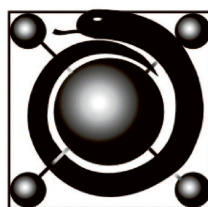


ISSN 2070-8092



ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 29

Volume 29

№ 1

2026

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 29	№ 1	Volume 29
--------	-----	-----------

2026

«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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, Л. И. Бурячковская, А. А. Воробьев,
Ю. Э. Доброхотова, Л. Дубаске, С. С. Дыдыкин, К. А. Ефетов, С. И. Жадько, Е. А. Захарьян,
К. А. Зыков, И. И. Иванов, Ф. Н. Ильченко, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская,
Л. Л. Корсунская, Ю. Л. Криворутченко, А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко,
В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский, 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.

Печатается по решению Научно-технического совета
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,
протокол № 2 от 24 марта 2026 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, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Балакчина А. И., Каладзе Н. Н., Лагунова Н. В., Трофимова И. А., Снеткова Н. С.**
ЗАВИСИМОСТЬ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА ОТ ПАТОЛОГИИ МАТЕРИ5
- Balakchina A. I., Kaladze N. N., Lagunova N. V., Trofimova I. A., Snetkova N. S.**
DEPENDENCE OF ANTHROPOMETRIC INDICATORS OF A NEWBORN CHILD ON THE MOTHER'S PATHOLOGY5
- Власова В. П., Сеськина А. А., Мышкина Н. А.**
ВЗАИМОСВЯЗЬ КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ С БИОМАРКЕРАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ13
- Vlasova V. P., Seskina A. A., Myshkina N. A.**
CORRELATION OF CARDIORENAL DISORDERS WITH CARDIOVASCULAR RISK BIOMARKERS IN ARTERIAL HYPERTENSION AND IN COMBINATION WITH METABOLIC SYNDROME.....13
- Копаченко А. И., Расин О. Г.**
АССОЦИАЦИЯ КЕРАТОКОНУСА С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ20
- Korachenko A. I., Rasin O. G.**
KERATOCONUS ASSOCIATION WITH SYSTEMIC DISEASES.....20
- Кузнецова А. М., Слепцова С. С., Слепцов С. С., Андреев М. Н.**
МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ COVID-19 У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ24
- Kuznetsova A. M., Sleptsova S. S., Sleptsov S. S., Andreev M. N.**
A MODEL FOR PREDICTING COVID-19 OUTCOMES IN INDIVIDUALS WITH ARTERIAL HYPERTENSION24
- Усеинова Р. Х., Белоглазов В. А., Яцков И. А., Агеева Е. С., Репинская И. Н., Келеджиева Э. В., Гербали О. Ю.**
МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ КАК ПРЕДИКТОРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА32
- Useinova R. Kh., Beloglazov V. A., Yatskov I. A., Ageeva E. S., Repinskaya I. N.**
THE ROLE OF BIOMARKERS OF INFLAMMATION AND ENDOTOXIN-BINDING SYSTEMS IN THE STRATIFICATION OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS.....32

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

- Дресвянникова А. С., Шатов Д. В., Захарьян Е. А., Радковская М. С.**
КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ У БОЛЬНОГО С ИЗОЛИРОВАННОЙ ДЕКТРОКАРДИЕЙ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ39
- Dresvyannikova A. S., Shatov D. V., Zakharyan E. A., Radkovskaya M. S.**
ON-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN A PATIENT WITH ISOLATED DEXTROCARDIA.....39

ОБЗОРЫ

REVIEWS

- Кантария Г. В., Слепцов И. В., Фельдшеров И. М., Гадаев Ш. Ш., Пушкарук А. А.**
МЕДИАЛЬНЫЙ ДОСТУП К ВОЗВРАТНОМУ ГОРТАННОМУ НЕРВУ И ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ НЕЙРОМОНИТОРИНГ45

Kantaria G. V., Sleptsov I. V., Feldsherov I. M., Gadaev Sh. Sh., Pushkaruk A. A. MEDIAL APPROACH TO THE RECURRENT LARYNGEAL NERVE AND INTRAOPERATIVE NEUROMONITORING.....	45
Кочетова А. А., Хилько С. С., Ильченко Ф. Н. ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ПРИ ВЫБОРЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФЕДЕМОЙ.....	54
Kochetova A. A., Khil'ko S. S., Ilchenko F. N. TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL FEATURES OF THE LOWER LIMB IN LYMPHEDEMA	54
Макаров И. В., Кудашев Д. С., Сефединова М. Ю., Козлов А. В. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА	61
Makarov I. V., Kudashev D. S., Sefediova M. Yu., Kozlov A. V. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC PERIPROSTHETIC JOINT INFECTION AFTER TOTAL KNEE ARTHROPLASTY	61
Шеренговская Ю. В., Горлова Н. А., Прохоров Д. В., Испирьян М. Б., Кузнецова М. Ю. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАГНИТНО-ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ И ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ ИСТОЧНИКА АДЖИ-СУ ПРИ ТЕРАПИИ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМЫ.....	76
Sherengovskaya Yu. V., Gorlova N. A., Prokhorov D. V., Ispiryan M. B., Kuznetsova M. Yu. THE EFFECTIVENESS OF MAGNETIC LASER THERAPY AND THERAPEUTIC FACTORS OF THE ADJI-SU SPRING IN THE TREATMENT OF TRUE ECZEMA	76

ЗАВИСИМОСТЬ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА ОТ ПАТОЛОГИИ МАТЕРИ

Балакчина А. И., Каладзе Н. Н., Лагунова Н. В., Трофимова И. А., Снеткова Н. 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: Балакчина Анна Игоревна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: anna.balakchina@mail.ru

For correspondence: Balakchina Anna Igorevna, PhD, Associate Professor of the Department of pediatrics with a course of pediatric infectious diseases, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: anna.balakchina@mail.ru

Information about authors:

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

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

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

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

Snetkova N. S., <http://orcid.org/000-0001-9857-5707>

РЕЗЮМЕ

На физическое развитие новорожденных детей влияет большое количество факторов, среди которых особенное внимание заслуживает здоровье их матерей. Цель исследования – изучить зависимость антропометрических параметров новорожденного от генитальной и экстрагенитальной патологии матери. Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации у 1300 доношенных новорожденных и 1300 матерей. Анализировалась генитальная и экстрагенитальная патология матерей и ее влияние на антропометрические показатели доношенных новорожденных детей. Результаты. Были определены масса, длина, окружность головы и окружность грудной клетки новорожденных в зависимости от гендерной принадлежности. Оценка антропометрических показателей проводилась в группах в зависимости от патологии матери в анамнезе. Генитальная и экстрагенитальная патология у матерей имела следующую структуру: заболевания ЛОР-органов и дыхательных путей были у 199 (10,2%) матерей, офтальмологические заболевания – у 272 (14,0%), пульмонологические – у 58 (3,0%), туберкулез – у 3 (0,2%), сердечно-сосудистые заболевания – у 193 (9,9%), гастроэнтерологические заболевания – у 127 (6,5%), вирусный гепатит – у 106 (5,4%), заболевания почек и мочевыводящих путей – у 179 (9,2%), эндокринологические заболевания – у 143 (7,4%), гинекологические заболевания – у 666 (34,2%). Также была проведена оценка антропометрических показателей новорожденных в группах в зависимости от возраста матери. Параметры физического развития мальчиков достоверно выше ($p < 0,01$), чем у девочек. Анализ влияния патологии матери в анамнезе на антропометрические характеристики новорожденных показал отсутствие достоверных зависимостей – достоверных различий массы тела, длины тела, окружности головы и грудной клетки в группах патологии матери по сравнению со средними значениями всей выборки не наблюдалось. Заключение. Полученные данные указывают на отсутствия статистически значимого влияния возраста и патологии матери в анамнезе на антропометрические показатели новорожденного ребенка.

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

DEPENDENCE OF ANTHROPOMETRIC INDICATORS OF A NEWBORN CHILD ON THE MOTHER'S PATHOLOGY

Balakchina A. I., Kaladze N. N., Lagunova N. V., Trofimova I. A., Snetkova N. S.

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

SUMMARY

The physical development of newborns is influenced by numerous factors, with maternal health being particularly important. The aim of this study was to examine the relationship between newborn anthropometric parameters and maternal genital and extragenital pathologies. Material and Methods. A retrospective analysis of medical records was conducted for 1,300 full-term newborns and 1,300 mothers. Maternal genital and extragenital pathologies and their impact on the anthropometric parameters of full-term newborns were analyzed. Results. The weight, length, head circumference, and chest circumference of newborns were determined by gender. Anthropometric parameters were assessed in groups based on the maternal history of pathology. Genital and extragenital pathology in mothers had the following structure: ENT and respiratory tract diseases were present in 199 (10.2%) mothers, ophthalmological diseases – in 272 (14.0%), pulmonary diseases – in 58 (3.0%), tuberculosis – in 3 (0.2%), cardiovascular diseases – in 193 (9.9%), gastrointestinal diseases – in 127 (6.5%), viral hepatitis – in 106 (5.4%), kidney and urinary tract diseases – in 179 (9.2%), endocrinological diseases – in 143 (7.4%), gynecological

diseases – in 666 (34.2%). Anthropometric parameters of newborns were also assessed in groups depending on the age of the mother. The physical development parameters of boys were significantly higher ($p < 0.01$) than those of girls. An analysis of the influence of maternal pathology history on the anthropometric characteristics of newborns revealed no significant correlations: no significant differences in body weight, body length, head circumference, or chest circumference were observed in the maternal pathology group compared to the average values for the entire sample. Conclusion. The obtained data indicate no statistically significant influence of age and maternal pathology history on the anthropometric parameters of newborns.

Key words: healthy full-term newborns, anthropometric parameters, body weight, body length, head circumference, chest circumference, maternal pathology

При оценке физического развития новорожденного ключевыми параметрами являются такие показатели ребенка как масса, длина, окружность головы и грудной клетки. На их формирование влияет большое количество факторов, среди которых особого внимания заслуживает здоровье и физическое развитие их матерей [1]. Так, были выявлены сильные связи между антропометрическими характеристиками новорожденных с массой и размерами таза матери [2; 3]. У женщин с большим количеством родов рождаются более крупные дети [4]. Течение беременности, акушерско-гинекологический анамнез и материальное состояние семьи также влияют на формирование физического развития детей [5-7]. Изучены масса и длина новорожденных в зависимости от возраста женщины, но достоверных зависимостей антропометрических параметров детей от возраста матери не выявлено [8]. Установлена зависимость антропометрических параметров доношенных новорожденных от массы матерей, которая имела линейный прямопропорциональный характер – с увеличением массы матерей увеличиваются антропометрические характеристики доношенных новорожденных [9]. Однако влияние патологии матерей на физическое развитие доношенных новорожденных еще изучено недостаточно, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: изучить зависимость антропометрических параметров новорожденного от генитальной и экстрагенитальной патологии матери.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом №1» при положительном заключении Комитета по этике ФГАОУ «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол №8 от 27 ноября 2025 года). Проведен ретроспективный анализ медицинской документации у 1300 доношенных новорожденных и 1300 матерей («Истории родов» (форма № 096/у), «История развития новорождённого» (форма № 097/у)) за 2017 год. Проведен анализ генитальной и экстрагенитальной патологии матерей и ее влия-

ние на массу, длину, окружность головы и грудной клетки новорожденных детей.

Критерии включения: здоровые доношенные новорожденные в сроке гестации от 37 недель 0 дней до 41 недели 6 дней включительно с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов. Матери, проживающие и зарегистрированные на территории Республики Крым.

Критерии исключения: врожденные пороки развития у новорожденных, недоношенные и перенесенные новорожденные. Матери, проживающие и зарегистрированные вне пределов Республики Крым.

Исследование антропометрических параметров доношенных новорожденных в зависимости от патологии матери предполагало распределение матерей по группам имеющейся патологии. Были сформированы следующие группы: «Заболевания ЛОР-органов и дыхательных путей», «Офтальмологические заболевания», «Пульмонологические заболевания», «Туберкулез», «Сердечно-сосудистые заболевания», «Гастроэнтерологические заболевания», «Гепатит», «Заболевания почек и мочевыводящих путей», «Эндокринные заболевания», «Гинекологические заболевания». В зависимости от возраста матери были сформированы группы «до 20 лет», «21-25», «26-30», «36-40», «старше 40».

При математической обработке статистических данных были использованы программы Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10. Анализ данных проведен методом вариационной статистики. Определены средняя арифметическая величина (M), среднее квадратическое отклонение (δ). Достоверность различия признаков оценивалась по t -критерию Стьюдента.

Сравнивали массу, длину, окружность груди и грудной клетки мальчиков с антропометрическими характеристиками девочек в группах распределения патологии матерей, а также массу, длину, окружность головы и грудной клетки мальчиков и девочек в группах генитальной и экстрагенитальной патологии матери со средними значениями всей выборки ($3523,62 \pm 426,86$ г. соответственно для мальчиков и $3368,73 \pm 419,99$ г. для девочек).

В группах возраста матерей сравнивались антропометрические параметры группы «до 20 лет» с соответствующими антропометрическими параметрами ребенка соответствующего пола групп «21-25», «26-30», «36-40», «старше 40», затем группы «21-25» с оставшимися группами и т.д., пока сравнения не будут проведены между всеми группами. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании были проанализированы антропометрические показатели 1300 доношенных новорожденных: мальчиков – 640 (49,23%), девочек – 660 (50,77%). Новорожденные дети были здоровы, с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов на 1 и 5-й минуте. При вычислении относительных величин за 100% принимается общий объем выборки – 1300 новорожденных детей и 1300 их матерей.

Возраст матерей был различным. До 20 лет было 51 (3,9%) матери, в возрасте 21-25 лет – 303 (23,3%), 26-30 лет – 464 (35,7%), 31-35 лет – 339 (26,1%), 36-40 лет – 130 (10,0%), старше 40 лет – 13 (1,0%) матерей.

Генитальная и экстрагенитальная патология у матерей имела следующую структуру: заболевания ЛОР-органов и дыхательных путей были у 199 (10,2%) матерей, офтальмологические заболевания – у 272 (14,0%), пульмонологические – у 58 (3,0%), туберкулез – у 3 (0,2%), сердечно-сосудистые заболевания – у 193 (9,9%), гастроэнтерологические заболевания – у 127 (6,5%), вирусный гепатит – у 106 (5,4%), заболевания почек и мочевыводящих путей – у 179 (9,2%), эндокринологические заболевания – у 143 (7,4%), гинекологические заболевания – у 666 (34,2%).

