишемической болезни сердца и сахарного диабета, всё ли мы знаем? - Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2022. URL: <https://www.books-up.ru/ru/book/sochetannoe-razvitie-ishemicheskoy-bolezni-serdca-i-saharnogo-diabeta-vsyo-li-my-znaem-15708685/> (дата обращения: 20.12.2023).
8. Шальнова С. А., Драпкина О. М., Куценко В. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Шляхто Е. В., Бойцов С. А., Астахова З. Т., Барбараш О. Л., Белова О. А., Гринштейн Ю. И., Ефанов А. Ю., Калачикова О. Н., Кулакова Н. В., Недогода С. В., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Черных от имени участников исследования ЭССЕ-РФ Т.М. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):4952. doi:10.15829/1560-4071-2022-4952.
9. Никитина Е. А. Влияние сахарного диабета 2 типа на клинико-функциональные особенности течения острого коронарного синдрома и долгосрочный прогноз. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019;7(1):11-18. doi:10.23888/HMJ20197111-18.
10. Калашников В. Ю., Мичурова М. С. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 го типа. Как учесть все нюансы в выборе терапии? Кардиология. 2021;61(1):78-86. doi:10.18087/cardio.2021.1.n1148.
11. Волкова Е. А., Малыгина О. Ф. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Consilium Medicum. 2019;21(1):74–80. doi:10.26442/20751753.2019.1.190273.
12. Мотовилин О. Г., Суркова Е. В., Майоров А. Ю., Кокшарова Е. О., Мельникова О. Г. Инсулинорезистентность и ее возможные личностные стресс-модераторы. Сахарный диабет. 2017;20(3):172-180. doi:10.14341/2072-0351-5844.
13. Zeng H., He X., Chen J.-X., Endothelial Sirtuin 3 Dictates Glucose Transport to Cardiomyocyte and Sensitizes Pressure Overload-Induced Heart Failure. J. Am. Heart Assoc. 2020;9:e015895. doi:10.1161/JAHA.120.015895.
14. Eid S., Sas K. M., Abcouwer S. F., Feldman E. L., Gardner T. W., Pennathur S., Fort P. E. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. Diabetologia. 2019;62(9):1539-1549. doi:10.1007/s00125-019-4959-1.
15. Vallejo-Vaz A. J., Leiter L. A., Del Prato S., Taskinen M. R., Müller-Wieland D., Bujas-Bobanovic M., Letierce A., Mandel J., Samuel R., Ray K. K. Triglyceride concentrations and non-high-density lipoprotein cholesterol goal attainment in the ODYSSEY phase 3 trials with alirocumab. Eur. J. Prev. Cardiol. 2020;27(15):1663-1674. doi:10.1177/2047487320905185.
16. Verma S. K., Garikipati V. N. S., Kishore R. Mitochondrial dysfunction and its impact on diabetic heart. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(5):1098-1105. doi:10.1016/j.bbadis.2016.08.021.
17. Manoharan M. P., Raja R., Jamil A., Csendes D., Gutlapalli S. D., Prakash K., Swarnakari K. M., Bai M., Desai D. M., Desai A., Penumetcha S. S. Obesity and Coronary Artery Disease: An Updated Systematic Review 2022. Cureus. 2022 Sep 23;14(9):e29480. doi:10.7759/cureus.29480.

18. Герман А. И., Федорова Н. В., Печерина Т. Б., Чернобай А. Г., Груздева О. В., Каретникова В. Н., Кашталап В. В. Влияние ожирения на клиническое течение инфаркта миокарда. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(II):70-77.
19. Deaver J. E., Uchuya G. M., Cohen W. R., Foote J. A. A retrospective cohort study of a community-based primary care program's effects on pharmacotherapy quality in low-income Peruvians with type 2 diabetes and hypertension. *PLOS Glob. Public. Health*. 2024;4(8):e0003512. doi:10.1371/journal.pgph.0003512.
20. Parra-Reyna B., Padilla-Gutiérrez J. R., Aceves-Ramírez M., García-Garduño T. C., Martínez-Fernández D. E., Jacobo-García J. J., Valdés-Alvarado E., Valle Y. Genetic variants, gene expression, and soluble CD36 analysis in acute coronary syndrome: Differential protein concentration between ST-segment elevation myocardial infarction and unstable angina *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(7):e24529. doi:10.1002/jcla.24529
21. Ponomareva D., Ivanov A., Bregestovski P. Analysis of the Effects of Pentose Phosphate Pathway Inhibition on the Generation of Reactive Oxygen Species and Epileptiform Activity in Hippocampal Slices. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:1934. doi:10.3390/ijms25031934.
22. Wende A. R., Brahma M. K., McGinnis G. R., Young M. E. Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(3):297-310. doi:10.1016/j.jacbs.2016.11.009.
23. Chambergo-Michilot D., Runzer-Colmenares F. M., Zamora Á., Santa-Cruz F., Zamora M. Body mass index and coronary revascularization in women with coronary artery disease: insight into obesity paradox. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020;27(5):380-387. doi:10.1016/j.rccar.2019.04.012
24. Puchałowicz K., Kłoda K., Dziedziczko V., Rać M., Wojtarowicz A., Chlubek D., Safranow K. Association of Adiponectin, Leptin and Resistin Plasma Concentrations with Echocardiographic Parameters in Patients with Coronary Artery Disease. *Diagnostics*. 2021;11:1774. doi:10.3390/diagnostics11101774
25. Chandrasekaran P., Weiskirchen R. The signaling pathways in obesity-related complications. *J Cell Commun Signal*. 2024;18(2):e12039. doi:10.1002/ccs3.12039.
26. Kosiborod M. Hyperglycemia in Acute Coronary Syndromes: From Mechanisms to Prognostic Implications, Endocrinology and Metabolism. *Clinics of North America*. 2018;47(1):185-202. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.11.002>.
27. Starosz A., Jamiółkowska-Sztabkowska M., Głowińska-Olszewska B., Moniuszko M., Bossowski A., Grubczak K. Immunological balance between Treg and Th17 lymphocytes as a key element of type 1 diabetes progression in children. *Front Immunol*. 2022;13:958430. doi:10.3389/fimmu.2022.958430.
28. Гаврилова А. О., Северина А. С., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии. *Сахарный диабет*. 2021;24(5):461-469.
29. Мичурова М. С., Калашников В. Ю., Смирнова О. М., Степанова С. М., Захаров А. С., Шестакова М. В., Дедов И. И. Значение циркулирующих прогениторных клеток с остеогенной активностью в развитии атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2019;16(1):62-69. doi:10.14341/omet9831.
30. Захаров А. С., Мичурова М. С., Терехин С. А., Калашников В. Ю., Смирнова О. М., Шестакова М. В., Дедов И. И. Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования с «виртуальной гистологией» в оценке структуры атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):41-46. doi:10.26442/00403660.2019.12.000367
31. Stone N. J., Smith S. C. Jr., Orringer C. E., Rigotti N. A., Navar A. M., Khan S. S., Jones D. W., Goldberg R., Mora S., Blaha M., Pencina M. J., Grundy S. M. Managing Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Young Adults: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2022;79(8):819-836. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.016.
32. Андреева А. В., Маркова Т. Н., Анциферов М. Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;20(2):11-20. doi:10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20.
33. Krittanawong C., Virk H. U. H., Bangalore S., Wang Z., Johnson K. W., Pinotti R., Zhang H., Kaplin S., Narasimhan B., Kitai T., Baber U., Halperin J. L., Tang W. H. W. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):16057. doi:10.1038/s41598-020-72685-1.
34. Филатова Г. А., Гришина Т. И., Дэпюи Т. И. Особенности естественного аутоиммунитета у пациентов с сахарным диабетом. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;4(21):95-103.