При вычислении относительных величин генитальной и экстрагенитальной патологии у матерей за 100% принимается общее количество заболеваний – 1946. Далее в каждой группе за 100% принимается общее количество заболеваний в данной группе.

Заболевания ЛОР-органов и дыхательных путей у матерей имели следующую структуру: ангины встречались у 26 (12,6%) женщин, хроническая нейросенсорная тугоухость – у 6 (2,9%), искривление носовой перегородки у 6 (2,9%), острая патология верхних дыхательных путей (острый ринит, гайморит, ларингит, ларинготрахеит, назофарингит, отит, риносинусит, ринофарингит, синусит, трахеит, тонзиллит, фарингит, фаринготрахеит) встречалась у 59 (28,7%), хроническая патология верхних дыхательных путей (хронический ринит, гайморит, назофарингит, отит, риносинусит, ринофарингит, тонзиллит, фарингит) – у 109 (52,9%).

Офтальмологические заболевания у матерей имели следующую структуру: амблиопия встречалась у 11 (3,7%) матерей, астигматизм – у 38 (12,8%), гиперметропия (дальнозоркость) – у 5 (1,7%), миопия высокой степени – у 18 (6,0%), миопия средней степени – у 46 (15,4%), миопия слабой степени встречалась у 154 (51,7%), другие офтальмологические заболевания (ангиопатия сетчатки, деструкция стекловидного тела обоих глаз, нейропатия зрительного нерва, оперированная миопия высокой степени, оперированное косоглазие, периферическая дистрофия сетчатки, птоз левого глаза, расходящееся косоглазие, содружественное аккомодационное сходящееся косоглазие, субатрофия дисков зрительного нерва обоих глаз, травма левого глаза, хориоретинит, экзофтальм) – у 26 (8,7%).

Пульмонологические заболевания у матерей имеют следующую структуру: бронхиальная астма встречалась у 5 (8,2%) матерей, пневмония – у 43 (70,5%), хронический бронхит у 10 (16,4%), другие пульмонологические заболевания (киста правого легкого – резекция правого легкого, спонтанный пневмоторакс справа, острый обструктивный бронхит) встречались у 3 (4,9%).

У 3 женщин было зафиксировано заболевание туберкулезом.

Сердечно-сосудистые заболевания у матерей имеют следующую структуру: варикозное расширение вен встречалось у 105 (41,5%) матерей, ВАРС: дополнительная хорда левого и правого желудочка (ДХ ЛЖ и ПЖ) – у 12 (4,7%), ВСД у 80 (31,6%), пороки сердца (недостаточность аортального, митрального, трикуспидального клапана, пролапс митрального клапана, стеноз аортального клапана, стеноз клапана легочной артерии) встречался у 23 (9,1%), другие сердечно-сосудистые заболевания (анемия, гипертоническая болезнь, кардиомиопатия, пароксизмальная тахикардия, синусовая тахикардия, суправентрикулярная экстрасистолия, темангиоэктазия, тромбоцитопеническая пурпура, тромбофлебит вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность, цефалгии) – у 33 (13,1%).

Гастроэнтерологические заболевания у матерей имеют следующую структуру: дискенезия желчевыводящих путей (ДЖВП) встречалась у 35 (24,5%) матерей, гастрит острый и хронический – у 51 (35,6%), другие гастроэнтерологические заболевания – гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, гастродуоденит острый и хронический, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, долихосигма, желчекаменная болезнь, неалкогольный стеатогепатит, НЯК, острая кишечная непроходимость, острый дуоденит, синдром раздраженного кишечника, холестатический гепатоз, холецистит острый и хронический, хронический

дуоденит, хронический колит, хронический панкреатит, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречались у 57 (39,9%).

Заболевание гепатитом у матерей имеют следующую структуру: гепатит А перенесла 91 (85,1%) женщина, гепатит В – 6 (5,6%), гепатит С – 10 (9,3%).

Заболевания почек и мочевыводящих путей у матерей имеют следующую структуру: гидронефроз встречался в анамнезе у 8 (3,7%) матерей, мочекаменная болезнь – у 19 (8,8%), нефроптоз у 11 (5,1%), пиелонефрит острый встречался у 44 (20,3%), пиелонефрит хронический – у 78 (35,9%), цистит острый у 24 (11,0%), цистит хронический у 15 (6,9%), другие заболевания почек и мочевыводящих путей (аномалия развития мочеполювой системы, инфекция мочевыводящих путей, киста почки, микролитиаз, микронефролитиаз, мочекишечный диатез, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, стриктура правого мочеточника, хроническая почечная недостаточность, хронический гломерулонефрит) – у 18 (8,3%) женщин.

Эндокринологические заболевания у матерей имеют следующую структуру: аутоиммунный тиреоидит встречался в анамнезе у 16 (9,2%) матерей, гипотиреоз у 24 (13,9%), диффузный эутиреоидный зоб встречался у 32 (18,5%), ожирение – у 81 (46,8%), узловый эутиреоидный зоб у 10 (5,8%), другие эндокринологические заболевания (гиперпролактинемия, диффузный зоб, диффузный токсический зоб, многоузловый эутиреоидный зоб, микроаденома гипофиза (пролактинома), смешанный зоб, хронический тиреоидит, тиреотоксикоз субклинический) у 10 (5,8%).

Гинекологические заболевания у матерей имеют следующую структуру: апоплексия яичника

встречалась в анамнезе у 14 (1,6%) матерей, бесплодие первичное – у 18 (2,1%), бесплодие вторичное у 10 (1,1%), двурогая матка встречалась у 8 (0,9%), кисты половых органов (в том числе: киста яичника – 74 (91%)) встречались в анамнезе у 81 (9,3%), кольпит – у 12 (1,4%), миома матки у 64 (7,4%), нарушение оварияльно-менструального цикла (НОМЦ) – у 11 (1,3%), острый аднексит – у 19 (2,2%), поликистоз яичников у 26 (3,0%), полип матки – у 28 (3,2%), рубцовая деформация шейки матки встречалась у 11 (1,3%), уреоплазмоз – у 17 (2,0%), хронический аднексит у 11 (1,3%), хронический кольпит – у 9 (1,0%), эндометриоз – у 15 (1,7%), эрозия шейки матки встречалась у 450 (52,0%), другие гинекологические заболевания (абсцесс бартолиновой железы, абсцесс левой молочной железы, аменорея, бартолитит, вирус папилломы человека, вульвит, гнойный мастит правой молочной железы, дисплазия шейки матки, дрожжевой вагинит, кандидоз, мастопатия, маточное кровотечение, микоплазмоз, перекрут кисты, трихомониаз, фиброаденома молочной железы, фиброма правого яичника, фибромиома матки, хламидиоз, хронический бартолитит слева, хронический вагинит, хронический цервицит, хронический эндометрит, эктопия шейки матки, эндометриома правого яичника) у 62 (7,2%).

Аллергические проявления встречались у 147 (10,7%) матерей.

Аллергическая патология у матерей имеют следующую структуру: аллергия лекарственная встречалась у 144 (68,6%) матерей, аллергия пищевая – у 22 (10,5%), аллергия на цветение – у 12 (5,7%), аллергия бытовая (пыль, пыльца, шерсть, химические вещества) была у 32 (15,2%).

Антропометрические показатели новорожденных ($M \pm \sigma$) в зависимости от гендерной принадлежности приведены в таблице 1.

Таблица 1. Антропометрические показатели новорожденных ($M \pm \sigma$).
Table 1. Anthropometric indicators of newborns ($M \pm \sigma$).

Переменная	Пол	N	Антропометрические показатели новорожденного ($M \pm \sigma$)			
			Масса тела, г	Длина тела, см	Окружность головы, см	Окружность грудной клетки, см
$M \pm \sigma$	м	640	3523,62 ± 426,86	51,54 ± 1,82	35,35 ± 1,21***	34,49 ± 1,55***
	ж	660	3368,73 ± 417,99***	50,85 ± 1,80***	34,72 ± 1,22	33,98 ± 1,55

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

Оценка антропометрических показателей новорожденных проводилась в группах в зависимости от патологии матери в анамнезе, с фиксацией пола новорожденного и срока гестации, с указанием среднего значения и среднеквадратичной ошибки (Таблица 2).

Результаты исследований были неравномерно распределены по выбранным группам. Исследование показало, что наиболее многочисленная группа – это «Гинекологические заболевания»: 316 мальчиков и 312 девочек. Значительное количество ДН наблюдалось в группе «Офтальмо-

Таблица 2. Зависимость антропометрических показателей новорожденных от патологии матери в анамнезе.**Table 2. The dependence of anthropometric indicators of newborns on the pathology of the mother in the anamnesis.**

Генитальная и экстрагенитальная патология матери	Пол	N	Антропометрические показатели новорожденного (M±σ)				Срок гестации, недель (M±σ)
			Масса тела, г	Длина тела, см	Окружность головы, см	Окружность грудной клетки, см	
Заболевания ЛОР-органов и дыхательных путей	м	75	3547,71±424,77	51,61±1,72	35,37±1,21	34,56±1,77	39,31±0,94
	ж	83	3383,49±378,88**	51,04±1,53*	34,69±1,08**	34,07±1,42*	39,42±0,84
Офтальмологические заболевания	м	131	3485,98±418,10	51,44±1,87	35,31±1,32	34,33±1,74	39,23±1,03
	ж	120	3455,92±379,77	51,14±1,65	34,92±1,12**	34,34±1,43	39,49±0,99
Пulьмонологические заболевания	м	22	3446,82±349,48	51,77±1,27	35,27±1,24	34,36±1,36	39,18±0,91
	ж	32	3357,19±408,92**	50,72±1,87**	34,69±1,38**	34,16±1,71	39,50±1,19
Туберкулез	м	1	4080,00	55,00	37,00	35,00	40,00
	ж	2	3525,00±219,20	51,50±0,71	36,00±1,41	34,50±0,71	40,50±0,71
Сердечно-сосудистые заболевания	м	90	3558,56±482,50	51,73±1,97	35,46±1,22	34,63±1,63	39,30±1,10
	ж	91	3389,56±394,17**	51,10±1,72*	34,73±1,27**	34,09±1,40*	39,29±1,03
Гастроэнтерологические заболевания	м	53	3479,25±421,02	51,26±2,13	35,19±1,08	34,28±1,54	39,34±1,18
	ж	52	3396,92±380,39*	51,00±1,79	34,65±1,08**	34,06±1,33	39,54±1,07
Гепатит	м	47	3575,96±386,45	51,64±1,67	35,57±1,10	34,74±1,34	39,55±1,04
	ж	53	3372,23±426,32**	50,94±1,77**	34,89±1,40**	34,17±1,66*	39,30±1,10
Заболевания почек и мочевыводящих путей	м	88	3621,02±432,88	51,70±1,66	35,52±1,23	34,73±1,65	39,52±1,03
	ж	79	3383,42±473,28**	50,72±1,87**	34,59±1,35**	34,06±1,82*	39,43±1,03
Эндокринные заболевания	м	77	3706,96±459,75	52,21±1,96	35,77±1,31	35,08±1,54	39,42±1,08
	ж	58	3457,76±451,02**	50,98±1,91**	35,03±1,08**	34,31±1,49**	39,45±1,05
Гинекологические заболевания	м	316	3533,08±428,29	51,61±1,82	35,39±1,18	34,53±1,56	39,27±1,08
	ж	312	3386,73±417,54**	50,84±1,77**	34,79±1,17**	34,04±1,47*	39,40±1,04

Примечания: вероятность различий по t-критерию Стьюдента между группой детей мужского и женского пола, * - p<0,05; ** - p<0,01

логические заболевания» – 131 мальчик и 120 девочек.

Результаты оценки зависимости срока гестации от патологии матери не показали достоверных различий по заболеваниям матери (Таблица 2).

Также была проведена оценка антропометрических показателей новорожденных в группах в зависимости от возраста матери, с фиксацией пола новорожденного и срока гестации, с указанием среднего значения и среднеквадратичной ошибки (Таблица 3).

Таблица 3. Зависимость антропометрических показателей новорожденных от возраста матери.
Table 3. The dependence of anthropometric indicators of newborns on the age of the mother.

Возраст женщины, лет	Пол	N	Антропометрические показатели новорожденного (M±σ)				Срок гестации, недель (M±σ)
			Масса тела, гр	Длина тела, см	Окружность головы, см	Окружность грудной клетки, см	
До 20 лет	м	26	3516,92± 376,61	51,35± 1,70	35,08± 1,20	34,38± 1,47	39,62± 0,94
	д	25	3300,40± 372,32**	50,64± 1,98**	34,84± 1,25	33,72± 1,49**	39,28± 0,94
21-25	м	150	3443,4± 426,86	51,09± 1,91	35,08± 1,24	34,21± 1,51	39,38± 1,04
	д	153	3298,11± 406,33**	50,62± 1,85**	34,49± 1,30**	33,68± 1,52**	39,49± 1,05
26-30	м	223	3540,02± 407,36	51,69± 1,65	35,42± 1,17	34,50± 1,54	39,42± 1,05
	д	241	3399,52± 422,70**	50,99± 1,83**	34,72± 1,13**	34,08± 1,58**	39,49± 1,01
31-35	м	166	3568,11± 449,82	51,67± 1,91	35,51± 1,26	34,67± 1,63	39,28± 1,05
	д	173	3373,47± 415,46**	50,80± 1,69**	34,84± 1,27**	34,07± 1,52**	39,31± 1,10
36-40	м	68	3556,59± 443,13	51,76± 1,89	35,44± 1,14	34,74± 1,44	39,18± 1,21
	д	62	3432,10± 437,17**	51,03± 1,83**	34,95± 1,17**	34,16± 1,55**	39,06± 0,96
Старше 40 лет	м	7	3370,00± 356,74	51,43± 1,90	35,29± 0,76	33,86± 1,86	39,00± 1,15
	д	6	3426,67± 469,92	51,33± 1,75	34,33± 1,03**	34,67± 1,51**	39,00± 1,10

Примечания: вероятность различий по t-критерию Стьюдента между группой детей мужского и женского пола, ** - $p < 0,01$

Результаты исследований были неравномерно распределены по выбранным группам. Исследование показало, что наибольшее количество новорожденных наблюдалось в группе «26-30» – 223 мальчика и 241 девочка. Значительное количество новорожденных было в соседних группах: в группе «21-25» – 150 мальчиков и 153 девочки, в группе «31-35» – 166 мальчиков и 173 девочки. Можно сделать вывод, что большинство матерей (85,1%) рожали в возрасте 21-35 лет. Отмечено смещение возраста родов в сторону увеличения, что соот-

носится с результатами оценки динамики увеличения возраста матерей последних десятилетий.