REFERENCES

1. Dedov I., Shestakova M., Mayorov A., Mokrysheva N., Andreeva E., Bezlepina O., Peterkova V., Artemova E., Bardiugov P., Beshlieva D., Bondarenko O., Burumkulova F., Vikulova O., Volevodz N., Galstyan G., Gomova I., Grigoryan O., Dzhemilova Z., Ibragimova L., Kalashnikov V., Kononenko I., Kuraeva T., Laptev D., Lipatov

- D., Melnikova O., Mikhina M., Michurova M., Motovilin O., Nikonova T., Rozhivanov R., Smirnova O., Starostina E., Surkova E., Sukhareva O., Tiselko A., Tokmakova A., Shamkhalova M., Shestakova E., Jarek-Martynowa I., Yaroslavceva M. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1-157. (In Russ.). doi:10.14341/DM13042.
2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V., Isakov M. A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.). doi: doi:10.14341/DM12759.
3. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V., Isakov M. A., Sazonova D. V., Mokrysheva N. G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.). doi:10.14341/DM13035.
4. Alekseeva M. A., Asymbekova E. U., Akhmedyarova N. K., Sherstyannikova O. M., Tugeeva E. F., Shuvaev I. P., Buziashvili Yu. I. Predictors of diabetes in patients with acute coronary syndrome. *Clinical Physiology of Circulation*. 2020;17 (3):232-40. (In Russ.). doi:10.24022/1814-6910-2020-17-3-232-240.
5. Alekseeva M. A., Asymbekova E. U., Akhmedyarova N. K., Sherstyannikova O. M., Tugeeva E. F., Buziashvili Yu. I. Peculiarities of the disease discharge and long-term results of treatment in patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus. *Clinical Physiology of Circulation*. 2019;16(4): 281-92. (In Russ.). doi:10.24022/1814-6910-2019-16-4- 281-292.
6. Atabegashvili M. R., Konstantinova E. V., Muksinova M. D., Udovichenko A. E., Nesterov A. P., Zheltoukhova M. O., Muradova L. S., Gilarov M. Y. How does the presence of diabetes affect the course of acute coronary syndrome in elderly patients in actual clinical practice? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):29-35. (In Russ.). doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-29-35.
7. Combined development of ischemic heart disease and diabetes mellitus, do we know everything? / S. A. Afanasyev, I. N. Vorozhtsova, E. V. Vyshlov et al. - Tomsk: Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, 2022. (In Russ.). URL: <https://www.books-up.ru/en/book/sochetannoe-razvitiye-ishemicheskoy-bolezni-serdca-i-saharnogo-diabeta-vsyo-li-my-znaem-15708685/> (Accessed: 09.09.2024).
8. Shalnova S. A., Drapkina O. M., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Yarovaya E. B., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Shlyakhto E. V., Boytsov S. A., Astakhova Z. T., Barbarash O. L., Belova O. A., Grinshtein Yu. I., Efanov A. Yu., Kalachikova O. N., Kulakova N. V., Nedogoda S. V., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Chernykh on behalf of the ESSE-RF study participants. T.M. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4952. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2022-4952.
9. Nikitina E. A. Impact of type 2 diabetes mellitus on clinical and functional features and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):11-8. doi:10.23888/HMJ20197111-18.
10. Kalashnikov V. Y., Michurova M. S. Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus – new Developments in the Treatment. *Kardiologiya*. 2021;61(1):78-86. (In Russ.). doi:10.18087/cardio.2021.1.n1148.
11. Volkova E. A., Malygina O. F. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. An updated approach to lifestyle modification and treatment of patients with diabetes mellitus type 2. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):74–80. doi:10.26442/20751753.2019.1.190273.
12. Motovilin O. G., Surkova E. V., Mayorov A. Y., Koksharova E. O., Melnikova O. G. Insulin resistance and its possible personal stress moderators. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):172-180. (In Russ.). doi:10.14341/2072-0351-5844.
13. Zeng H., He X., Chen J.-X., Endothelial Sirtuin 3 Dictates Glucose Transport to Cardiomyocyte and Sensitizes Pressure Overload-Induced Heart Failure. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9:e015895. doi:10.1161/JAHA.120.015895.
14. Eid S., Sas K. M., Abcouwer S. F., Feldman E. L., Gardner T. W., Pennathur S., Fort P. E. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2019;62(9):1539-1549. doi:10.1007/s00125-019-4959-1.
15. Vallejo-Vaz A. J., Leiter L. A., Del Prato S., Taskinen M. R., Müller-Wieland D., Bujas-Bobanovic M., Letierce A., Mandel J., Samuel R., Ray K. K. Triglyceride concentrations and non-high-density lipoprotein cholesterol goal attainment in the ODYSSEY phase 3 trials with alirocumab. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;27(15):1663-1674. doi:10.1177/2047487320905185.
16. Verma S. K., Garikipati V. N. S., Kishore R. Mitochondrial dysfunction and its impact on diabetic heart. *Biochim Biophys Acta Mol Basis*

- Dis. 2017;1863(5):1098-1105. doi:10.1016/j.bbadis.2016.08.021.
17. Manoharan M. P., Raja R., Jamil A., Csendes D., Gutlapalli S. D., Prakash K., Swarnakari K. M., Bai M., Desai D. M., Desai A., Penumetcha S. S. Obesity and Coronary Artery Disease: An Updated Systematic Review 2022. *Cureus*. 2022;14(9):e29480. doi:10.7759/cureus.29480.
18. German I., Fedorova N. V., Pecherina T. B., Chernobai A. G., Gruzdeva O. V., Karetnikova V. N., Kashtalap V. V., Obesity impact on the clinical course of myocardial infarction. *RMJ. Medical Review*. 2019;1(II):70-77.
19. Deaver J. E., Uchuya G. M., Cohen W. R., Foote J. A. A retrospective cohort study of a community-based primary care program's effects on pharmacotherapy quality in low-income Peruvians with type 2 diabetes and hypertension. *PLOS Glob. Public. Health*. 2024;4(8):e0003512. doi:10.1371/journal.pgph.0003512.
20. Parra-Reyna B., Padilla-Gutiérrez J. R., Aceves-Ramírez M., García-Garduño T. C., Martínez-Fernández D. E., Jacobo-García J. J., Valdés-Alvarado E., Valle Y. Genetic variants, gene expression, and soluble CD36 analysis in acute coronary syndrome: Differential protein concentration between ST-segment elevation myocardial infarction and unstable angina *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(7):e24529. doi:10.1002/jcla.24529
21. Ponomareva D., Ivanov A., Bregestovski P. Analysis of the Effects of Pentose Phosphate Pathway Inhibition on the Generation of Reactive Oxygen Species and Epileptiform Activity in Hippocampal Slices. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25:1934. doi:10.3390/ijms25031934
22. Wende A. R., Brahma M. K., McGinnis G. R., Young M. E. Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(3):297-310. doi:10.1016/j.jacbts.2016.11.009.
23. Chambergo-Michilot D., Runzer-Colmenares F. M., Zamora Á., Santa-Cruz F., Zamora M. Body mass index and coronary revascularization in women with coronary artery disease: insight into obesity paradox. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020;27(5): 380-387. doi:10.1016/j.rccar.2019.04.012
24. Puchałowicz K., Kłoda K., Dziedziejko V., Rać M., Wojtarowicz A., Chlubek D., Safranow K. Association of Adiponectin, Leptin and Resistin Plasma Concentrations with Echocardiographic Parameters in Patients with Coronary Artery Disease. *Diagnostics*. 2021;11:1774. doi:10.3390/diagnostics11101774
25. Chandrasekaran P., Weiskirchen R. The signaling pathways in obesity-related complications. *J Cell Commun Signal*. 2024;18(2):e12039. doi:10.1002/ccs3.12039.
26. Kosiborod M. Hyperglycemia in Acute Coronary Syndromes: From Mechanisms to Prognostic Implications, Endocrinology and Metabolism. *Clinics of North America*. 2018;47(1):185-202. doi:10.1016/j.ecl.2017.11.002.
27. Starosz A., Jamiółkowska-Sztąbkowska M., Głowińska-Olszewska B., Moniuszko M., Bossowski A., Grubczak K. Immunological balance between Treg and Th17 lymphocytes as a key element of type 1 diabetes progression in children. *Front Immunol*. 2022;13:958430. doi:10.3389/fimmu.2022.958430.
28. Gavrilova A. O., Severina A. S., Shamhalova M. S., Shestakova M. V. The role of advanced glycation end products in pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes mellitus*. 2021;24(5):461-469. (In Russ.). doi:10.14341/DM12784.
29. Michurova M. S., Kalashnikov V. Yu., Smirnova O. M., Stepanova S. M., Zakharov A. S., Shestakova M. V., Dedov I. I. The significance of circulating progenitor cells with osteogenic activity in the of atherosclerosis development in patients with type 2 diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2019;16(1):62-69. (In Russ.). doi:10.14341/omet9831.
30. Zakharov A. S., Michurova M. S., Terekhin S. A., Kalashnikov V. Yu., Smirnova O. M., Shestakova M. V., Dedov I. I. Intravascular ultrasound with virtual histology in assessment of atherosclerotic plaque composition in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus s. *Therapeutic Archive*. 2019;91(12):41-46. (In Russ.). doi:10.26442/00403660.2019.12.000367.
31. Stone N. J., Smith S. C. Jr., Orringer C. E., Rigotti N. A., Navar A. M., Khan S. S., Jones D. W., Goldberg R., Mora S., Blaha M., Pencina M. J., Grundy S. M. Managing Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Young Adults: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(8):819-836. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.016.
32. Andreeva A. V., Markova T. N., Antsiferov M. B. Management of Patients with Diabetes Mellitus and COVID-19. *Doctor.Ru*. 2021;20(2):11-20. (in Russ.). doi:10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20.
33. Krittanawong C., Virk H. U. H., Bangalore S., Wang Z., Johnson K. W., Pinotti R., Zhang H., Kaplin S., Narasimhan B., Kitai T., Baber U., Halperin J. L., Tang W. H. W. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):16057. doi:10.1038/s41598-020-72685-1.
34. Filatova G. A., Grishina T. I., Depuyi T. I. Features of natural autoimmunity in patients with diabetes mellitus *Endocrinology: news, opinions, training*. 2017;4 (21):95-103. (In Russ.).

УРЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ

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

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

Для корреспонденции: Шустова Марина Сергеевна, кандидат медицинских наук, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: marina_ua_22@mail.ru

For correspondence: Marina S. Shustova, PhD, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: marina_ua_22@mail.ru

Information about authors:

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

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящён вопросам патогенеза уремической энцефалопатии. Проведен анализ экспериментальных и клинических исследований, клинических рекомендаций, обзорных статей из баз данных eLIBRARY, Springer, Pubmed, Google Scholar по ключевым словам: хроническая болезнь почек, патогенез, гематоэнцефалический барьер, мочевины, дисбиоз, энцефалопатия, обзор. Хроническая болезнь почек является распространенным и длительным заболеванием, характеризующимся постепенной потерей структуры и функции почек. В настоящее время в мире насчитывается более 800 миллионов человек, страдающих хронической болезнью почек. Потеря функции почек, приводит к накоплению, в том числе связанных с белками уремических токсинов, которые плохо выводятся заместительной почечной терапией. Эта системная задержка токсичных метаболитов, известная как уремический синдром, влияет на другие органы и системы. Все больные с хронической болезнью почек имеют неврологические расстройства. Диагноз уремической энцефалопатии часто основывается на ретроспективной оценке состояния больного, а соответствующие определяющие клинические и лабораторные параметры пока не используются в рутинных исследованиях. Осложнения развиваются вследствие гемодинамических нарушений и дисфункции гематоэнцефалического барьера, изменения кишечного микробиома, обратного эффекта мочевины. Уремические токсины могут оказывать косвенное воздействие на головной мозг через сосудистую дисфункцию и гемостаз, а также прямое воздействие - токсичность для нейронных клеток, нейровоспаление и окислительный стресс для глиальных клеток и нарушение гематоэнцефалического барьера. С другой стороны, во время процедуры гемодиализа запоздалое уравнивание уровня мочевины между кровью и ликвором ведет к отеку головного мозга и появлению неврологических расстройств. Также при хронической болезни почек состав микробиома и кишечная среда претерпевают изменения и формируется дисбиоз, что приводит к усилению ферментации белков и последующему увеличению концентрации уремических токсинов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, патогенез, гематоэнцефалический барьер, мочевины, дисбиоз, энцефалопатия, обзор.

UREMIC ENCEPHALOPATHY: MAIN FACTORS CONTRIBUTING TO ITS OCCURRENCE

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

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

SUMMARY

The review is devoted to the pathogenesis of uremic encephalopathy. An analysis of experimental and clinical studies, clinical guidelines, literature reviews from the eLIBRARY, Springer, Pubmed, Google Scholar databases was conducted using the terms: chronic kidney disease, pathogenesis, blood-brain barrier, urea, dysbiosis, encephalopathy, review. Chronic kidney disease is a common and long-term disease characterized by a gradual loss of kidney structure and function. Kidney dysfunction leads to accumulation, including protein-bound uremic toxins, which are poorly excreted by renal replacement therapy. This systemic retention of toxic metabolites, known as uremic syndrome, affects other organs and systems. The diagnosis of uremic encephalopathy is often based on a retrospective assessment of the patient's condition, and the corresponding defining clinical and laboratory parameters are not yet used in routine studies. Complications develop due to hemodynamic disturbances and dysfunction of the blood-brain barrier, changes in the intestinal microbiome, and the reverse effect of urea. Uremic toxins can have an indirect effect on the brain through vascular dysfunction and hemostasis, as well as a direct effect - toxicity for neuronal cells, neuroinflammation and oxidative stress for glial cells and disruption of the blood-brain barrier. Another way, during the hemodialysis procedure, delayed equilibration of the urea level between blood and cerebrospinal fluid leads to cerebral edema and the appearance of neurological

disorders. The composition of the microbiome and the intestinal environment in chronic kidney disease, undergo changes and dysbiosis is formed, which leads to increased protein fermentation and a subsequent increase in the concentration of uremic toxins.

Key words: encephalopathy, pathogenesis, blood-brain barrier, urea, dysbiosis, chronic kidney disease, review.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является распространенным и длительным заболеванием, характеризующимся постепенной потерей структуры и функции органа. В настоящее время в мире насчитывается более 800 миллионов человек, страдающих ХБП. Увеличение распространенности ХБП связано со старением населения, эволюцией образа жизни и значительным ростом связанных с ней заболеваний, таких как сахарный диабет и артериальная гипертензия. В настоящее время ХБП поздно диагностируется в основном из-за отсутствия симптомов до последних стадий [1-3].

Прогрессирование ХБП приводит к развитию уремического синдрома, который характеризуется системной задержкой эндогенных метаболитов, называемых уремическими токсинами, и приводит к патологиям внутренних органов и систем, включая неврологические расстройства и развитие церебральных осложнений занимает важное место среди причин смерти пациентов с ХБП. Осложнения со стороны нервной системы возникают у всех пациентов с ХБП и уремическим синдромом [3-7].

Развитие уремической энцефалопатии имеет многогранный характер. В процесс вовлечено несколько факторов, таких как метаболические и гемодинамические нарушения, увеличение концентрации уремических токсинов в периферической крови и нарушение функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), изменение механизмов транспорта воды в клетки, наличие дисбаланса гормонов и воспалительного процесса, сопровождающегося кальцификацией и увеличением проницаемости сосудистой стенки, кишечного микробиома [3; 5; 8-10].

К сожалению, патогенез поражения центральной нервной системы у этой категории больных до сих пор плохо изучен. Диагноз уремической энцефалопатии часто основывается на ретроспективной оценке состояния больного, а соответствующие определяющие клинические и лабораторные параметры пока не используются в рутинных исследованиях. Диагностика также затрудняется из-за множества сопутствующих хронических заболеваний, наблюдаемых у пациентов с ХБП [5; 11].

Цель работы – анализ научных трудов о механизмах развития неврологических нарушений и уремической энцефалопатии у больных с хронической болезнью почек.

Проведен поиск литературных источников (экспериментальных и клинических исследований, клинических рекомендаций, обзоров литературы) из баз данных eLIBRARY, Springer, Pubmed, Google Scholar по следующим поисковым терминам: хроническая болезнь почек, патогенез, гематоэнцефалический барьер, мочевины, дисбиоз, энцефалопатия.

В нормальном физиологическом состоянии перекрестные механизмы между почками и мозгом зависят от нейроэндокринного/почечного взаимодействия (например, регуляция осмолярности крови вазопрессинном) и активности почечных сенсорных волокон, которые влияют на изменения выделения натрия и воды с мочой, регулируя реабсорбцию воды и натрия в почечных канальцах по всему нефрону, а также влияют на почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, регулируя сужение почечной сосудистой сети, и стимулируют активность ренин-ангиотензиновой системы, регулируя высвобождение ренина из юкстагломерулярных клеток. Хотя многие факторы, которые присутствуют при ХБП, вероятно, способствуют церебральной дисфункции (например, нарушение реноренального рефлекса, электролитный дисбаланс, окислительный стресс и провоспалительные медиаторы), необходимы дальнейшие исследования для расшифровки лежащих в основе механизмов развития уремической энцефалопатии [12; 13].