Результаты оценки зависимости срока гестации от возраста матери не показали достоверных различий по возрасту матери (Таблица 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ влияния патологии матери в анамнезе на массу доношенных новорожденных показал отсутствие достоверных зависимостей – достоверных различий массы тела новорожденных в

группах патологии матери по сравнению со средними значениями всей выборки не наблюдалось. Во всех группах распределения патологии матери в анамнезе, кроме группы «Офтальмологические заболевания», установлены достоверные различия между мальчиками и девочками.

При изучении влияния патологии матери в анамнезе на длину тела детей выявлено отсутствие достоверных зависимостей – достоверных различий длины тела новорожденных в группах патологии матери по сравнению со средними значениями всей выборки не наблюдалось. Во всех группах распределения патологии матери в анамнезе, кроме групп «Офтальмологические» и «Гастроэнтерологические» заболевания, установлены достоверные различия между мальчиками и девочками.

Оценка влияния патологии матери в анамнезе на окружность головы новорожденных показала отсутствие достоверных зависимостей – достоверных различий окружности головы детей в группах патологии матери по сравнению со средними значениями всей выборки не наблюдалось. Во всех группах распределения патологии матери в анамнезе, установлены достоверные различия между мальчиками и девочками.

Анализируя влияния патологии матери в анамнезе на окружность грудной клетки детей выявлено отсутствие достоверных зависимостей – достоверных различий окружности грудной клетки детей в группах патологии матери по сравнению со средними значениями всей выборки не наблюдалось. Во всех группах распределения патологии матери в анамнезе, кроме групп «Офтальмологические», «Пульмонологические» и «Гастроэнтерологические» заболевания, установлены достоверные различия между мальчиками и девочками.

Влияние возраста матери на антропометрические характеристики новорожденных детей указывало на отсутствие достоверных зависимостей. Во всех группах распределения возраста матери, кроме группы старше 40 лет, отмечены достоверные различия между мальчиками и девочками.

Антропометрические характеристики новорожденных детей зависят от морфофункциональных параметров их матерей [1]. Однако в нашем исследовании был зафиксирован отрицательный результат – достоверных зависимостей влияния патологии матери в анамнезе на массу, длину, окружность головы и грудной клетки доношенных новорожденных, выявлено не было. Здесь необходимо обратить внимание на то, что все матери, медицинская документация которых была изучена, стояли на учете в женской консультации и были обследованы. Генитальная и экстрагенитальная патология у матерей в анамнезе была пролечена. Учитывая полученные результаты можно

с уверенностью заключить, что благодаря своевременной диагностике и лечению генитальной и экстрагенитальной патологии, влияние этой патологии на соматометрические характеристики ребенка нивелируется. Таким образом в нашем исследовании научно доказана значимость лечения хронических заболеваний на этапе планирования беременности. Также нельзя говорить о взаимосвязи патологии матери в анамнезе и гестационном возрасте ребенка – достоверных различий не зафиксировано. Установлены достоверные различия между антропометрическими параметрами мальчиков и девочек во всех группах распределения имеющейся патологии, что согласуется с результатами проведенных ранее исследований [9-11]. Необходимо учесть, что результаты могут быть искажены из-за того, что роженицы могли предоставить не полную информацию о своих заболеваниях в прошлом. Несмотря на значимость полученных данных, необходимо провести более широкомасштабные исследования для изучения влияния на новорожденных не только их матерей, но и отцов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании были определены антропометрические параметры физического развития (масса тела, длина тела, окружность головы и грудной клетки) доношенных новорожденных в зависимости от патологии матери в анамнезе. Антропометрические параметры доношенных новорожденных мальчиков достоверно выше антропометрических характеристик девочек. Анализ влияния патологии матери в анамнезе на антропометрические параметры доношенных новорожденных показал отсутствие достоверных зависимостей. Возраст матери также не имеет статистически значимого влияния на антропометрические параметры физического развития новорожденных детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Оводкова О. Н., Ипполитова Л. И., Чистотина Т. Г., Початков В. А. Опыт прогнозирования основных антропометрических показателей у детей при рождении. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(2):288-292.
2. Крикун Е. Н., Зависимость показателей физического развития новорожденных детей от основных морфофункциональных характеристик их матерей. Здоровье для всех. 2011;(2):28-34.
3. Крикун Е. Н. Корреляционные связи между морфофункциональными показателями матерей

и их новорожденных. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2009;8(12):58-67.

4. Оводкова О. Н., Ипполитова Л. И. Физическое развитие новорожденных Воронежской области за последние 25 лет. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010;6(4):811-814.

5. Елизарова Т. В., Зрячкин Н. И. Медико-социальные факторы, определяющие физическое развитие детей грудного и раннего возраста. Российский педиатрический журнал. 2012;(2):26-29.

6. Зрячкин Н. И. Влияние медико-социальных факторов на физическое развитие детей грудного и раннего возраста. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013;4(1):89-94.

7. Зрячкин Н. И., Елизарова Т. В. Медико-социальные факторы, влияющие на физическое развитие детей раннего возраста. Вестник ВолгГМУ. 2013;(2):86-89.

8. Балакчина А. И., Каладзе Н. Н., Лагунова Н. В. Региональные особенности возраста матерей и антропометрических характеристик новорожденных детей Республики Крым. Мать и Дитя в Кузбассе. 2022;(3):86-92. doi:10.24412/26867338202238692.

9. Балакчина А. И., Каладзе Н. Н., Беглицэ Д. А., Лагунова Н. В., Трофимова И. А. Взаимосвязь антропометрических показателей новорожденного ребенка с массой тела матери. Таврический медико-биологический вестник. 2024;27(1):5-14. doi:10.29039/2070-8092-2024-27-1-5-14.

10. Балакчина А. И., Каладзе Н. Н. Гендерные и региональные особенности физического развития доношенных новорожденных Республики Крым. Таврический медико-биологический вестник. 2022;25(3):19-26. doi:10.29039/2070-8092-2022-25-3-21-28.

11. Балакчина А. И., Каладзе Н. Н. Сравнительный анализ окружности головы и грудной клетки доношенных новорожденных Республики Крым и некоторых других регионов Российской Федерации. Таврический медико-биологический вестник. 2023;26(1):5-11. doi:10.29039/2070-8092-2023-26-1-5-11.

REFERENCES

1. Ovodkova O. N., Ippolitova L. I., Chistotinova T. G., Pochatkov V. A. Experience in predicting the main anthropometric indicators in children at birth.

Saratov Scientific Medical Journal. 2012;8(2):288-292.

2. Krikun E. N., Dependence of physical development indicators of newborns on the main morphofunctional characteristics of their mothers. Health for All. 2011;(2):28-34.

3. Krikun E. N. Correlation links between morphofunctional indicators of mothers and their newborns. Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2009;8(12):58-67.

4. Ovodkova O. N., Ippolitova L. I. Physical development of newborns in the Voronezh region over the past 25 years. Saratov Scientific Medical Journal. 2010;6(4):811-814.

5. Elizarova T. V., Zryachkin N. I. Medical and social factors determining the physical development of infants and young children. Russian Pediatric Journal. 2012;(2):26-29.

6. Zryachkin N. I. The influence of medical and social factors on the physical development of infants and young children. International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2013;4(1):89-94.

7. Zryachkin N. I., Elizarova T. V. Medical and social factors influencing the physical development of young children. Bulletin of Vol-GMU. 2013;(2):86-89.

8. Balakchina A. I., Kaladze N. N., Lagunova N. V. Regional features of the age of mothers and anthropometric characteristics of newborn children in the Republic of Crimea. Mother and Child in Kuzbass. 2022;(3):86-92. doi:10.24412/26867338202238692.

9. Balakchina A. I., Kaladze N. N., Beglitse D. A., Lagunova N. V., Trofimova I. A. Relationship between anthropometric indicators of a newborn child and maternal body weight. Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik. 2024;27(1):5-14. doi:10.29039/2070-8092-2024-27-1-5-14.

10. Balakchina A. I., Kaladze N. N. Gender and regional features of physical development of full-term newborns in the Republic of Crimea. Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik. 2022;25(3):19-26. doi:10.29039/2070-8092-2022-25-3-21-28.

11. Balakchina A. I., Kaladze N. N. Comparative analysis of head and chest circumference of full-term newborns in the Republic of Crimea and some other regions of the Russian Federation. Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik. 2023;26(1):5-11. doi:10.29039/2070-8092-2023-26-1-5-11.

ВЗАИМОСВЯЗЬ КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ С БИОМАРКЕРАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Власова В. П., Сескина А. А., Мышкина Н. А.

Кафедра госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева». 430005, ул. Большевикская, 68, Саранск, Россия

Для корреспонденции: Власова Валентина Павловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва, e-mail: vvp1991@yandex.ru

For correspondence: Valentina Pavlovna Vlasova, MD, Professor of Chair for Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University, e-mail: vvp1991@yandex.ru

Information about authors:

Vlasova V. P., <https://orcid.org/0000-0001-8083-3165>

Seskina A. A., <https://orcid.org/0000-0001-5465-1480>

Myshkina N. A., <https://orcid.org/0000-0003-4622-9444>

РЕЗЮМЕ

Изучено влияние метаболических нарушений (МН) на течение осложненной артериальной гипертензии (АГ). Цель исследования – оценить взаимосвязь кардиоренальных нарушений (КРН) с биомаркерами кардиоваскулярного риска у пациентов с АГ и в сочетании с метаболическим синдромом (МС). Материал и методы. Обследованы 114 пациентов с АГ и 108 – с АГ в сочетании с МС в соответствии с протоколами лечения. Дополнительно исследованы методом иммунотурбидиметрии высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), цистатин С, липопротеин (а) (ЛП (а)). Результаты. Маркеры хронической болезни почек (ХБП) – креатинин на 24,7 % ($p = 0,0001$), цистатин С – на 43,2 % ($p = 0,0001$), альбуминурия – на 90 % ($p = 0,0001$) выше, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже у пациентов с АГ в сочетании с МН. Расчет СКФ на основе цистатина С выявил более глубокую дисфункцию почек и тяжелую стадию ХБП, особенно у пациентов с МН. КРН сопряжены с повышением вч-СРБ ($p < 0,05$), ЛП (а) ($p < 0,05$) и холестерина не-липопротеидов высокой плотности ($p < 0,05$) у пациентов с АГ независимо от наличия МН. Обсуждение. Наличие МН при АГ повышает риск развития КРН; при абдоминальном и морбидном ожирении – неотъемлемых компонентах МС – более точным маркером ХБП является расчет СКФ по цистатину С. Взаимосвязь повышенных значений ЛП (а) и вч-СРБ следует расценивать как предиктор КРН. Заключение. Тяжесть ХБП у пациентов с АГ связана с сопутствующей коморбидностью с МС. Маркеры КРН – повышенная концентрация вч-СРБ, ЛП (а) и атерогенных липидов способствует усилению кардиоваскулярного риска, что определяет направление терапии и вторичной профилактики осложнений у пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, кардиоваскулярный риск, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цистатин С, кардиоренальные нарушения, высокочувствительный СРБ, липопротеин (а), дислипидемия.

CORRELATION OF CARDIORENAL DISORDERS WITH CARDIOVASCULAR RISK BIOMARKERS IN ARTERIAL HYPERTENSION AND IN COMBINATION WITH METABOLIC SYNDROME

Vlasova V. P., Seskina A. A., Myshkina N. A.

Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia

SUMMARY

The effect of metabolic disorders (MD) on the course of complicated arterial hypertension (AH) has been studied. The aim of the study. To evaluate the relationship of cardiorenal disorders (CRD) with biomarkers of cardiovascular risk in patients with AH and in combination with metabolic syndrome (MS). Material and methods. 114 patients with hypertension and 108 with hypertension in combination with metabolic syndrome were examined, according to the treatment protocols. In addition, high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), cystatin C, and lipoprotein (a) (Lp (a)) were examined using immunoturbidimetry. Results. Markers of chronic kidney disease (CKD) – creatinine by 24.7 % ($p = 0.0001$), cystatin C – by 43.2 % ($p = 0.0001$), albuminuria – by 90 % ($p = 0.0001$) higher, glomerular filtration rate (GFR) is lower in patients with AH in combination with MD. Cystatin C-based GFR calculation reveals deeper renal dysfunction and severe CKD stage, especially in patients with MD. CRD is associated with increased high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ($p < 0.05$), lipoprotein (a) (Lp (a)) ($p < 0.05$), and non-high-density lipoprotein cholesterol ($p < 0.05$) in patients with AH, regardless of the presence of MD. Discussion. The presence of MD in patients with AH increases the risk of developing CKD; in patients with abdominal and morbid obesity, the calculation of GFR based on cystatin C is a more accurate marker of CKD. The relationship between elevated levels of Lp (a) and high-sensitivity C-reactive protein can be

considered a predictor of CKD. Conclusion. The severity of CKD in patients with AH is associated with concomitant comorbidity with MS. Markers of CKD – increased concentration of hs-CRP, Lp (a) and atherogenic lipids contributes to the increase of cardiovascular risk, which determines the direction of therapy and secondary prevention of complications in patients with AH.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, cardiovascular risk, chronic heart failure, chronic kidney disease, cystatin C, cardiorenal disorders, high-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein (a), and dyslipidemia.