Уремические токсины, по-видимому, являются основными факторами [14; 15] поражения нервной системы. Задержка уремических токсинов происходит не только из-за снижения скорости клубочковой фильтрации, но также может быть вызвана снижением функции проксимальных канальцев. В последнее время особое внимание уделяется канальцевой секреции как недооцененной функции почек, которую следует учитывать при прогрессировании ХБП [16].

Клетки проксимальных канальцев экспрессируют многочисленные мембранные транспортеры, участвующие в активном выведении уремических токсинов из крови в мочу, механизм, особенно эффективный при выведении уремических токсинов, связанных с белками плазмы, которые плохо выводятся путем фильтрации или диализа при почечной недостаточности [17].

На клеточном уровне воздействие уремических токсинов на мозг приводит к метаболиче-

ской дисфункции, нарушению баланса аминокислот нейротрансмиттеров мозга, нарушениям сосудистой ауторегуляции и его повреждению [4]. ГЭБ играет ключевую роль в осложнениях при ХБП, поскольку является одним из основных мест обмена кровь-центральная нервная система. Он имеет очень сложную структуру, в которой церебральные капилляры и эндотелиальные клетки тесно связаны между собой, плотными контактами, а также и с ассоциированными клетками, особенно перicyтами, микроглией и концевыми ножками астроцитарных глиальных клеток [18]. ГЭБ регулирует обмен широкого спектра молекул (например, питательных веществ, ионов, токсинов и лекарств) между мозгом и системным кровообращением, координируемый мембранными транспортерами [18; 19]. Хотя участие проксимальных канальцевых транспортеров в мочевиной экскреции уремических токсинов, связанных с белками плазмы хорошо изучены, гораздо меньше известно об их влиянии на ГЭБ.

Предполагается, что снижение функции проксимальных канальцевых транспортеров при ХБП приводит к системной задержке уремических токсинов, связанных с белком, к нарушению целостности ГЭБ и ещё к изменению активности мембранных транспортеров ГЭБ. Это явление может играть роль в развитии неврологических расстройств, связанных с ХБП, вызванных нарушением перекрестных связей между почками и мозгом.

В целом, уремические токсины могут оказывать косвенное воздействие на головной мозг через сосудистую дисфункцию [20] и гемостаз [21], а также прямое воздействие - токсичность для нейронных клеток [22], нейровоспаление и окислительный стресс для глиальных клеток [23; 24] и нарушение ГЭБ [25]. ГЭБ является пограничным переходом между кровью и нервной тканью и представляет собой путь доступа для уремических токсинов, отсюда важность изучения патологической связи уремических токсинов, связанных с белком и ГЭБ, а также предполагаемых последствий. Но следует подчеркнуть, что другие уремические токсины (например, креатинин, триметиламин-N-оксид) также могут влиять на функции мозга и, следовательно, должны учитываться, особенно у пациентов, не находящихся на диализе [15; 26].

Некоторые доклинические данные показали накопление уремических токсинов, связанных с белками плазмы в мозговой ткани. Повышенные концентрации индоксил сульфата и паракрезол сульфата были обнаружены в мозге мышей с почечной недостаточностью по сравнению с контрольными мышами [27]. Анализ, проведенный на посмертных мозговых тканях, собранных у

крыс, подвергавшихся воздействию индоксил сульфата в течение 4 недель, выявил накопление токсина в стволе мозга, мозжечке, полосатом теле и гиппокампе. Более того, его хроническое воздействие привело к изменениям поведения животных [28].

Известно, что высокие концентрации индоксил сульфата в плазме крови связаны с развитием и прогрессированием ХБП и сосудистых заболеваний [29].

Что касается ГЭБ, при исследовании человеческих астроцитов с помощью сквенирования, было обнаружено, что индоксил сульфат вызывает окислительный стресс и апоптоз, а также снижает потенциал митохондриальной мембраны в первичных астроцитах человека [30].

Недавний обзор обобщил влияние уремических токсинов на целостность эндотелиальных клеток, подчеркнув, что у пациентов с ХБП их накопление ответственно за периферическую сосудистую дисфункцию (эндотелиальную дисфункцию, атеросклероз, кальцификацию сосудов, гипертензию из-за чрезмерной активации нейронов ростральной вентролатеральной части продолговатого мозга), что изменяет общую гемодинамику и способствует возникновению цереброваскулярных заболеваний. Среди основных механизмов, вовлеченных в эти локальные эффекты, эндотелиальная дисфункция, вызванная молекулами, такими как индоксил сульфат и паракрезол сульфат, может привести к нарушению ГЭБ и адгезии лейкоцитов, что ведет к увеличению инфильтрации лейкоцитов в поврежденный мозг. Последующее воздействие уремических токсинов, связанных с белками плазмы на макрофаги и астроциты усиливает высвобождение воспалительных цитокинов и окислительный стресс тканей головного мозга. Эти пагубные механизмы вместе с прямыми нейротоксическими свойствами уремических токсинов способствуют гибели нейронов. В целом, эти механизмы могут объяснять ускоренное снижение когнитивных функций и частые осложнения при нарушениях мозгового кровообращения, наблюдаемые у пациентов с ХБП [14].

Сложное системное метаболическое расстройство, связанное с уремическим синдромом, способствует хроническому провоспалительному состоянию, приводящему к полиорганной дисфункции и повышенному сердечно-сосудистому риску [31]. По данным литературы, при терминальной почечной недостаточности наблюдается высокая распространенность неврологических осложнений, связанных с ХБП, что приводит к серьезному ухудшению качества жизни и повышает уровень заболеваемости и/или смертности [4; 31].

Кроме того, стоит отметить, что распространенность неврологических осложнений по-прежнему высока и у пациентов с ХБП, проходящих диализ. Более того, связанные с диализом факторы, такие как осмолярные сдвиги и провоспалительное состояние, дополнительно добавляются к специфичным для ХБП факторам, что позволяет предположить, что повторный диализ может быть недолгосрочным решением [32; 33].

Пациенты с хронической уремией находятся в устойчивом состоянии гиперосмолярности. Мочевина приводит в равновесие ткани организма и кровь, и между ними нет осмотического градиента и, соответственно, нет движения воды, связанного с азотемией [34].

Во время гемодиализа мочевина быстро удаляется из крови, намного быстрее, чем скорость уравнивания между мозгом и кровотоком через ГЭБ, что приводит к осмотическому градиенту, который способствует движению воды в головной мозг, вызывая его отек, повышенное внутричерепное давление, спутанность и нарушение сознания, судороги.

Измерение пред- и постдиализного уровня мочевины в спинномозговой жидкости показало, что, хотя её уровень был сопоставим или даже чуть ниже, чем уровень в крови до гемодиализа, но к концу процедуры уровни мочевины в спинномозговой жидкости были значительно выше, чем в крови, что говорит о задержке удаления мочевины из центральной нервной системы. Снижение уровня мочевины в крови способствовало накоплению жидкости в головном мозге и повышению внутричерепного давления, что приводило к неврологическим симптомам, наблюдаемым у данной категории пациентов. Требуется 12–24 часа, чтобы уровни мочевины в головном мозге и в крови уравнились, и, следовательно, во время процедуры гемодиализа мочевина временно становится эффективным осмолем, притягивая воду в мозг [34–36].