Ухудшение функции почек является основным механизмом развития сердечной недостаточности [1; 2] и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при артериальной гипертензии (АГ) [3]. Развитие хронической болезни почек (ХБП) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при одновременной выраженной дефицитарности сердечной и почечной систем вызывают кардиоренальные нарушения (КРН) и увеличение летальности [4]. Возраст, пол, наследственность и изменяемые факторы сердечно-сосудистого риска – уровень артериального давления (АД), повышение концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и липопротеина (а) (ЛП (а)), ремоделирование сердечной мышцы, альбуминурия (АУ) являются важными прогностическими факторами АГ и ХБП [5-7]. Биомаркер цистатин С наряду с креатинином не только определяет уровень функционирования нефронов, но и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирования ХБП [8]. Фактическим маркером АГ является гипертония, но и высокое нормальное АД также повышает риск развития кардиоваскулярной патологии, гломерулосклероза и ХБП, особенно при скрытой гипертензии у пациентов с метаболическими нарушениями (МН) [9]. Инсулинорезистентность и относительная олигонефрония, связанная с ожирением пациентов с метаболическим синдромом (МС) обуславливает высокий риск кардиоваскулярных осложнений, а в сочетании с АГ и ХСН инициирует КРН [10]. Цель исследования – оценить взаимосвязь КРН с биомаркерами кардиоваскулярного риска у пациентов с АГ и в сочетании с МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выборочным методом обследованы 222 пациента с АГ от 25 до 69 лет ГБУЗ РМ «РКБ № 5» г. Саранска в период с 2019 по 2024 гг. с жалобами на ухудшение состояния, неконтролируемую гипертонию, одышку, головную и сердечную боль, пастозность и отеки нижних конечностей. В первой группе (n = 114) наблюдали пациентов с АГ, во второй (n = 108) – пациентов с АГ в сочетании с МС, диагностированным по критериям NCEP ATP III: абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ≥ 94 см, ≥ 80 см у женщин); общее ожирение (индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по

формуле Кетле), дислипидемия (ДЛП) (величина триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,03$ ммоль/л для мужчин, $< 1,29$ ммоль/л для женщин, показатели ХС ЛПНП выше 3 ммоль/л) или лечение ДЛП; нарушение толерантности к глюкозе / нарушение глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л; наличие АГ [11]. За АГ принимали среднее значение трехкратного измерения систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. в покое.

В качестве контроля обследованы 58 добровольцев от 27 до 63 лет с низким сердечно-сосудистым риском и отсутствием обострения хронических заболеваний.

Из исследования исключены пациенты с: АГ до 18 лет, злокачественной и симптоматической гипертензией; острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС), стенокардией напряжения III-IV ФК; тяжелыми нарушениями ритма; ХСН II Б и III стадий III-IV ФК; сахарным диабетом 1 типа, аутоиммунными и злокачественными заболеваниями; первичными заболеваниями почек; хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации; значениями С-реактивного белка (СРБ) выше референсных.

Физикальные, лабораторные и инструментальные исследования выполнены на базе ГБУЗ РМ «РКБ № 5» г. Саранска стандартными методами. Клинический анализ крови (гемоглобин, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула; скорость оседания эритроцитов), биохимические показатели крови (глюкоза, креатинин, мочевины, СРБ, фибриноген, протромбиновый индекс, мочевины, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин), тест толерантности к глюкозе, липидограмма. Уровень суточной АУ, вч-СРБ, цистатин С, ЛП (а) определены методом иммунотурбидиметрии. СКФ на основе креатинина крови рассчитана по формуле CKD EPI, 2009 г., модификация 2011 г; по уровню цистатина С – по формуле CKD-EPI Cystatin C Equation 2021 через онлайн калькулятор на сайте https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator [8]. Электрокардиограмма проведена в 12 стандартных отведениях на аппарате «Миокард 12.335»; эхокардиоскопия (ЭХО-КС) выполнена по стандартной методике на аппарате Esaote MyLab Class

С (Италия) с проведением необходимых измерений структурно-функциональных параметров миокарда, фракции выброса (ФВ) (по Симпсону), типов ремоделирования (типы гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМ ЛЖ)) и диастолической дисфункции ЛЖ (ДД ЛЖ).

Статистический анализ проведен в программе Statistica 10 Rus: оценка различий проведена с помощью критерия χ^2 Пирсона и U-критерия Манна-Уитни, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. С целью определения тесноты и направления взаимосвязи между переменными величинами проведен расчет отношения шансов (ОШ) и корреляционный анализ Спирмена.

Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики и конфиденциальности, у участников было получено письменное информированное согласие. Заключение Локального этического комитета при медицинском институте ФГБУ ВПО «МГУ имени Н.П. Огарева» протокол № 71 от 29.01.2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основным отличием пациентов является наличие абдоминального и общего ожирения (ИМТ = $33,4 \pm 5,1$ кг/м²) у пациентов с АГ, сочетанной с МС ($p = 0,0001$). По возрасту пациенты не имеют различий ($p = 0,556$): 22,1 %-24,1 % молодого, 38,5 %-40 % – среднего, 39,4 %-36,1 % – пожи-

лого возраста; женщин ($n = 121$) на 19,8 % больше мужчин ($n = 101$). По уровню и стадиям гипертензии пациенты сопоставимы: АГ I стадии имеют 10,4 % / 15,2 %, II стадию – 24,4 % / 27,6 %, III стадию – 65,2 % / 57,1 % пациентов с АГ и АГ, сочетанной с МС, соответственно. Пациенты обеих групп имели сочетанную кардиоваскулярную патологию: ИБС, стенокардию напряжения I-II ФК, ХСН I-II А стадий, ХБП, не тяжелые наджелудочковые нарушения ритма, атеросклеротические поражения сосудов, анемию хронических заболеваний легкой степени.

По данным ЭХО-КС у пациентов с АГ в сочетании с МС чаще диагностируются прогностически неблагоприятные структурно-функциональные изменения миокарда относительно пациентов с АГ без МН: в 2,3 раза – концентрическая ГМ ЛЖ; в 2 раза – ДД ЛЖ II типа (псевдонормальный тип); на 13,4 % – ХСНнФВ (ХСН с низкой ФВ).

ХБП диагностирована по длительности гипертензии, АУ более 90 дней и снижению СКФ [8]. АУ выявлена у 77 (67,5 %) пациентов с АГ и у 76 (70,2 %) – с АГ в сочетании с МС ($p = 0,0001$) по уровню выделенного альбумина с мочой в течение 24 часов двукратно с интервалом 7-10 дней. Биомаркеры ХБП у пациентов с МН имеют достоверно высокие концентрации, по АУ превышают средние значения пациентов с АГ без МН вдвое ($p = 0,0001$) (таблица 1).

Таблица 1. Маркеры хронической болезни почек
Table 1. Markers of Chronic Kidney Disease

Показатель	АГ, n = 114	АГ+ МС, n = 108	p
Альбуминурия, (М $\pm$ SD), (М $\pm$ SD), мг / 24 ч	60,2 $\pm$ 13,8	114,7 $\pm$ 12,1	0,0001
Креатинин, (М $\pm$ SD), мкмоль / л	85,7 $\pm$ 11,9	106,1 $\pm$ 15,3	0,0002
Цистатин С, (М $\pm$ SD), мг/л	1,39 $\pm$ 0,1	1,99 $\pm$ 0,2	0,0001
рСКФ, мл/мин / 1,73 м ²	92,9 $\pm$ 5,3	79,2 $\pm$ 4,5	0,0001

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, МС – метаболический синдром, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, АН – arterial hypertension, MS – metabolic syndrome, eGFR – is the estimated glomerular filtration rate.

Средние расчетные значения СКФ по креатинину (формула CKD EPI, 2009 г.) у пациентов с АГ на 16,6 % выше показателей пациентов с АГ в сочетании с МС ($p = 0,0001$). Наличие АУ (114,7 $\pm$ 12,1 мг / 24 ч) в сочетании с умеренным снижением рСКФ (79,2 $\pm$ 4,5 мл/мин / 1,73 м²) свидетельствуют о ХБП с сохраненной и незначительно сниженной функции почек стадий C1 A2

и C2 A2, преимущественно у пациентов среднего и пожилого возраста.

Уровень цистатина С исследовали у всех пациентов, превышение референсных значений биомаркера диагностировали у пациентов с АУ ($p = 0,0001$). В целом, значения рСКФ, полученные по формуле CKD-EPI Cystatin C, у пациентов с АГ на 61,2 %, у пациентов с АГ+МС

на 64,2 % ниже полученных значений СКФ, рассчитанных по формуле СКД-ЕРІ креатинин; программой STATISTICA сравниваемые показатели определены как статистически значимые

($p = 0,0001$). Расчетные значения СКФ на основе цистатина С у женщин достоверно ниже значений мужчин, особенно – у женщин с МН ($p = 0,0001$) (таблица 2).

Таблица 2. Возрастная и гендерная характеристика средних значений рСКФ на основе цистатина С.

Table 2. Age and gender characteristics of average eGFR values based on cystatin C.

Возраст, лет	Группы пациентов	рСКФ (М ± SD), мл / мин / 1,73 м ²		р
		Мужчины	Женщины	
18-44	АГ	62,0 ± 0,2	53,1 ± 0,6	0,0008
	АГ + МС	54,9 ± 0,1	44,9 ± 0,1	0,0007
45-59	АГ	61,4 ± 0,2	52,8 ± 0,3	0,0006
	АГ + МС	54,7 ± 0,1	44,3 ± 0,1	0,0001
60-74	АГ	61,2 ± 0,1	52,5 ± 0,1	0,0008
	АГ + МС	53,9 ± 0,5	43,8 ± 0,5	0,0007

Примечание: рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, АГ – артериальная гипертензия, МС – метаболический синдром, eGFR – is the estimated glomerular filtration rate, АН – arterial hypertension, MS – metabolic syndrome.

Использование цистатина С для расчета СКФ выявило более глубокое нарушение ренальной функции и свидетельствует об умеренной и существенно сниженной функции почек у 86 пациентов с АГ (75,4 %) и 89 (82,8 %) с АГ, сочетанной с МС. Умеренное снижение рСКФ (ХБП С3а А2) выявлено у 31 (27,4 %) пациентов с АГ и у 29 (26,9 %) – с АГ+МС ($p = 0,853$); существенное (ХБП С3б А2) – у 29 (25,4 %) пациентов с АГ и 43 (39,8 %) – АГ+МС, преимущественно у пациентов среднего и пожилого возраста ($p = 0,069$). Пациенты с АГ (23 (20,1 %) и 26 (24,0 %) – АГ в сочетании с МС с ХСНнФВ и ХБП С3бА2 стадии с существенно сниженной рСКФ в рамках кардиоренального континуума подлежат выделению типа кардиоренального синдрома (КРС).

Уровень маркера КРС хронического типа – провоспалительного вч-СРБ у пациентов с АГ, сочетанной с МС ($4,2 \pm 0,22$ мг / л), на 20 % выше средних значений показателя у пациентов с АГ ($3,5 \pm 0,29$ мг / л) ($p = 0,0001$). У 23 (39,6 %) участников группы контроля с нормотензией выявлен повышенный уровень маркера ($1,6 \pm 0,14$ мг / л) ($p = 0,013$).

Анализ липидограмм пациентов обеих групп с ХБП выявил гипер-ХС ЛПНП, гипер-ХС не-ЛПВП, гипер-ТГ и снижение ХС ЛПВП. По содержанию ЛП (а) различий в группах не выявлено: у 42,1 % ($n=48$) пациентов с АГ средние значения липида – 210 ± 10 мг / дл, у 49,1 % ($n=53$) пациентов с АГ+МС – 199 ± 6 мг / дл ($p = 0,386$). Повышенные значения ЛП (а) выявлены, в основном, у пациентов с ИБС и связаны с КРН (ОШ

2,148; 95 % ДИ 2,83 – 5,55; $p = 0,032$). Концентрация ЛП (а) повышена у 18 пациентов с ИБС на фоне референсных значений ХС ЛПНП; у 13 пациентов без клинических симптомов ИБС и у 11 (18,9 %) участников группы контроля.

Корреляционные связи вч-СРБ с компонентами липидограммы и ЛП (а) оценены с помощью множественной регрессии. Наиболее значимые связи вч-СРБ установлены с ХС не-ЛПВП ($r = 0,989$; $p < 0,05$) и ЛП (а) ($r = 0,993$; $p < 0,05$) не зависимо от МН. Обратные корреляции вч-СРБ у пациентов с АГ наблюдаются с ТГ ($r = -0,570$; $p = 0,044$); у пациентов с АГ, сочетанной с МС – с холестерин липопротеидами очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) ($r = -0,555$; $p = 0,023$). ЛП (а) у пациентов с АГ тесно коррелирует с ХС ЛПОНП ($r = 0,803$; $p = 0,038$) и ХС не-ЛПВП ($r = 0,788$; $p = 0,037$), у пациентов с АГ, сочетанной с МС – с ХС не-ЛПВП ($r = 0,665$; $p = 0,041$), обратно – с ХС ЛПОНП ($r = -0,5398$; $p = 0,053$). В группе контроля вч-СРБ коррелирует с ХС не-ЛПВП ($r = 0,894$, $p = 0,004$) и ЛП (а) ($r = 0,787$, $p = 0,032$).

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с АГ, сочетанной с МС, маркеры ХБП свидетельствуют о более выраженном поражении почек по сравнению с пациентами без МН: уровни креатинина крови на 24,7 %, цистатина С на 43,2 %, альбуминурии на 91,2 % выше, а расчетные показатели СКФ по креатинину крови ниже на 16,5 %. Использование цистатина С для расчета СКФ по сравнению с креатинином выявило более значимое снижение функциональных

показателей почек [12]: на 61,2 % (в 1,6 раз) у пациентов с АГ и на 64,2 % (в 1,8 раз) – у пациентов с АГ в сочетании с МС. Среди пациентов с сердечной и почечной недостаточностью на 10 % больше пациентов с МН [13]. При отсутствии четких анамнестических сведений о первичности заболеваний сердца или почек и невозможности дифференциации типов КРС можно констатировать КРН [14]. Состояние здоровья пациентов с АГ будет определяться скоростью ремоделирования миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, кардиоренальными взаимоотношениями, усугублением кардиальной и почечной функций, эффективностью антигипертензивной, кардио- и нефропротективной терапии [15].

Взаимовлияние факторов риска в возникновении гипертензии, атеросклеротических поражений сердца и сосудов, ХСН, ХБП и МС обозначается в современной медицине как «кардио-рено-метаболический синдром» [16], указывая на значимость МН в кардиоренальном континууме. Установлена связь маркера кардиоренальных синдромов хронического типа вч-СРБ [17] с атерогенными липидами и ЛП (а), в большей степени у пациентов с КРН. Повышение концентрации ЛП (а) у пациентов с ИБС с референсными значениями ХС ЛПНП свидетельствует о дополнительном риске поражения сосудов атеросклеротического генеза [6]. Атерогенная ДЛП, превышение референсных значений вч-СРБ и ЛП (а) у более 50 % участников группы контроля с нормотензией свидетельствует о кардиоваскулярном риске и перевод их в группу среднего риска с регулярным контролем амбулаторного АД и первичной профилактикой АГ. Сочетанное повышение вч-СРБ, ЛП (а) и ХС не-ЛПВП усиливает кардиоваскулярный риск и смертность [18]. Учитывая полученные данные, сочетание повышенных значений ЛП (а) и вч-СРБ можно использовать с целью раннего прогноза кардиоренальных нарушений у пациентов с АГ и ХБП, стратифицировать тяжесть дисфункции, прогноз, объем терапии и вторичной профилактики КРН [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие МН – ожирения абдоминального и общего у пациентов с АГ способствуют более выраженному нарушению функции почек. Использование цистатина С для вычисления рСКФ с учетом роста и веса дает возможность более точного определения стадии ХБП у пациентов с МН. Кардиоренальные нарушения при АГ сопряжены с повышением концентраций вч-СРБ, ЛП (а) и атерогенных липидов, что способствует усилению кардиоваскулярного риска. Учет взаимоусиления маркеров кардиоваскулярного риска определяет направление вторичной профилак-

ки КРН, объем терапии и прогноз пациентов с осложненной АГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117.
2. Khayyat-Kholghi M., Oparil S., Davis B. R., Tereshchenko L. G. Worsening Kidney Function Is the Major Mechanism of Heart Failure in Hypertension: The ALLHAT Study. JACC Heart Fail. 2021;9(2):100-111. doi:10.1016/j.jchf.2020.09.006.
3. Давыдов В. В., Арехина Е. Л. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4160. doi:10.15829/1560-4071-2021-4160.
4. Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Закушилов Д. И., Батюшина А. М. Кардиоренальный континуум: клинико-патогенетические взаимосвязи между хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и дисфункцией канальцев почек. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(9):4063. doi:10.15829/1728-8800-2024-4063.
5. Симонова Г. И., Мустафина С. В., Рымар О. Д. и др. Ассоциации холестерина липопротеинов низкой плотности с метаболическим синдромом, диабетом и артериальной гипертензией в популяции 45 – 69 лет. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):501-517. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-501-517.
6. Веденская С. С., Смоленская О. Г. Повышение липопротеина (а) как дополнительный фактор недостижения целевых уровней артериального давления и оптимальных значений показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(4):426-432. doi:10.20996/1819-6446-2024-3081.
7. Coresh J., Heerspink H. J. L., Sang Y., et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(2):115-127. doi:10.1016/S2213-8587(18)30313-9.
8. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25(5):10-82. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82.

9. Kenny I. E., Saeed S., Gerdts E., et al. Masked hypertension in obesity: potential predictors and arterial damage. *Masked hypertension in obesity: potential predictors and arterial damage. Blood Press Monit.* 2017;22(1):12-17. doi:10.1097/MBP.0000000000000220.

10. Ferdinand K. C., Rodriguez F., Nasser S. A., et al. Cardiorenal metabolic syndrome and cardiometabolic risks in minority populations. *Kidney Int. Suppl.* 2014;4(1):1-11. doi:10.1159/000357236.

11. Мычка В. Б., Верткин А. Л., Вардаев Л. И. и др. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12(6):41-82.

12. Смирнов А. В., Каюков И. Г., Есаян А. М., и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор цистатин С. *Нефрология.* 2005;9(3):16-27. doi:10.24884/1561-6274-2005-9-3-16-27.

13. Chen H. F., Xiao B. J., Chen L. Y., et al. Lipid parameters, adipose tissue distribution and prognosis prediction in chronic kidney Disease patients. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):5. doi:10.1186/s12944-024-02004-4.

14. Шутов А. М., Ефремова Е. В., Мензоров М. В. Почечный континуум: проблемы классификации. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023;1:43-49. doi:10.34014/2227-1848-2023-1-43-49.

15. Garimella P. S., Lee A. K., Ambrosius W. T., et al. Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRINT trial. *Eur Heart J.* 2019;40(42):3486-3493. doi:10.1093/eurheartj/ehz392.

16. Арабидзе Г. Г., Мамедов М. Н. Кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром – новая концепция ассоциации факторов риска и нарушений обмена в рамках сердечно-сосудистого и почечного континуума. Мнение по проблеме. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(5):5772. doi:10.15829/1560-4071-2024-5772.

17. Pellicori P., Zhang J., Cuthbert J., et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):91-100. doi:10.1093/cvr/cvz198.

18. Каширина А. П., Симонова Г. И. Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, и кардиометаболические заболевания. *Атеросклероз.* 2024;20(2):183-194. doi:10.52727/2078-256X-2024-20-2-183-194.

19. Wang Z., Tang J., Shi Q., et al. Synergistic effect of lipoprotein(a) and high-sensitivity C-reactive protein on the risk of all-cause and cardiovascular

death in patients with acute myocardial infarction: a large prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1392859. doi:10.3389/fendo.2024.1392859.

20. Чазова И. Е., Кисляк О. А., Подзолков В. И. и др. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: консенсус по ведению пациентов. *Системные гипертензии.* 2023;20(1):5-19. doi:10.38109/2075-082X-2023-1-5-19.

REFERENCES

1. Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V., et al. Clinical practice guidelines for Hypertension in adults 2024. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6117. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2024-6117.

2. Khayyat-Kholghi M., Oparil S., Davis B. R., Tereshchenko L. G. Worsening Kidney Function Is the Major Mechanism of Heart Failure in Hypertension: The ALLHAT Study. *JACC Heart Fail.* 2021;9(2):100-111. doi:10.1016/j.jchf.2020.09.006.

3. Davydov V. V., Arekhina E. L. Causes of development and progression of cardiorenal syndrome in heart failure patients. *Prevention methods. Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1):4160. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2021-4160.

4. Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Zakusilov D. I., Batyushina A. M. Cardiorenal continuum: clinical and pathogenetic relationships between heart failure with preserved ejection fraction and renal tubular dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(9):4063. (In Russ.). doi:10.15829/1728-8800-2024-4063.

5. Simonova G. I., Mustafina S. V., Rymar O. D., et al. I. Association of non-high-density lipoprotein hypercholesterol with metabolic syndrome, diabetes and arterial hypertension in the population of 45-69 years adults. *Arterial Hypertension.* 2022;28(5):501-517. (In Russ.). doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-501-517.

6. Vedenskaya S. S., Smolenskaya O. G. Increased lipoprotein (a) as an additional factor in the failure to achieve target blood pressure levels and lipid spectrum optimal parameters in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2024;20(4):426-432. (In Russ.). doi:10.20996/1819-6446-2024-3081.

7. Coresh J., Heerspink H. J. L., Sang Y., et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):115-127. doi:10.1016/S2213-8587(18)30313-9.

8. Clinical recommendations. *Chronic kidney disease (CKD). Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(5):10-82. (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82.

9. Kenny I. E., Saeed S., Gerdts E., et al. Masked hypertension in obesity: potential predictors and arterial damage. *Masked hypertension in obesity: potential predictors and arterial damage*. *Blood Press Monit.* 2017;22(1):12-17. doi:10.1097/MBP.0000000000000220.
10. Ferdinand K. C., Rodriguez F., Nasser S. A., et al. Cardiorenal metabolic syndrome and cardiometabolic risks in minority populations. *Kidney Int. Suppl.* 2014;4(1):1-11. doi:10.1159/000357236.
11. Mychka V. B., Vertkin A. L., Vardaev L. I., et al. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2013;12(6):41-82. (In Russ.).
12. Smirnov A. V., Kayukov I. G., Essaian A. M., et al. The problem of assessment of glomerular filtration rate in modern nephrology: a new indicator cystatin C. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2005;9(3):16-27. (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2005-9-3-16-27.
13. Chen H. F., Xiao B. J., Chen L. Y., et al. Lipid parameters, adipose tissue distribution and prognosis prediction in chronic kidney Disease patients. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):5. doi:10.1186/s12944-024-02004-4.
14. Shutov A. M., Efremova E. V., Menzorov M. V. Renal Continuum: Classification Problems. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. (In Russ.) 2023;1:43-49. doi:10.34014/2227-1848-2023-1-43-49.
15. Garimella P. S., Lee A. K., Ambrosius W. T., et al. Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRINT trial. *Eur Heart J.* 2019;40(42):3486-3493. doi:10.1093/eurheartj/ehz392.
16. Arabidze G. G., Mamedov M. N. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome – a new concept of the association of risk factors and metabolic disorders within the cardiovascular and renal continuum. View on the issue. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5772. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2024-5772.
17. Pellicori P., Zhang J., Cuthbert J., et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):91-100. doi:10.1093/cvr/cvz198.
18. Kashirina A. P., Simonova G. I. Non-high-density lipoproteins cholesterol and cardiometabolic diseases. *Atherosclerоз.* 2024;20(2):183-194. (In Russ.). doi:10.52727/2078-256X-2024-20-2-183-194.
19. Wang Z., Tang J., Shi Q., et al. Synergistic effect of lipoprotein(a) and high-sensitivity C-reactive protein on the risk of all-cause and cardiovascular death in patients with acute myocardial infarction: a large prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1392859. doi:10.3389/fendo.2024.1392859.
20. Chazova I. E., Kislyak O. A., Podzolkov V. I., et al. Arterial hypertension and chronic kidney disease: consensus statement on patient management. *Systemic Hypertension*. 2023;20(1):5-19. (In Russ.). doi:10.38109/2075-082X-2023-1-5-19.

АССОЦИАЦИЯ КЕРАТОКОНУСА С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Копаненко А. И., Расин О. Г.

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: Копаненко Анна Ивановна, д. мед.наук, профессор кафедры офтальмологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: annacrimea@mail.ru

For correspondence: Anna I. Kopaenko, M.D., Professor of the department of ophthalmology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: annacrimea@mail.ru

Information about authors:

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

Rasin O. G., <http://orcid.org/0000-0002-3527-4728>

РЕЗЮМЕ

Кератоконус – прогрессирующее заболевание, приводящее к эктазии роговицы, которая представляет собой увеличение кривизны роговицы и ее истончение. В исследованиях была установлена связь между кератоконусом и различными системными заболеваниями. Эти ассоциации могут служить ключами к патогенезу кератоконуса. Цель исследования – определить частоту встречаемости системных заболеваний у пациентов с кератоконусом. Материал и методы. Произведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с кератоконусом, находившихся на лечении в клинике «Око-центр» (г. Симферополь) с 2014 по 2024 г. В исследование включено 126 пациентов с кератоконусом. Контрольную группу составили 40 пациентов без кератоконуса соответствующего пола и возраста. Пациентам были проведены стандартные офтальмологические исследования. Больные были консультированы терапевтом (педиатром), аллергологом, ревматологом, оториноларингологом, всем пациентам определяли сывороточный IgE. Результаты и обсуждение. В группе пациентов с кератоконусом повышенный уровень сывороточного IgE был у 74 пациентов (59%), что было в 6 раз чаще, чем в контрольной группе – у 4 человек (10%). 96 больных кератоконусом (76%) имели системные заболевания. У 87 пациентов (69%) была диагностирована атопия. Из них, астма была у 15 больных (12%), atopический дерматит – у 25 пациентов (20%), аллергический ринит – у 21 больного (17%), аллергический конъюнктивит – у 17 пациентов (13%) и весенний кератоконъюнктивит – у 9 больных (7%). У 2 пациентов (1,6%) с кератоконусом был синдром Дауна, у 1 больного (0,8%) – синдром Марфана, у 6 пациентов (5%) – пролапс митрального клапана. Заключение. Кератоконус – заболевание роговицы, приводящее к прогрессирующему искривлению и истончению роговицы с последующей потерей зрительных функций. У 76% пациентов с кератоконусом были диагностированы системные заболевания, из которых наиболее часто встречалась атопия (у 69% больных).

Ключевые слова: кератоконус, патогенез, диагностика, системные заболевания, атопия.

KERATOCONUS ASSOCIATION WITH SYSTEMIC DISEASES

Kopaenko A. I., Rasin O. G.

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

SUMMARY

Keratoconus is a progressive disease that leads to corneal ectasia, which is an increase in the curvature of the cornea and its thinning. Studies have established a connection between keratoconus and various systemic diseases; these associations can serve as keys to the pathogenesis of keratoconus. The aim of the study was to determine the incidence of systemic diseases in patients with keratoconus. Material and methods. Retrospective analysis of medical records of patients with keratoconus treated at the Oco-Center clinic (Simferopol) from 2014 to 2024 was performed. The study included 126 patients with keratoconus. The control group consisted of 40 patients without keratoconus. The patients underwent standard ophthalmological examinations. The patients were examined by a General Practitioner (or pediatrician), allergist, rheumatologist, otolaryngologist, all patients had serum IgE determined. Results and discussion. In the group of patients with keratoconus, elevated serum IgE levels were found in 74 patients (59%), which was 6 times more common than in the control group – 4 people (10%). It was determined that 96 patients with keratoconus (76%) had systemic diseases. Atopy was diagnosed in 87 patients with keratoconus (69%). Of these, asthma was found in 15 patients (12%), atopic dermatitis – in 25 patients (20%), allergic rhinitis – in 21 patients (17%), allergic conjunctivitis – in 17 patients (13%) and vernal keratoconjunctivitis – in 9 patients (7%). 2 patients (1.6%) with keratoconus had Down syndrome, 1 patient (0.8%) had Marfan syndrome, 6 patients (5%) had mitral valve prolapse. Conclusion. Keratoconus is a corneal disease that leads to progressive curvature and thinning of the cornea with subsequent vision loss. Systemic diseases were diagnosed in 76% of patients with keratoconus, the most common of which was atopy (in 65% of patients).

Key words: keratoconus, pathogenesis, diagnostics, systemic diseases, atopy.

Кератоконус – это прогрессирующее заболевание, приводящее к эктазии роговицы, которая представляет собой увеличение кривизны роговицы и ее истончение. У пациентов снижается острота зрения из-за прогрессирующего неправильного астигматизма. Заболевание развивается, как правило, на обоих глазах, хотя состояние может быть очень асимметричным. Распространенность кератоконуса оценивается от 1 на 375 до 1 на 2000 человек, он обычно проявляется во втором десятилетии жизни [1]. Как и почему развивается кератоконус до сих пор достоверно не определено, но известно, что генетические факторы и наследственность играют важную роль. Кроме того, было установлено множество ассоциаций между кератоконусом и различными системными состояниями, и эти ассоциации могут служить ключами к патогенезу кератоконуса. Некоторые из этих системных ассоциаций были подтверждены многочисленными контролируемыми исследованиями, в то время как другие предполагаются только небольшими наблюдательными исследованиями [2-4].