Развитие ХБП приводит к изменениям кишечной микрофлоры посредством накопления метаболитов, изменяя кишечный эпителиальный барьер [37]. Изменения кишечной микробиоты способствуют повышению кишечной проницаемости, способствуя увеличению эндотоксинов, таких как липополисахариды в крови [38], нарушая гомеостаз крови, что приводит к прогрессированию атеросклероза и увеличению смертности пациентов с ХБП [39]. Ферментация непереваживаемых субстратов имеет определенные преимущества для здоровья, например, обеспечение энергией и содействие гомеостазу глюкозы. Однако белковые субстраты приводят к высвобождению аминов, индолов и фенолов, накопление которых оказывает неблагоприятное воздействие

на пациентов с ХБП. Увеличение уремических метаболитов из-за кишечной микрофлоры приводит к усилению воспаления, окислительного стресса и деиммунизации [38–40]. У пациентов с ХБП активация сигнального пути, центральным компонентом которого является транскрипционный ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B) из-за повышенных уровней микробных метаболитов, таких как паракрезол, триметиламин и индолпропионовая кислота, также приводит к системному воспалению и к высокому риску атеросклероза. Накопление уремических метаболитов ведет к образованию активных форм кислорода в эпителиальных клетках почек за счет опосредованной воспалением продукции IL-1 β 2 [41,42].

Во многих исследованиях подчеркивалась связь дисбиоза кишечника с острым повреждением почек (ОПП) и хроническим заболеванием почек [43–45]. Однако имеется меньше данных о дисбиозе кишечника как факторе риска, связанном с ОПП и ХБП. Первое исследование, проведенное в 1996 году, продемонстрировало связь дисбактериоза кишечника с почечной недостаточностью. Учёные обнаружили вытеснение полезных бактерий *Bifidobacterium* вредными микробами, такими как *Enterococci*, *Clostridium perferinges*, *Enterobacteria*, *Klebsiella*, у пациентов на гемодиализе по сравнению со здоровыми лицами [46]. Схожее исследование кишечного микробиома при ХБП в 2013 году показало более высокую колонизацию условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Moraxellaceae*, *Catenibacterium*, *Halomonadaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Brachybacterium*, *Pseudomonadaceae* и *Thiothrix*, у пациентов с ХБП в сравнении со здоровыми контрольными лицами [47].

При ХБП состав микробиома и кишечная среда претерпевают изменения и формируется дисбиоз, что приводит к усилению ферментации белков толстой кишки и последующему увеличению концентрации уремических токсинов, образующихся в микробиоте, а также к снижению ферментации углеводов и последующему ухудшению состояния пациента [47; 48].

По данным некоторых исследователей, у больных с уреемией наблюдается чрезмерная колонизация тонкого кишечника гораздо более высоким количеством аэробных (до 10^6 микроорганизмов/мл) и анаэробных (до 10^7 микроорганизмов/мл) бактерий по сравнению со здоровыми людьми [47; 49]. Анализ исследований показал увеличение количества культивируемых аэробных бактерий (*Enterobacteria* и *Enterococci*) и небольшое количество видов *Bifidobacterium* у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, по сравнению с контрольными лицами [50]. Hida M. и др. [50] наблюдали

значительно более высокое количество микроорганизмов рода *Clostridium* у этих пациентов. По данным Wong, J. и др. [48], из 19 микробных семейств, которые, как было обнаружено, доминируют у пациентов с ХБП, большинство обладали уреазой такие как *Pseudomonadaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Micrococcaceae* и другие, некоторые имели уриказу, такие семейства как *Micrococcococcaceae*, *Cellulomonadaceae*, *Xanthomonadaceae*, в то время как были и семейства обладающие триптофаназой (индол- и паракрезолообразующие ферменты) - *Clostridiaceae*, *Verrucomicrobiaceae* и *Enterobacteriaceae*. С другой стороны, Wang X. и др. [51] показали, что *Eggerthella lenta*, которая расщепляет полифенолы на предшественников гиппуровой кислоты: бензойную кислоту или 4-гидроксibenзойную кислоту, а также *Fusobacterium nucleatum*, участвующие в образовании индола и фенола, были наиболее часто встречающимися видами у пациентов с ХБП [51; 52]. Более того, среди бактерий были также идентифицированы *Alistipes shahii*, индол-положительная бактерия, и *Clostridium difficile* - главный производитель паракрезола сульфата [53; 54]. Однако некоторые исследования не смогли обнаружить существенных различий в количестве микроорганизмов, но они продемонстрировали вытеснение аэробных бактерий анаэробными бактериями и последующую стимуляцию распада азотистых соединений в ухудшающемся уремическом состоянии [55; 56]. В 2019 году обнаружили, что при ХБП состав микробиоты кишечника неоднороден, и в нем отсутствует характерная микробная идентификация. Наличие дисбиотического кишечного микробиома связано и с прекращением образования полезных метаболитов, например, короткоцепочечные жирные кислоты, которые поддерживают функцию кишечного барьера и ингибируют пролиферацию патогенных микробов в условиях кислого pH [57].

Дисбиоз кишечника, возникающий в результате потери функции почек, связан и с секрецией мочевины в желудочно-кишечный тракт и последующим гидролизом мочевины некоторыми кишечными микробами [58]. У пациентов с ХБП наблюдается обилие бактерий, имеющих ферменты, образующие уреазу, уриказу, индол и паракрезол [48]. Более того, высокие концентрации аммиака разрушают плотные контакты кишечного эпителия тем самым ухудшая барьерную функцию и увеличивает кишечную проницаемость [50]. Ухудшение функции кишечного барьера наблюдается и у тех пациентов с ХБП, кто проходит перитонеальный диализ [36]. Было доказано, что избыточные объемы ультрафильтрации и/или интрадиализная гипотензия, вызывающая эпизоды транзиторной кишечной ишемии, могут

усугубить дисфункцию и проницаемость кишечного барьера у пациентов с ХБП, находящихся на диализе [59; 60]. Нарушение целостности эпителия толстой кишки приводит к транслокации бактерий и эндотоксина через стенку кишечника в нижележащие тканевые слои, что может активировать иммунитет и вызвать местный воспалительный процесс, способствующий повреждению стенки кишечника [61; 62]. Экспериментальные исследования подтвердили значительное истощение жизненно важных белковых компонентов плотного контакта эпителия, усиление системного окислительного стресса и проникновение бактерий через стенку кишечника [63].

В целом изменения, связанные с ХБП, способствуют развитию микробиоты, вырабатывающей специфические уремические токсины, и снижают регуляцию микробиоты, вырабатывающей полезные продукты. Эта гипотеза подтверждена Poesen R. et al. [64], которые наблюдали высокую продукцию паракрезола, индолов, альдегидов, бензолов, фуранов и жирных кислот с разветвленной, средней и короткой цепью и сниженную продукцию кетонов в профилях фекальных метаболитов пациентов, получающих заместительную почечную терапию. Было предположение, что изменение метаболизма микробов толстой кишки, наблюдаемое при ХБП, было связано с диетой, но не с потерей почечной функции [64]. Или некоторые пациенты могут иметь большее количество специфических протеин-связанных предшественников уремических токсинов, чем другие, независимо от функции почек [65]. Однако результаты исследования, проведенного в 2020 году [51], подтвердили предположение о том, что значительно измененная кишечная микробиота у больных с ХБП связана с ускоренным биосинтезом токсичных соединений и последующим увеличением концентрации уремических токсинов в плазме при прогрессировании почечной дисфункции.

Уремическая энцефалопатия – это тяжелое осложнение у пациентов с ХБП в терминальной стадии. Патофизиологические механизмы, вовлеченные в этот процесс, многофакторны и сложны, как упоминалось выше. Они протекают с вовлечением в патологический процесс ряда патофизиологических механизмов. У больных, получающих гемодиализ, нарушается взаимодействие между различными регуляторными механизмами, возникает воспалительный процесс в системах и развитие сопутствующих заболеваний. Осложнения уремии на нервную систему способствуют повышению смертности пациентов. Оптимизация заместительной почечной терапии, коррекция сопутствующих метаболических нарушений, а также улучшение понимания возможных патогенетических механизмов

этих осложнений являются основными целями лечения и их профилактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Webster A. C., Nagler E. V., Morton R. L., Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
2. Baumgaertel M. W., Kraemer M., Berlitz P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:383-93. doi:10.1016/B978-0-7020-4086-3.00024-2.
3. Lohia S., Vlahou A., Zoidakis J. Microbiome in Chronic Kidney Disease (CKD): An Omics Perspective. *Toxins (Basel)*. 2022;14(3):176. doi:10.3390/toxins14030176.
4. Hamed S. A. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(1):61-90. doi:10.1080/17512433.2019.1555468.
5. Rosner M. H., Husain-Syed F., Reis T., Ronco C., Vanholder R. Uremic encephalopathy. *Kidney Int*. 2022;101(2):227-241. doi:10.1016/j.kint.2021.09.025.
6. Jankowski J., Floege J., Fliser D., Böhm M., Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157-1172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.
7. Greco F., Buoso A., Cea L., D'Andrea V., Bernetti C., Beomonte Zobel B., Mallio C. A. Magnetic Resonance Imaging in Uremic Encephalopathy: Identifying Key Imaging Patterns and Clinical Correlations. *J Clin Med*. 2024;13(14):4092. doi:10.3390/jcm13144092.
8. Jabbari B., Vaziri N. D. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2018;22(2):150-160. doi:10.1111/hdi.12587.
9. Greenberg K. I., Choi M. J. Hemodialysis Emergencies: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(5):796-809. doi:10.1053/j.ajkd.2020.11.024.
10. Viggiano D., Wagner C. A., Martino G., Nedergaard M., Zoccali C., Unwin R., Capasso G. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(8):452-469. doi:10.1038/s41581-020-0266-9.
11. Lizarazo D. A., Lizarazo J. Uremic Encephalopathy. *Radiology*. 2023;307(1):e221602. doi:10.1148/radiol.221602.
12. Tanaka S., Okusa M. D. Crosstalk between the nervous system and the kidney. *Kidney Int*. 2020;97(3):466-476. doi:10.1016/j.kint.2019.10.032.
13. Nishi E. E., Bergamaschi C. T., Campos R. R. The crosstalk between the kidney and the central nervous system: the role of renal nerves in blood pressure regulation. *Exp Physiol*. 2015;100(5):479-84. doi:10.1113/expphysiol.2014.079889.
14. Assem M., Lando M., Grissi M., Kamel S., Massy Z. A., Chillon J. M., Hénaut L. The Impact of Uremic Toxins on Cerebrovascular and Cognitive Disorders. *Toxins (Basel)*. 2018;10(7):303. doi:10.3390/toxins10070303.
15. Liabeuf S., Pepin M., Franssen C. F. M., Viggiano D., Carriazo S., Gansevoort R. T., Gesualdo L., Hafez G., Malyszko J., Mayer C., Nitsch D., Ortiz A., Pešić V., Wiecek A., Massy Z. A.; CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Cooperative Target). Chronic kidney disease and neurological disorders: are uraemic toxins the missing piece of the puzzle? *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(8):1589. doi:10.1093/ndt/gfac015.
16. Lowenstein J., Grantham J. J. Residual renal function: a paradigm shift. *Kidney Int*. 2017;91(3):561-565. doi:10.1016/j.kint.2016.09.052.
17. Masereeuw R., Verhaar M. C. Innovations in approaches to remove uraemic toxins. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(10):552-553. doi:10.1038/s41581-020-0299-0.
18. Abbott N. J., Patabendige A. A., Dolman D. E., Yusof S. R., Begley D. J. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2010;37(1):13-25. doi:10.1016/j.nbd.2009.07.030.
19. Morris M. E., Rodriguez-Cruz V., Felmler M. A. SLC and ABC Transporters: Expression, Localization, and Species Differences at the Blood-Brain and the Blood-Cerebrospinal Fluid Barriers. *AAPS J*. 2017;19(5):1317-1331. doi:10.1208/s12248-017-0110-8.
20. Six I., Gross P., Rémond M. C., Chillon J. M., Poirot S., Druke T. B., Massy Z. A. Deleterious vascular effects of indoxyl sulfate and reversal by oral adsorbent AST-120. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):248-56. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.019.
21. Kamiński T. W., Pawlak K., Karbowska M., Myśliwiec M., Pawlak D. Indoxyl sulfate - the uremic toxin linking hemostatic system disturbances with the prevalence of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):35. doi:10.1186/s12882-017-0457-1.
22. Watanabe K., Sato E., Mishima E., Watanabe M., Abe T., Takahashi N., Nakayama M. Effect of uremic toxins on hippocampal cell damage: analysis in vitro and in rat model of chronic kidney

- disease. *Heliyon*. 2021;7(2):e06221. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06221.
23. Adesso S., Magnus T., Cuzzocrea S., Campolo M., Rissiek B., Paciello O., Autore G., Pinto A., Marzocco S. Indoxyl Sulfate Affects Glial Function Increasing Oxidative Stress and Neuroinflammation in Chronic Kidney Disease: Interaction between Astrocytes and Microglia. *Front Pharmacol*. 2017;8:370. doi: 10.3389/fphar.2017.00370.
24. Li L. C., Chen W. Y., Chen J. B., Lee W. C., Chang C. C., Tzeng H. T., Huang C. C., Chang Y. J., Yang J. L. The AST-120 Recovers Uremic Toxin-Induced Cognitive Deficit via NLRP3 Inflammasome Pathway in Astrocytes and Microglia. *Biomedicines*. 2021;9(9):1252. doi:10.3390/biomedicines9091252.
25. Bobot M., Thomas L., Moyon A., Fernandez S., McKay N., Balasse L., Garrigue P., Brige P., Chopinet S., Poitevin S., Cérini C., Brunet P., Dignat-George F., Burtsey S., Guillet B., Hache G. Uremic Toxic Blood-Brain Barrier Disruption Mediated by AhR Activation Leads to Cognitive Impairment during Experimental Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1509-1521. doi:10.1681/ASN.2019070728.
26. Hernandez L., Ward L.J., Arefin S., Ebert T., Laucyte-Cibulskiene A.; GOING-FWD Collaborators; Heimbürger O., Barany P., Wennberg L., Stenvinkel P., Kublickiene K. Blood-brain barrier and gut barrier dysfunction in chronic kidney disease with a focus on circulating biomarkers and tight junction proteins. *Sci Rep*. 2022;12(1):4414. doi:10.1038/s41598-022-08387-7.
27. Sato E., Saigusa D., Mishima E., Uchida T., Miura D., Morikawa-Ichinose T., Kisu K., Sekimoto A., Saito R., Oe Y., Matsumoto Y., Tomioka Y., Mori T., Takahashi N., Sato H., Abe T., Niwa T., Ito S. Impact of the Oral Adsorbent AST-120 on Organ-Specific Accumulation of Uremic Toxins: LC-MS/MS and MS Imaging Techniques. *Toxins (Basel)*. 2017;10(1):19. doi: 10.3390/toxins10010019.
28. Karbowska M., Hermanowicz J. M., Tankiewicz-Kwedlo A., Kalaska B., Kaminski T. W., Nosek K., Wisniewska R. J., Pawlak D. Neurobehavioral effects of uremic toxin-indoxyl sulfate in the rat model. *Sci Rep*. 2020;10(1):9483. doi: 10.1038/s41598-020-66421-y.
29. Wakamatsu T., Yamamoto S., Yoshida S., Narita I. Indoxyl Sulfate-Induced Macrophage Toxicity and Therapeutic Strategies in Uremic Atherosclerosis. *Toxins (Basel)*. 2024;16(6):254. doi:10.3390/toxins16060254.
30. Lin Y. T., Wu P. H., Tsai Y. C., Hsu Y. L., Wang H. Y., Kuo M. C., Kuo P. L., Hwang S. J. Indoxyl Sulfate Induces Apoptosis Through Oxidative Stress and Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway Inhibition in Human Astrocytes. *J Clin Med*. 2019;8(2):191. doi:10.3390/jcm8020191.
31. Vijay K., Neuen B. L., Lerma E.V. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Med*. 2022;12(1):1-10. doi:10.1159/000520909.
32. Lu R., Kiernan M.C., Murray A., Rosner M. H., Ronco C. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(12):707-19. doi:10.1038/nrneph.2015.131.
33. Karunaratne K., Taube D., Khalil N., Perry R., Malhotra P. A. Neurological complications of renal dialysis and transplantation. *Pract Neurol*. 2018;18(2):115-125. doi:10.1136/practneurol-2017-001657.
34. Mistry K. Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:69-77. doi:10.2147/IJNRD.S165925.
35. Parsons A. D., Sanscrainte C., Leone A., Griep D. W., Rahme R. Dialysis Disequilibrium Syndrome and Intracranial Pressure Fluctuations in Neurosurgical Patients Undergoing Renal Replacement Therapy: Systematic Review and Pooled Analysis. *World Neurosurg*. 2023;170:2-6. doi:10.1016/j.wneu.2022.11.142.
36. Evans A. R., Zhao X., Ernst G. L., Ortiz-Garcia J., Dunn I. F., Burke J. Dialysis disequilibrium syndrome in neurosurgery: literature review and illustrative case example. *Geroscience*. 2024;46(6):5431-5437. doi:10.1007/s11357-024-01109-z.
37. Hobby G. P., Karaduta O., Dusio G. F., Singh M., Zybailov B. L., Arthur J. M. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316(6):F1211-F1217. doi:10.1152/ajprenal.00298.2018.
38. Cigarran Guldri S., González Parra E., Cases Amenós A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2017;37(1):9-19. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.008.
39. Valdes A. M., Walter J., Segal E., Spector T. D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179.
40. Duttaroy A. K. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review. *Nutrients*. 2021;13(1):144. doi:10.3390/nu13010144.
41. Glorieux G., Gryp T., Perna A. Gut-derived metabolites and their role in immune dysfunction in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2020;12(4):245. doi:10.3390/toxins12040245.
42. Mihajlovic M., Krebber M. M., Yang Y., Ahmed S., Lozovanu V., Andreeva D., Verhaar M. C., Masereeuw R. Protein-bound uremic toxins induce reactive oxygen species-dependent and inflammasome-mediated il-1 β production in kidney proximal tubule cells. *Biomedicines*. 2021;9(10):1326. doi:10.3390/biomedicines9101326.