Целью данного исследования было определить частоту встречаемости системных заболеваний у пациентов с кератоконусом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Произведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, находившихся на лечении в клинике «Око-центр» (г. Симферополь) с 2014 по 2024 г. В исследование было включено 126 пациентов с кератоконусом. Контрольную группу составили 40 человек (без кератоконуса) соответствующего пола и возраста, которые обращались в клинику для профилактического осмотра.

Пациентам были проведены офтальмологические исследования (визометрия, тонометрия, рефрактометрия, кератотопография, биомикроскопия, офтальмоскопия). Больные были консультированы терапевтом (педиатром), аллергологом, ревматологом, оториноларингологом. Наряду со стандартными лабораторными обследованиями всем пациентам определяли сывороточный IgE. Все пациенты были опрошены на предмет наличия привычки «трения глаз».

Статистическую обработку количественных данных проводили методами вариационной статистики с вычислением типических значений (среднее арифметическое, медиана) и показателей изменчивости (ошибка среднего, ошибка медианы). Для проверки распределения в выборках на нормальность использовали критерий W Шапиро-Уилка. При сравнении количественных признаков в случае нормального закона распределения применяли критерий Стьюдента. В случае отличного от нормального закона распределения парное сравнение независимых выборок произво-

дили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Все результаты оценивали при заданном граничном уровне ошибки первого рода (α) не выше 5% ($p < 0,05$).

Исследование проведено в соответствии с требованиями биомедицинской этики (протокол заседания №8 «Комитета по биомедицинской этике» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» от 27.11.2024 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 126 пациентов с кератоконусом, включенных в исследование, женщин было – 53 (42 %), мужчин – 73 (58 %). Возраст пациентов был от 10 до 56 лет. Средний возраст составил $31,4 \pm 2,2$. Тяжесть процесса была от 1 до 4 стадии.

В результате обследования пациентов с кератоконусом у 96 больных (76 %) были диагностированы системные заболевания, которые по данным литературы связаны с кератоконусом [3-8]. В контрольной группе такие заболевания были у 5 человек (12,5 %). Таким образом, системные заболевания у пациентов с кератоконусом встречались в 3 раза чаще, чем в контрольной группе.

В данном исследовании в группе пациентов с кератоконусом повышенный уровень сывороточного IgE был у 74 пациентов (59 %), что было в 6 раз чаще, чем в контрольной группе – у 4 человек (10 %). Средний уровень сывороточного IgE в группе пациентов с кератоконусом составил $155 \pm 2,6$ МЕ/мл (среднее арифметическое значение $\pm$ ошибка среднего), что было в 3 раза выше, чем в контрольной группе $45 \pm 0,9$ МЕ/мл ($p < 0,01$).

У 87 пациентов с кератоконусом (69 %) была диагностирована атопия. Из них, астма была у 15 больных (12 %), атопический дерматит – у 25 пациентов (20 %), аллергический ринит – у 21 больного (17 %), аллергический конъюнктивит – у 17 пациентов (13 %) и весенний кератоконъюнктивит – у 9 больных (7 %).

В представленном исследовании у 2 пациентов (1,6 %) с кератоконусом был синдром Дауна, у 1 больного (0,8 %) кератоконусом был диагностирован синдром Марфана. Проплап митрального клапана был диагностирован у 6 пациентов (5 %) с кератоконусом.

При опросе пациентов с кератоконусом привычку тереть глаза имели 58 больных с кератоконусом (46%). При этом 8 пациентов из них не имели атопии и у них был нормальный уровень IgE. В контрольной группе привычку тереть глаза имели 4 человека (10%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Кератоконус и атопия

Атопия – это предрасположенность к гиперчувствительности к аллергенам, опосредованная дифференцировкой CD4+ Th2 и избыточной продукцией иммуноглобулина E (IgE). Согласно

современным классификациям к атопии относятся: астма, атопический дерматит, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит. Имеются данные о том, что процессы, связанные с аллергией, играют роль в патогенезе кератоконуса [4; 6; 8; 9].

Как и представленная работа, большинство предыдущих исследований выявили значительно более высокие показатели атопии у пациентов с кератоконусом по сравнению с контрольной группой [4 – 8]. Кроме того, как и данная работа, предыдущие исследования выявили значительно более высокие показатели астмы [6-8], аллергического ринита [6; 7], атопического дерматита [6] и глазной аллергии [8] в популяции людей с кератоконусом.

Синдром Дауна и кератоконус

Согласно данным предыдущих исследований у пациентов с синдромом Дауна часто встречаются аномалии со стороны органа зрения, в том числе и кератоконус [10]. В представленном исследовании у 2 пациентов с кератоконусом был синдром Дауна.

Необходимо отметить, что кератоконус у этих пациентов был выявлен на поздних стадиях, когда уже не представлялось возможным провести оперативное лечение, предотвращающее прогрессирование кератоконуса (кросслинкинг роговичного коллагена).

Учитывая данные о более высокой распространенности кератоконуса у пациентов с синдромом Дауна, а также совокупность глазных аномалий, связанных с синдромом Дауна, важно, чтобы все пациенты с синдромом Дауна регулярно проходили скрининг на предмет изменений роговицы.

Кератоконус и заболевания соединительной ткани

Считается, что у пациентов с кератоконусом чаще встречаются заболевания соединительной ткани [11]. Этот синдром является аутосомно-доминантное заболевание с переменной пенетрантностью, характеризующееся мышечно-скелетными проявлениями, чрезмерным ростом длинных костей, сопровождающимися глазными, краниофациальными, неврологическими, легочными, краниофациальными и кардиопульмональными проявлениями.

Пролапс митрального клапана – это клапанное заболевание сердца, которое имеет два общих механизма проявления: первый – измененная организация коллагена и утолщение створок клапана из-за фибромиксоматозных изменений и второй – накопление коллагена и утолщение спонгиозы из-за фиброэластического дефицита [12].

Важным моментом в дискуссии о патогенезе кератоконуса, является вопрос: является ли само атопическое заболевание основным фактором ри-

ска кератоконуса или поведение (потирание глаз), связанное с атопическим заболеванием, способствует развитию кератоконуса? Было обнаружено, что несколько других воспалительных молекул, включая MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-13, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF α и TNF β , повышены в образцах слез пациентов с кератоконусом [2]. Поведение, связанное с трением глаз, которое связано с атопическим заболеванием, также приводит к повышению уровня MMP-13, IL-6 и TNF α в слезах здоровых людей [2]. Также было обнаружено, что IL-6 коррелирует с тяжестью кератоконуса, при этом увеличение концентрации IL-6 в образцах слез связано с более тяжелым кератоконусом [2]. Несколько исследований обнаружили значительную связь между потиранием глаз и кератоконусом. Yang K. с соавторами утверждает, что привычка тереть глаза может быть единственным значимым предиктором кератоконуса [5]. В представленном исследовании у 58 больных с кератоконусом (46%) была привычка тереть глаза, из них такую привычку имели 8 пациентов без атопии и нормальным уровнем IgE. Это может подтверждать теорию, что трение глаз может стимулировать развитие кератоконуса. Исследователи обнаружили, что и потирание глаз, и атопия независимо связаны с кератоконусом, а сочетание двух факторов риска значительно увеличивает вероятность наличия кератоконуса [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании у 76% пациентов с кератоконусом были диагностированы системные заболевания, из которых наиболее часто встречалась атопия (у 69% больных). Пациенты с наличием системных заболеваний, которые могут быть ассоциированы с кератоконусом, нуждаются в регулярном офтальмологическом обследовании для раннего выявления кератоконуса и недопущения значительного снижения зрительных функций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Godefrooij D. A., de Wit G. A., Uiterwaal C. S., Imhof S. M., Wisse R. P. L. Age-Specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2017;175:169-172. doi:10.1016/j.ajo.2016.12.015.
2. Moura G. S., Santos A., Cenedeze M. A., Hiyane M. I., Camara N. O. S., Barbosa de Sousa L., Augusto de Oliveira L. Increased Lacrimal Inflammatory Mediators in Patients with Keratoconus. *Mol. Vis.* 2021;27:656-665.

3. Lee H. K., Jung E. H., Cho B.-J. Epidemiological Association Between Systemic Diseases and Keratoconus in a Korean Population: A 10-Year Nationwide Cohort Study. *Cornea*. 2020;39:348-353. doi:10.1097/ico.0000000000002206.
4. Ahmed A. S., El-Agha M.-S. H., Khaled M. O., Shousha S. M. The Prevalence of Keratoconus in Children with Allergic Eye Disease in an Egyptian Population. *Eur. J. Ophthalmol.* 2021;31:1571-1576. doi:10.1177/1120672120942691.
5. Yang K., Li D., Xu L., Pang C., Zhao D., Ren S. Independent and Interactive Effects of Eye Rubbing and Atopy on Keratoconus. *Front. Immunol.* 2022;13:999435. doi:10.3389/fimmu.2022.999435.
6. Chang Y. S., Weng S. F., Wang J. J., Tseng S. H., Wang J. Y., Jan H. Y., Ko S.-Y. Association between Keratoconus and the Risk of Adolescent- or Adult-Onset Atopic Dermatitis. *Allergy*. 2020;7:2946-2948.
7. Claessens J. L. J., Godefrooij D. A., Vink G., Frank L. E., Wisse R. P. L. Nationwide Epidemiological Approach to Identify Associations between Keratoconus and Immune-Mediated Diseases. *Br. J. Ophthalmol.* 2022;106:1350-1354. doi:10.1136/bjophthalmol-2021-318804.
8. Debourdeau E., Planells G., Chamard C., Touboul D., Villain M., Demoly P. New Keratoconus Risk Factors: A Cross-Sectional Case-Control Study. *J. Ophthalmol.* 2022;6605771. doi:10.1155/2022/6605771.
9. Jurkiewicz T., Marty A. S. Correlation between Keratoconus and Pollution. *Ophthalmic Epidemiol.* 2021;28:495-501. doi:10.1080/09286586.2021.1879173.
10. Haseeb A., Huynh E., ElSheikh R. H., ElHawary A. S. Down Syndrome: A Review of Ocular Manifestations. *Adv. Ophthalmol.* 2022;14:25158414221101720. doi:10.1177/25158414221101718.
11. Zeigler S. M., Sloan B., Jones J. A. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1348:185-206. doi:10.1007/978-3-030-80614-9_8.
12. Chang Y. S., Tai M. C., Weng S. F., Wang J. J. Risk of Mitral Valve Prolapse in Patients with Keratoconus in Taiwan: A Population-Based Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:6049. doi:10.3390/ijerph17176049.
2. Moura G. S., Santos A., Cenedeze M. A., Hiyane M. I., Camara N. O. S., Barbosa de Sousa L., Augusto de Oliveira L. Increased Lacrimal Inflammatory Mediators in Patients with Keratoconus. *Mol. Vis.* 2021;27:656-665.
3. Lee H. K., Jung E. H., Cho B.-J. Epidemiological Association Between Systemic Diseases and Keratoconus in a Korean Population: A 10-Year Nationwide Cohort Study. *Cornea*. 2020;39:348-353. doi:10.1097/ico.0000000000002206.
4. Ahmed A. S., El-Agha M.-S. H., Khaled M. O., Shousha S. M. The Prevalence of Keratoconus in Children with Allergic Eye Disease in an Egyptian Population. *Eur. J. Ophthalmol.* 2021;31:1571-1576. doi:10.1177/1120672120942691.
5. Yang K., Li D., Xu L., Pang C., Zhao D., Ren S. Independent and Interactive Effects of Eye Rubbing and Atopy on Keratoconus. *Front. Immunol.* 2022;13:999435. doi:10.3389/fimmu.2022.999435.
6. Chang Y. S., Weng S. F., Wang J. J., Tseng S. H., Wang J. Y., Jan H. Y., Ko S.-Y. Association between Keratoconus and the Risk of Adolescent- or Adult-Onset Atopic Dermatitis. *Allergy*. 2020;7:2946-2948.
7. Claessens J. L. J., Godefrooij D. A., Vink G., Frank L. E., Wisse R. P. L. Nationwide Epidemiological Approach to Identify Associations between Keratoconus and Immune-Mediated Diseases. *Br. J. Ophthalmol.* 2022;106:1350-1354. doi:10.1136/bjophthalmol-2021-318804.
8. Debourdeau E., Planells G., Chamard C., Touboul D., Villain M., Demoly P. New Keratoconus Risk Factors: A Cross-Sectional Case-Control Study. *J. Ophthalmol.* 2022;6605771. doi:10.1155/2022/6605771.
9. Jurkiewicz T., Marty A. S. Correlation between Keratoconus and Pollution. *Ophthalmic Epidemiol.* 2021;28:495-501. doi:10.1080/09286586.2021.1879173.
10. Haseeb A., Huynh E., ElSheikh R. H., ElHawary A. S. Down Syndrome: A Review of Ocular Manifestations. *Adv. Ophthalmol.* 2022;14:25158414221101720. doi:10.1177/25158414221101718.
11. Zeigler S. M., Sloan B., Jones J. A. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1348:185-206. doi:10.1007/978-3-030-80614-9_8.
12. Chang Y. S., Tai M. C., Weng S. F., Wang J. J. Risk of Mitral Valve Prolapse in Patients with Keratoconus in Taiwan: A Population-Based Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:6049. doi:10.3390/ijerph17176049.

REFERENCES

1. Godefrooij D. A., de Wit G. A., Uiterwaal C. S., Imhof S. M., Wisse R. P. L. Age-Specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2017;175:169-172. doi:10.1016/j.ajo.2016.12.015.

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ COVID-19 У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Кузнецова А. М.¹, Слепцова С. С.¹, Слепцов С. С.², Андреев М. Н.^{3,4}

¹Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», 677027, ул. Кулаковского, 34, Якутск, Россия.

²ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», 677018, ул. Ярославского, 6/3, Якутск, Россия.

³ЛРЦ в г. Москве ФГБНУ ФНКЦ МРиК ФМБА России, 127410, Алтуфьевское шоссе, д. 37 А, стр. 1, Москва, Россия.