43. Gong J., Noel S., Pluznick J. L., Hamad A. R. A., Rabb H. Gut microbiota-kidney cross-talk in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):107-116. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.009.
44. Yang J., Kim C. J., Go Y. S., Lee H. Y., Kim M. G., Oh S. W., Cho W. Y., Im S. H., Jo S. K. Intestinal microbiota control acute kidney injury severity by immune modulation. *Kidney Int.* 2020;98(4):932-946. doi:10.1016/j.kint.2020.04.048.
45. Noel S., Martina-Lingua M. N., Bandapalle S., Pluznick J., Hamad A. R., Peterson D. A., Rabb H. Intestinal microbiota-kidney cross talk in acute kidney injury and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2014;127(1-4):139-43. doi:10.1159/000363209.
46. Saranya G. R., Viswanathan P. Gut microbiota dysbiosis in AKI to CKD transition. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114447. doi:10.1016/j.biopha.2023.114447.
47. Vaziri N. D., Wong J., Pahl M., Piceno Y. M., Yuan J., DeSantis T. Z., Ni Z., Nguyen T. H., Andersen G. L. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013;83(2):308-15. doi:10.1038/ki.2012.345.
48. Wong J., Piceno Y. M., DeSantis T. Z., Pahl M., Andersen G. L., Vaziri N. D. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol.* 2014;39(3):230-237. doi:10.1159/000360010.
49. Rysz J., Franczyk B., Ławiński J., Olszewski R., Ciałkowska-Rysz A., Gluba-Brzózka A. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins (Basel).* 2021;13(4):252. doi:10.3390/toxins13040252.
50. Hida M., Aiba Y., Sawamura S., Suzuki N., Satoh T., Koga Y. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of *Lebenin*, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron.* 1996;74(2):349-55. doi: 10.1159/000189334.
51. Wang X., Yang S., Li S., Zhao L., Hao Y., Qin J., Zhang L., Zhang C., Bian W., Zuo L., Gao X., Zhu B., Lei X. G., Gu Z., Cui W., Xu X., Li Z., Zhu B., Li Y., Chen S., Guo H., Zhang H., Sun J., Zhang M., Hui Y., Zhang X., Liu X., Sun B., Wang L., Qiu Q., Zhang Y., Li X., Liu W., Xue R., Wu H., Shao D., Li J., Zhou Y., Li S., Yang R., Pedersen O. B., Yu Z., Ehrlich S. D., Ren F. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents. *Gut.* 2020;69(12):2131-2142. doi:10.1136/gutjnl-2019-319766.
52. Moco S., Martin F. P., Rezzi S. Metabolomics view on gut microbiome modulation by polyphenol-rich foods. *J Proteome Res.* 2012;11(10):4781-90. doi: 10.1021/pr300581s.
53. Hugon P., Ramasamy D., Lagier J. C., Rivet R., Couderc C., Raoult D., Fournier P. E. Non contiguous-finished genome sequence and description of *Alistipes obesi* sp. nov. *Stand Genomic Sci.* 2013;7(3):427-39. doi: 10.4056/sigs.3336746.
54. Dawson L. F., Stabler R. A., Wren B. W. Assessing the role of p-cresol tolerance in *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol.* 2008;57(Pt 6):745-749. doi: 10.1099/jmm.0.47744-0.
55. Vaziri N. D., Goshtasbi N., Yuan J., Jellbauer S., Moradi H., Raffatellu M., Kalantar-Zadeh K. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol.* 2012;36(5):438-43. doi:10.1159/000343886.
56. Nakabayashi I., Nakamura M., Kawakami K., Ohta T., Kato I., Uchida K., Yoshida M. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):1094-8. doi: 10.1093/ndt/gfq624.
57. Joossens M., Faust K., Gryp T., Nguyen A. T. L., Wang J., Eloit S., Schepers E., Dhondt A., Pletinck A., Vieira-Silva S., Falony G., Vaneechoutte M., Vanholder R., Van Biesen W., Huys G. R. B., Raes J., Glorieux G. Gut microbiota dynamics and uraemic toxins: one size does not fit all. *Gut.* 2019;68(12):2257-2260. doi:10.1136/gutjnl-2018-317561.
58. Ramezani A., Raj D. S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):657-70. doi: 10.1681/ASN.2013080905.
59. Ritz E. Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? *Blood Purif.* 2011;31(1-3):70-6. doi:10.1159/000321848.
60. Sabatino A., Regolisti G., Brusasco I., Cabassi A., Morabito S., Fiaccadori E. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(6):924-33. doi:10.1093/ndt/gfu287.
61. de Almeida Duarte J. B., de Aguilar-Nascimento J. E., Nascimento M., Nochi R. J. Jr. Bacterial translocation in experimental uremia. *Urol Res.* 2004;32(4):266-70. doi:10.1007/s00240-003-0381-7.
62. Baumgart D. C., Dignass A. U. Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002;5(6):685-94. doi:10.1097/00075197-200211000-00012.
63. Vaziri N. D., Yuan J., Nazertehrani S., Ni Z., Liu S. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. *Am J Nephrol.* 2013;38(2):99-103. doi:10.1159/000353764.

64. Poesen R., Windey K., Neven E., Kuypers D., De Preter V., Augustijns P., D'Haese P., Evenepoel P., Verbeke K., Meijers B. The influence of CKD on colonic microbial metabolism. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(5):1389-99. doi: 10.1681/ASN.2015030279.
65. Gryp T., De Paepe K., Vanholder R., Kerckhof F. M., Van Biesen W., Van de Wiele T., Verbeke F., Speeckaert M., Joossens M., Couttenye M. M., Vanechoutte M., Glorieux G. Gut microbiota generation of protein-bound uremic toxins and related metabolites is not altered at different stages of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;97(6):1230-1242. doi: 10.1016/j.kint.2020.01.028.

СТЕПАНОВ ВЛАДИМИР ГРИГОРЬЕВИЧ

(к 90-летию со дня рождения)



*22-го декабря 2024 года исполнилось 90 лет
профессору Степанову Владимиру Григорьевичу*

22-го декабря 2024 года исполнилось 90 лет профессору Степанову Владимиру Григорьевичу.

Владимир Григорьевич родился в городе Кировограде в семье военнослужащего. Его детские годы прошли с частыми сменами места жительства в связи со службой отца, Финской и Великой Отечественной войнами, эвакуацией и реэвакуацией. Однако это не помешало юноше успешно завершить учёбу в средней школе и поступить на лечебный факультет Витебского медицинского института (Белоруссия). Уже будучи студентом он стал интересоваться рентгенологией и по окончании вуза в 1960 году был направлен на работу врачом-рентгенологом в Паричскую поселковую больницу Гомельской области.