⁴ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», 125367, Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Слепцова Снежана Спиридоновна, д. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», e-mail: sssleptsova@yandex.ru

For correspondence: Snezhana S. Sleptsova, MD, Medical Institute of the North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov, e-mail: sssleptsova@yandex.ru

Information about authors:

Kuznetsova A. M., <https://orcid.org/0009-0009-8947-8433>

Sleptsova S. S., <https://orcid.org/0000-0002-0103-4750>

Sleptsov S. S., <https://orcid.org/0000-0002-2482-2928>

Andreev M. N., <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработка прогностической модели летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Материал и методы. Описан ретроспективный анализ 200 медицинских карт больных с подтвержденным диагнозом COVID-19 и сопутствующей АГ, проходивших лечение в инфекционном стационаре «Якутская республиканская клиническая больница» (г. Якутск) в период 2020-2022 гг. В зависимости от исхода болезни пациенты были разделены на две группы: в первую включили 150 (75%) пациентов, выписанных с улучшением состояния, во вторую 50 (25%) человек, умерших от осложнений COVID-19. Анализ проводился с использованием программного обеспечения StatTech v.4.8.11. Для сравнения двух групп использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни, в зависимости от распределения. Категориальные данные выражали в абсолютных значениях и процентах. Эффект оценивали через отношение шансов с 95% доверительным интервалом. Прогностическую модель строили с помощью логистической регрессии, коэффициент R² Найджелкерка и ROC-кривых. Значение cut-off определяли по максимуму индекса Юдена. Результаты. В результате многофакторного анализа показателей 200 пациентов с COVID-19 и АГ были отобраны 4 предиктора, связанные с летальным исходом. Эти данные легли в основу прогностической модели и включают возраст ($p < 0,011$), SpO₂ ($p = 0,001$), уровни BNP ($p = 0,003$) и С-реактивного белка ($p = 0,020$). Разработанная модель была оценена по площади ROC-кривой – 0,7985 и продемонстрировала высокую чувствительность 72% и специфичность 85,3%. Заключение. Предикторами повышенного риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции у пациентов с АГ были выделены возраст, концентрации BNP, С-реактивного белка и уровень сатурации при поступлении. Разработана модель прогнозирования риска неблагоприятных исходов COVID-19 у госпитализированных пациентов с АГ с высокой специфичностью и значимой практической ценностью.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, артериальная гипертензия, прогностическая модель, неблагоприятное течение, летальный исход.

A MODEL FOR PREDICTING COVID-19 OUTCOMES IN INDIVIDUALS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Kuznetsova A. M.¹, Sleptsova S. S.¹, Sleptsov S. S.², Andreev M. N.^{3,4}

¹Medical Institute of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

²Yakutsk Scientific Centre of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

³FRCC MRCS FMBA Russia, Moscow, Russia

⁴Russian Center of Neurology, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of the work: to develop a predictive model for fatal outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with arterial hypertension. Material and methods. A retrospective analysis was conducted using 200 medical records of patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 and concomitant arterial hypertension who received inpatient treatment at the Yakut Republican Clinical Hospital (Yakutsk) between 2020 and 2022. Based on outcomes, patients were divided into two groups: Group 1 included 150 (75%) patients discharged with improvement, and Group 2 included 50 (25%) patients with a fatal outcome. To analyze the association of risk factors with adverse outcomes of COVID-19, binary logistic regression was performed using StatTech software

v.4.8.11. To compare the two groups, the Student's t-test or the Mann-Whitney U-test were used, depending on the distribution. Categorical data was expressed in absolute values and percentages. The effect was assessed using the odds ratio with a 95% confidence interval. The predictive model was built using logistic regression, the Nagelkerke coefficient R² and ROC curves. The cut-off value was determined by the maximum of the Youden index. Results. Multivariate analysis of 200 parameters from patients with COVID-19 and hypertension identified four predictors associated with fatal outcome: age ($p < 0,011$), SpO₂ ($p = 0,001$), BNP levels ($p = 0,003$), and C-reactive protein levels ($p = 0,020$). The developed model was evaluated using the area under the ROC curve (AUC = 79,8%) and demonstrated high sensitivity (72,0%) and specificity (85,3%). Conclusion. Predictors of increased risk for adverse outcomes of coronavirus infection in patients with arterial hypertension included age, BNP and C-reactive protein concentrations, and oxygen saturation (SpO₂) at admission. A predictive model for assessing the risk of adverse outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with hypertension was developed, demonstrating high specificity and significant practical value.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, arterial hypertension, prognostic model, fatal outcome, unfavorable course.

Анализ прогнозирования исходов заболевания при госпитализации на начальном этапе развития инфекции COVID-19 с использованием стандартных диагностических подходов в медицинской практике, способствует своевременному определению тактики ведения больных с артериальной гипертензией (АГ) при коронавирусной инфекции (КВИ) и повышает шансы на благополучный исход [1; 2].

COVID-19 – тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, поражает не только дыхательную систему, но и способствует развитию осложнений и утяжелению течения уже существующих сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия [3]. В связи с этим, лица с АГ входят в группу риска неблагоприятных исходов от КВИ [4-6]. Относительно более высокая частота АГ наблюдается среди пациентов, госпитализированных с COVID 19 в отделения интенсивной терапии, в том числе с летальным исходом. Метаанализ исследований, описывающих характеристики пациентов в зависимости от тяжести COVID-19 в различных регионах, показал, что АГ приводит к 2,5-кратному увеличению риска неблагоприятных исходов заболевания [7].

Целью нашего исследования являлась разработка прогностической модели летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Описан ретроспективный анализ 200 медицинских карт больных с подтвержденным диагнозом COVID-19 и сопутствующей артериальной гипертензией, проходивших лечение с марта 2020 г. по март 2022 г. в инфекционном отделении Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Якутская республиканская клиническая больница» (г. Якутск). В исследование включались пациенты в возрасте старше 18 лет с верифицированным диагнозом артериальной гипертензии длительностью более

3-х лет и лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Беременность, лактация, возраст до 18 лет и отсутствие АГ в анамнезе служили критериями исключения.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 года, а также «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19 июня 2003 г. и получило одобрение локального этического комитета Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М. К. Аммосова» (протокол № 34 от 30 марта 2022 г.).

В зависимости от исхода инфекционного процесса пациенты были разделены на две группы: в первую включили 150 (75%) пациентов, выписанных из стационара с улучшением состояния, во вторую - 50 (25%) человек, у которых болезнь завершилась летальным исходом. Для анализа взаимосвязи клинико-лабораторных параметров и факторов риска с негативными исходами применялся метод бинарной логистической регрессии с использованием программного обеспечения StatTech v.4.2.6.

Для сравнения количественных показателей между двумя группами использовали t-тест Стьюдента при условии нормального распределения и равных дисперсий, либо критерий Манна-Уитни при отклонении от нормальности. Категориальные данные представляли в виде абсолютных значений и процентов, при этом 95% доверительные интервалы для процентных показателей рассчитывались методом Клоппера-Пирсона. Для оценки эффекта при сравнении относительных величин применяли отношение шансов с 95% доверительным интервалом.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Коэффициент R² Найджелкерка использовался в качестве меры определенности, показывающей ту долю

дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая летальность в исследованной когорте пациентов с АГ достигла 25% (n = 50). При анализе течения заболевания (таблица 1) в

группах умерших и выживших пациентов установлено, что частота летальных исходов была значительно выше среди лиц с тяжелой формой COVID-19 (32,5%) по сравнению с теми, у кого заболевание имело среднетяжелое течение (13%), что явилось статистически значимым различием.

Среди умерших лиц преобладали мужчины, средний возраст которых составил 66 лет. Эти пациенты чаще жаловались на одышку, кашель, аритмии и низкий уровень сатурации. При первичном осмотре у них отмечалось повышенное систолическое артериальное давление и тахикардия.

Таблица 1. Анализ клинических показателей у пациентов с COVID-19 и АГ.
Table 1. Analysis of clinical parameters in patients with COVID-19 and hypertension.

Показатели	Выписанные, n=150	Умершие, n=50	p
Возраст, годы, Me	61,50 [54,00; 67,00]	66,00 [60,25; 73,50]	0,004*
Тяжелое течение, n (%)	83 (67,5%)	40 (32,5%)	0,002
Среднее течение, n (%)	67 (87,0%)	10 (13,0%)	
Мужчины, n, (%)	50 (33,3%)	25 (50,0%)	0,035*
Женщины, n, (%)	100 (66,7%)	25 (50,0%)	
Ожирение 1 ст., n (%)	19 (12,7%)	8 (16,0%)	0,633
Ожирение 2 ст., n (%)	18 (12,0%)	7 (14,0%)	0,805
Ожирение 3 ст., n (%)	19 (12,7%)	11 (22,0%)	0,115
САД, мм рт.ст., Me	150,00 [120,00; 175,00]	170,00 [151,25; 185,00]	0,008*
Тахикардия, n (%)	65 (43,3%)	27 (57,4%)	0,035*
Низкая сатурация, n (%)	86 (57,3%)	35 (70,0%)	< 0,001*
Одышка, n (%)	70 (46,7%)	32 (64,0%)	0,034*
Кашель, n (%)	80 (53,3%)	35 (70,0%)	0,039*
ИБС в анамнезе, n (%)	55 (36,7%)	25 (50,0%)	0,096
НРС, n (%)	6 (4%)	35 (70,0%)	<0,001*
ППС, n (%)	40 (26,7%)	3 (6,0%)	0,002
СД 2 типа, n (%)	40 (26,7%)	14 (28,0%)	0,854
Шкала коморбидности Чарлсон, баллы, Me	3 [2; 5]	4 [2; 6]	0,362

Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05); САД – систолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НРС – нарушение ритма сердца; ППС – приобретенный порок сердца; СД – сахарный диабет.

Наиболее частыми коморбидными заболеваниями в группе умерших были ожирение и сахарный диабет 2 типа. Показатель индекса коморбидности (Чарлсон) также был выше в группе умерших – 4. Среди прочих сердечно-сосудистых заболеваний у умерших пациентов с COVID 19 достоверно чаще выявлялись нарушения ритма и приобретенные пороки сердца.

При сравнении лабораторных показателей в группе лиц с развитием летального исхода были

отмечены более высокие уровни эритроцитов, нейтрофилов, лейкоцитов, глюкозы, мочевины, КФК-МВ, натрийуретического пептида (BNP), высокочувствительного тропонина, а также низкие показатели лимфоцитов (таблица 2). Вместе с этим отмечено повышение референсных уровней С-реактивного белка и интерлейкина-6 в группе выживших. Это объясняется поздней госпитализацией тяжелых больных из отдаленных районов республики в связи со сложностями транспортной

логистики и началом упреждающей противовоспалительной терапии в стационарах второго уровня. По результатам инструментальных исследова-

ний пациенты с летальным исходом достоверно чаще имели сниженную фракцию выброса ($p = 0,043$) при ультразвуковом исследовании сердца.

Таблица 2. Лабораторно-инструментальные данные среди групп исследования.
Table 2. Laboratory and instrumental data among study groups.

Показатели	Выписанные, n=150	Умершие, n=50	p
Лейкоцитоз $>1 \cdot 10^9/\text{л}$, n, %	55 (36,7%)	27 (54,0%)	0,031*
Лимфопения $<1 \cdot 10^9/\text{л}$, n, %	15 (10,0%)	13 (26,0%)	0,013*
Эритроциты, ($\cdot 10^{12}/\text{л}$), Ме	4,8 [4,4; 5,2]	4,5 [4,2; 4,8]	0,015*
Нейтрофилы, ($\cdot 10^9/\text{л}$), Ме	4,0 [2,0; 9,0]	7,0 [4,2; 9,0]	0,022*
СРБ (мг/л), Ме	48,5 [17,0; 105,8]	25,7 [11,8; 49,1]	0,005*
Глюкоза (ммоль/л), Ме	6,8 [5,3; 9,5]	5,6 [4,9; 7,1]	0,006*
Креатинин (мкмоль/л), Ме	81,2 [68,9; 100,0]	75,1 [62,6; 86,8]	0,051
Мочевина (ммоль/л), Ме	6,1 [4,7; 8,3]	4,8 [4,1; 6,3]	0,001*
ИЛ-6 (пг/мл), Ме	37,0 [16,5; 87,9]	15,6 [5,8; 71,7]	0,010*
КФК-МВ > 25 Ед/л, n, %	24 (16,0%)	16 (32,0%)	0,014*
BNP (пг/мл), Ме	227,0 [173,5; 22,7]	383,0 [228,5; 900,5]	$< 0,001$
Тропонин I $>34,2$ пг/мл, n, %	4 (2,7%)	9 (18,0%)	$< 0,001$
НРС по ЭКГ, n (%)	6 (4%)	35 (70,0%)	$<0,001$
ГЛЖ, n (%)	43 (28,7%)	9 (18,0%)	0,136
Низкая ФВ $< 40\%$, n (%)	19 (12,7%)	13 (26,0%)	0,043*

Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6; КФК-МВ – креатинин-фосфокиназа сердечная фракция; BNP – натрийуретический пептид; ФВ – фракция выброса; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; НРС – нарушение ритма сердца; ЭКГ –электрокардиограмма.

С целью выявления наиболее значимых предикторов развития смертельного исхода нами был сделан однофакторный логистический регрессионный анализ. По результатам выявлены 15 показателей (таблица 3), как предикторы развития летального исхода КВИ. Далее эти данные включены в многофакторные регрессионные модели с дальнейшей проверкой ее качества и построены формулы для практического использования в прогнозировании развития неблагоприятных исходов.

В окончательной модели были оставлены четыре независимых предиктора: возраст, показатель SpO_2 , уровни BNP и СРБ (таблица 4). Общая значимость построенной модели подтверждена высоким показателем критерия отношения правдоподобия ($p\text{-value} < 0,001$), а качество объясняемой дисперсии оценено по псевдо- R^2 Макфаддена, который составил 0,2099.

Вероятность летального исхода (p) рассчитывается по функции, основанной на предикторе (1):

$$\text{Logit} = 8,4491 + 0,0012 \cdot (\text{BNP}) - 0,1386 \cdot (\text{SpO}_2) + 0,0482 \cdot (\text{Возраст}) - 0,0096 \cdot (\text{СРБ})$$

Полученное значение Logit, которое может варьироваться от $-\infty$ до $+\infty$, трансформируется в значение вероятности p в диапазоне с помощью экспоненциальной функции:

$$p = 1 / (1 + e^{(-\text{Logit})})$$

Полученная вероятность (p) сравнивается с порогом отсечения, отобранным ниже. Если p больше порогового значения, пациент классифицируется как имеющий высокий риск летального исхода, в противном случае – низкий риск.

Точность прогноза модели была оценена по площади под ROC-кривой. AUC модели составила 0,7985 (рис. 1).