Его первым учителем был один из старейших рентгенологов Белоруссии Иосиф Климентьевич Серебряный, под кураторством которого на базе областной больницы г. Гомеля Владимир Григорьевич прошёл первичную специализацию и о котором он всегда вспоминает с благодарностью и почтением. В 1963-64 годах Степанов В.Г. работал районным врачом-рентгенологом в Новомиргородской районной больнице Кировоградской области. В 1964 году он поступил в аспирантуру при кафедре рентгенологии и медицинской радиологии Украинского института усовершенс-

нения врачей (г. Харьков), где проходил обучение по медицинской рентгено-радиологии под руководством профессора Александра Абрамовича Лемберга. В начале 1965 года ему была утверждена тема научных исследований: «Морфолого-функциональная характеристика внутриорганной артериальной архитектоники селезёнки». На модели этого органа методами макро-микрорентгенографии и световой микроскопии он разработал модифицированный вариант контактной микроангиографии для исследования системы внутриорганной кровеносных сосудов при увеличениях от 5 до 100 крат. Вторая часть исследований касалась разработки метода описания и анализа сосудистой архитектоники селезёнки. Задача оказалась весьма сложной, так как в то время объективных и обоснованных с позиции гидромеханики кровообращения методов не было. В добавок случилась беда – вследствие аварии на водопроводной сети собранные и обработанные им материалы исследований были затоплены водой и почти полностью уничтожены (сохранилось всего лишь три препарата). Поэтому оставшееся время аспирантуры ушло на повторный сбор материала и изготовление препаратов, патоморфологическое их описание, изготовление макро- и микроангиограмм, разработку первого варианта описания

сосудистой архитектоники, а вся аналитическая часть работы им была выполнена в более позднее время, но уже будучи ассистентом кафедры рентгенологии и медицинской радиологии Крымского медицинского института, куда по окончании аспирантуры в 1967 году Владимир Григорьевич был направлен Министерством высшего образования СССР на работу. Здесь им была создана специальная лаборатория, в которой он продолжил свои исследования.

Углублённое изучение проблемы привело его к разработке восьми аналитических алгоритмов описания и анализа сосудистой архитектоники, из которых седьмой был представлен в 1974 году к защите в качестве кандидатской диссертации. В ней содержались оригинальные данные, отличавшиеся новизной, которая вызвала большой интерес у членов специализированного ученого совета, в связи с чем ему было предложено внести некоторые доработки и защищать диссертацию как докторскую. Однако автор не пошёл на такой шаг, так как к этому времени у него уже имелись планы для выполнения более расширенных исследований в данной области, но для этого необходимо было углубить свои познания в области ряда смежных наук.

Успешно защитив кандидатскую диссертацию, Владимир Григорьевич продолжил своё самообразование по биофизике и гидромеханике, промышленной гидравлике, нормальной и патологической анатомии и физиологии кровообращения, прикладной математике, биокибернетике, информатике, фрактальной геометрии, что позволило ему создать такую модель системы кровообращения человека и животных с программным машинным обеспечением, которая давала возможность анализировать сосудистую архитектуру по данным любого метода её визуализации. В результате была разработана классификация-характеристика структурно-функциональной организации кровеносного сосудистого русла.

Набранный им фактический материал позволил сделать обобщения по сосудистой архитектонике различных органов и тканей человека и животных в норме и при различных патологических состояниях. Опираясь на полученные результаты, он продолжил работу по разработке оценки сосудистой архитектоники и созданию модели, основанной на законах гидродинамики кровообращения, с разработкой алгоритма сбора и анализа информации этой архитектоники и затем созданию компьютерной программы с целью автоматизации расчётов. Эти его разработки получили высокую оценку профессора С.А. Регирера – одного из крупнейших в мире специалистов в области гидромеханики кровообращения, а также создателя отечественной и мировой школы ми-

кроциркуляции академика В.В. Куприянова. По их рекомендациям исследования В.Г. Степанова были оформлены в виде докторской диссертации и представлены к защите сначала в специализированный учёный совет Харьковского медицинского института, а затем в НИИ медицинской радиологии и онкологии в г. Киеве. Но, к сожалению, ни в том, ни в другом ученом совете не нашлось компетентных специалистов для профессиональной экспертной оценки представленных в работе оригинальных исследований.

Глубокая убежденность и уверенность в достоверности полученных результатов позволили Владимиру Григорьевичу обратиться непосредственно к председателю ВАК Украины с просьбой назначить специальную комиссию для экспертизы полученных в работе данных, оценки их новизны и практической значимости. Созданная экспертная комиссия при этом признала, что диссертация В.Г. Степанова была выполнена на стыке шести наук, поэтому организация её защиты привела ВАК в затруднение. В конечном итоге было принято решение направить диссертацию Владимира Григорьевича в специализированный учёный совет института кибернетики им. В.М. Глушкова АН Украины. После двух слушаний на заседаниях отделов биологической и медицинской кибернетики и информатики руководителем учёного совета профессором Ю.Г. Антомоновым ему было предложено написать по материалам исследований монографию, которая была депонирована в институте информатики Украины, после чего в октябре 1994 г. Владимир Григорьевич единогласно защитил диссертацию на степень доктора медицинских наук.

Разработанные Степановым В.Г. методы макро-микроангиографических исследований различных органов и тканей, в том числе внутриорганных сосудов селезёнки, сердца и лёгких, легли в основу ряда кандидатских диссертаций. Под его руководством выполнено и опубликовано более 30-ти научных работ молодых ученых.

В 1998 году по инициативе автора этих строк Степанов В.Г. был приглашён возглавить курс радиобиологии и рентгенологии при кафедре охраны труда и БЖД Крымского орденоносного сельскохозяйственного института им. М.И. Калинина (с 2014 года Агротехнологическая академия – подразделение КФУ им. В.И. Вернадского), где он вначале работал совместителем, а затем был избран по конкурсу на должность профессора этой кафедры.

Владимир Григорьевич является автором более 200 научных работ, одного авторского свидетельства, 8-ми учебных пособий, среди которых опубликованные издательством «Лань» (Санкт-Петербург) «Ветеринарная радиология» (2011), «Применение методов непараметрической стати-

стики в сельскохозяйственной биологии и ветеринарной медицине» (2013 и 2019), «Ветеринарная радиобиология» (2013) и ряда других работ.

Особо хочется отметить значимость учебного пособия «Ветеринарная радиология», аналогов которому в странах СНГ не имеется.

Своей эрудицией, профессиональным мастерством, добрым характером, целеустремленностью Владимир Григорьевич снискал заслуженный авторитет и уважение коллег и студентов Медицинского института им. С.И. Георгиевского и Агротехнологической академии КФУ им. В.И. Вернадского,

С 2018-го года Владимир Григорьевич пребывает на заслуженном отдыхе. Однако он не утратил научного потенциала и творческих сил, продолжил работать над вторым изданием учебных пособий «Ветеринарная радиология» (Санкт-Петербург, «Лань», 2018) и «Применение методов

непараметрической статистики в сельскохозяйственной биологии и ветеринарной медицине» (Санкт-Петербург, «Лань», 2019). Кроме того, в 2023 г. в том же издательстве вышел в свет его коронный труд по материалам докторской диссертации учебное пособие «Гидромеханика и гармония кровеносной сосудистой системы».

По поручению ректора КФУ им. В.И. Вернадского профессора В.О. Курьянова Владимира Григорьевича посетили на дому представители профсоюзного комитета и коллеги, с которыми в течение более полувека плечом к плечу трудился юбиляр на преподавательской и научной ниве, тепло поздравили его со славной датой и пожелали крепкого здоровья, счастья, благополучия и дальнейших творческих успехов.

Мне лично посчастливилось около 20 лет работать вместе с этим замечательным человеком, талантливым Учёным и педагогом.

Барсуков Н. П., профессор кафедры гистологии и эмбриологии Медицинского института имени С.И. Георгиевского, заведующий кафедрой охраны труда с курсами радиобиологии и гистологии Агротехнологической академии (1997-2015 гг.) КФУ имени В. И. Вернадского.

Ректорат, профсоюзный комитет КФУ им. В.И. Вернадского и коллеги тепло поздравили Степанова В.Г. с юбилейной датой, коллектив редакции журнала присоединяется к поздравлениям и добрым пожеланиям долгих лет жизни профессору Степанову Владимиру Григорьевичу.

Подписано в печать 27.02.2027 г.

Дата выхода в свет (вставит типография)

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