Для практического применения модели был установлен оптимальный порог отсечения (cut-off value) по статистике Юдена, который составил 0,2957. При использовании данного порога модель достигает следующих сбалансированных характеристик: чувствительность 72,0% и специфичность 85,3%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа подтверждают, что артериальная гипертензия является независимым

Таблица 3. Факторы риска летального исхода COVID-19 у пациентов с АГ
Table 3. Risk indicators for fatal outcome of COVID-19 in patients with hypertension

Предиктор	ОШ	95% ДИ		р
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Мужской пол	2,0	1,04	3,83	0,035
Тяжелое состояние	3,229	1,504	6,932	0,002
Одышка	2,032	1,050	3,933	0,034
Кашель	2,042	1,030	4,049	0,039
Головная боль	2,635	1,075	6,458	0,040
Снижение ФВ	2,422	1,095	5,360	0,043
Наличие НРС	56,0	20,269	154,718	<0,001
Наличие ППС	5,697	1,679	19,335	0,002
Повышение КФК-МВ	0,405	0,194	0,846	0,014
Повышение BNP	4,615	2,288	9,309	<0,001
Повышение нейтрофилов	2,028	1,061	3,875	0,031
Повышение АСТ	2,134	1,107	4,112	0,022
Повышение мочевины	0,358	0,162	0,792	0,009
Повышение ИЛ-6	0,358	0,177	0,726	0,004
Наличие АГ	3,660	1,541	8,688	0,002

Примечания: ФВ – фракция выброса; НРС – нарушение ритма сердца; ППС – приобретенный порок сердца; КФК-МВ – креатинфосфокиназа, МВ-фракция (сердечная фракция); BNP – натрийуретический пептид; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ИЛ-6 – интерлейкин-6; АГ – артериальная гипертензия.

Таблица 4. Результаты многофакторного логистического анализа развития летального исхода у лиц с АГ и COVID-19

Table 4. Results of a multivariate logistic analysis of the development of a fatal outcome in individuals with hypertension and COVID-19

Предиктор	ОШ	95% ДИ для ОШ	р
BNP	1,001	(1,000,1.002)	0,003
SpO ₂ (%)	0,871	(0,805,0,942)	0,001
Возраст	1,049	(1.011,1.089)	0,011
СРБ	0,990	(0,982,0,998)	0,020

Примечания: BNP – натрийуретический пептид; СРБ – с-реактивный белок; SpO₂ – сатурация; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

фактором риска тяжелого течения COVID-19. Патофизиологическое обоснование данной взаимосвязи включает характерные для АГ процессы: дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повреждение органов-мишеней, хроническое воспаление и эндотелиальная дисфункция [2].

Результаты регрессионного анализа также продемонстрировали, что возраст ассоциирован с риском осложнений COVID-19, что подтверждается литературными данными [10; 11; 12]. Также было подтверждено, что низкая сатурация при поступлении является значимым фактором риска

неблагоприятного исхода COVID-19. По данным ряда международных исследований, низкий уровень сатурации используется в качестве критерия тяжести КВИ среди всех категорий больных, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13; 14].

Развитие системного воспаления является ключевым признаком коронавирусной инфекции, сопровождающийся повышением уровня концентрации таких маркеров, как СОЭ, ферритин, ЛДГ, ИЛ-6 и прокальцитонин. Среди них С-реактивный белок выделяется своей универсальностью и высокой чувствительностью, концентрация кото-

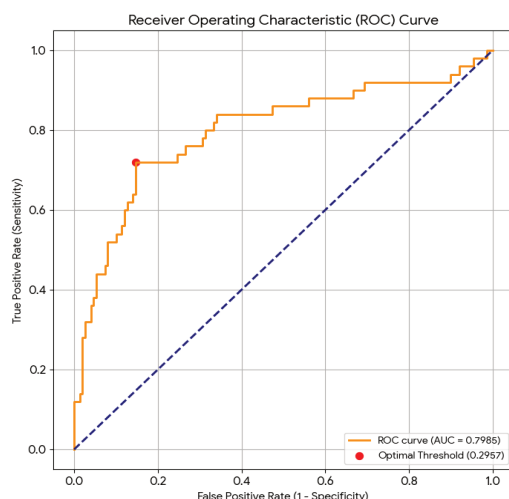


Рис. 1. ROC-кривая прогностической модели летального исхода у лиц с АГ и COVID-19 (AUC=0,7985)

Fig. 1. ROC curve of the predictive model for fatal outcome in individuals with hypertension and COVID-19 (AUC=0,7985)

рого увеличивается при развитии воспаления и значительно падает при выздоровлении. Учитывая эти динамические свойства, СРБ был избран в качестве основного белка острой фазы для построения прогностических моделей. Включение С-реактивного белка в финальную модель логистической регрессии, несмотря на более высокие медианные значения в группе выписанных по результатам однофакторного анализа, обосновано его независимой прогностической ценностью при многомерном анализе. Наши выводы согласуются с данными других исследований, подтверждающих, что повышенная концентрация СРБ служит предиктором тяжелых форм и летальности при COVID-19 [11; 15].

Повышенный уровень BNP может быть использован в качестве одного из критериев для диагностики тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентов с АГ, а также как независимый фактор развития летального исхода [16]. Наши данные согласуются с этими выводами, демонстрируя достоверно более высокие концентрации BNP у пациентов с АГ и тяжелым течением COVID-19.

Таким образом, в построенной нами многофакторной модели значимыми предикторами летального исхода стали возраст, повышенная концентрация С-реактивного белка, BNP и низкий уровень сатурации. Важным преимуществом используемых нами предикторов является их доступность, поскольку эти показатели входят в стандартный алгоритм обследования пациентов с COVID-19 [8; 9; 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск летального исхода COVID-19 у лиц с АГ ассоциирован с возрастом ≥ 60 лет, низкими уровнем сатурации и повышением содержания в крови BNP и СРБ. Разработанная и предложенная нами модель на основе логистической регрессии, учитывающая вышеуказанные показатели на момент госпитализации, обладает высокой и сбалансированной прогностической ценностью и может быть использована для эффективной стратификации риска летального исхода КВИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрявцева Н. А., Чорбинская С. А., Девяткин А. В. и др. Особенности течения COVID-19 у госпитализированных больных. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023;1:25-32. doi:10.48612/cgma/bfu5-humt-m6dv.
2. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзианова А. И. и др. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(1):4-10. doi:10.20996/1819-6446-2023-01-10.
3. Коростовцева Л. С., Ротарь О. П., Конради А. О. COVID 19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? Артериальная ги-

пертензия. 2020;26(2):124-132. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132.

4. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А. и др. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003.

5. Ahmad R. A., Ameen A., Doaa M S., Alkharraz H., et al. The Association of Hypertension with Increased Mortality Rate During the COVID-19 Pandemic: An Update with Meta-analysis. J Epidemiol Glob Health. 2023;13(3): 495-503. doi:10.1007/s44197-023-00130-3.

6. Садыкова Д. И., Халиуллина С. В., Анохин В. А. и др. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, госпитализированных в стационар. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(5):88-96. doi:10.21508/1027-4065-2021-66-5-88-96.

7. Bani Hani S., Ahmad M. Effective Prediction of Mortality by Heart Disease Among Women in Jordan Using the Chi-Squared Automatic Interaction Detection Model: Retrospective Validation Study. JMIR Cardio. 2023;7:e48795. doi:10.2196/48795.

8. Карякин Н. Н., Саперкин Н. В., Баврина А. П. и др. Модернизация прогностических регрессионных моделей для оценки количества летальных исходов при новой коронавирусной инфекции. Современные технологии в медицине. 2020;12(4):6-12, doi:10.17691/stm2020.12.4.01.

9. Ильина Н. А., Слепцова С. С., Дьячковская П. С. и др. Предикторы тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия). Современные проблемы науки и образования. 2022;2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31631>. doi:10.17513/spno.31631.

10. Docherty A. B., Harrison E. M., Green C. A., et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. The BMJ. 2020;369(3):1-12. doi:10.1136/bmj.m1985.

11. Izcovich A., Ragusa M. A., Tortosa F., et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLoS ONE. 2020;15(11):1-30. doi:10.1371/journal.pone.0241955.

12. Dessie Z. G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. BMC Infectious Diseases. 2021;21(1):855. doi:10.1186/s12879-021-06536-3.

13. Mejía F., Medina C., Cornejo E., et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in

hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. PLoS ONE. 2020;15. (12):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0244171.

14. Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Конради А. О. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2). Кардиология. 2021;61(9):20-32. doi:10.18087/cardio.2021.9.n1680.

15. Villoteau A., Asfar M., Otecko M., et al. Elevated C-reactive protein in early COVID-19 predicts worse survival among hospitalized geriatric patients. PLoS ONE. 2021;16 (9):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0256931.

16. Арсентьева Е. В., Чугунова А. В., Джуганова В. О. Мозговой натрийуретический пептид в диагностике сердечной недостаточности у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(5):98-101.

17. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Версия 12 от 12.09.2021», Москва, 2021; URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf.

REFERENCES

1. Kudryavtseva N. A., Chorbinskaya S. A., Devyatkin A. V., et al. Features of the course of COVID-19 infection in a multidisciplinary hospital. Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2023;1:25-32. (In Russ.). doi:10.48612/cgma/bfu5-humt-m6dv.
2. Podzolkov V. I., Bragina A. E., Tarzimanova A. I., et al. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2023;19(1):4-10. (In Russ.). doi:10.20996/1819-6446-2023-01-10.
3. Korostovtseva L. S., Rotar O. P., Konradi A. O. COVID 19: what are the risks in hypertensive patients? Arterial Hypertension. 2020;26(2):124-132. (In Russ.). doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132.
4. Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3003. (In Russ.). doi:10.15829/1728-8800-2021-30035.

5. Ahmad R. A., Ameen A., Doaa M S., Alkharraz H., et al. The Association of Hypertension with Increased Mortality Rate During the COVID-19 Pandemic: An Update with Meta-analysis. *J Epidemiol Glob Health*. 2023;13(3): 495-503. doi:10.1007/s44197-023-00130-3.
6. Sadykova D. I., Khaliullina S. V., Anokhin V. A., et al. Clinical manifestations of new coronavirus infection (COVID-19) in children admitted to hospital. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2021;66(5):88-96. (In Russ.). doi:10.21508/1027-4065-2021-66-5-88-96.
7. Bani Hani S., Ahmad M. Effective Prediction of Mortality by Heart Disease Among Women in Jordan Using the Chi-Squared Automatic Interaction Detection Model: Retrospective Validation Study. *JMIR Cardio*. 2023;7:e48795. doi:10.2196/48795.
8. Karyakin N. N., Saperkin N. V., Bavrina A. P., et al. Modernization of regression models to predict the number of deaths from the new coronavirus infection. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020;12(4):6-12. (In Russ.). doi:10.17691/stm2020.12.4.01.
9. Ilina N. A., Sleptsova S. S., Diachkovskaia P. S., et al. Predictors of the severity of the course of the new coronavirus infection covid-19 in the republic of sakha (Yakutia). *Modern problems of science and education*. 2022;2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31631>. (In Russ.). doi:10.17513/spno.31631.
10. Docherty A. B., Harrison E. M., Green C. A., et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *The BMJ*. 2020;369 (3):1-12. doi:10.1136/bmj.m1985.
11. Izcovich A., Ragusa M.A., Tortosa F., et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE*. 2020;15(11):1-30. doi:10.1371/journal.pone.0241955.
12. Dessie Z. G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):855. doi:10.1186/s12879-021-06536-3.
13. Mejía F., Medina C., Cornejo E., et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS ONE*. 2020;15. (12):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0244171.
14. Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Konradi A. O., et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2»). *Kardiologiya*. 2021;61(9):20-32. (In Russ.). doi:10.18087/cardio.2021.9.n1680.
15. Villoteau A., Asfar M., Oteko M., et al. Elevated C-reactive protein in early COVID-19 predicts worse survival among hospitalized geriatric patients. *PLoS ONE*. 2021;16 (9):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0256931.
16. Arsenteva E. V., Chugunova A. V., Dzhuganova V. O. Brain natriuretic peptide in diagnosis of heart failure in patients with new coronavirus infection (COVID-19). *Bashkortostan Medical Journal*. 2020;15(5):98-101. (In Russ.).
17. Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19): temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation “Version 12 of September 12, 2021”. Moscow. 2021. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ КАК ПРЕДИКТОРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Усеинова Р. Х., Белоглазов В. А., Яцков И. А., Агеева Е. С., Репинская И. Н., Келедзиева Э. В., Гербали О. 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: Усеинова Реан Хайриевна, аспирант, ассистент кафедры внутренней медицины №2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: rean98@mail.ru

For correspondence: Rean Kh. Useinova, 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: rean98@mail.ru

Information about authors:

Useinova R. Kh., <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

Beloglazov V. A., <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Yatskov I. A., <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Ageeva E. S., <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Repinskaya I. N., <http://orcid.org/0000-0001-6200-1699>

Keledzhiyeva E. V., <https://orcid.org/0000-0002-1111-5079>

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

РЕЗЮМЕ

Проблема раннего выявления структурно-функциональных предикторов кардиального ремоделирования у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) характеризуется растущей актуальностью и важным клиническим значением. Ввиду расширения представлений о диабетической кардиомиопатии, одну из ключевых ролей в этиопатогенезе которой играет хроническое воспаление и эндотоксинемия, изучение роли биомаркеров, отражающих данные патогенетические звенья, представляет интерес. Цель: оценить прогностическую ценность липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в выявлении ремоделирования миокарда у пациентов с СД1. Материал и методы. В исследование было включено 78 пациентов эндокринологического отделения ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко» с диагнозом СД1. Пациентам были проведены общеклинические исследования, а также исследование плазмы крови методом иммуноферментного анализа для определения уровня ЛСБ (мкг/мл) и вч-СРБ (мг/л). Инструментальное исследование включало в себя проведение трансторакальной эхокардиографии с оценкой индекса массы и массы миокарда левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Прогностическая ценность изучаемых маркеров оценивалась с помощью ROC-анализа. Статистическая обработка проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 27. Результаты. ROC-анализ показал высокую диагностическую эффективность ЛСБ для выявления гипертрофии ЛЖ: площадь под кривой (AUC) составила 0,778 (95% ДИ: 0,649-0,907), $p=0,001$. Пороговое значение ЛСБ определено как $>8,02$ мкг/мл (чувствительность 88,9%, специфичность 66,7%). Для вч-СРБ пороговым значением стал уровень $>1,62$ мг/л (AUC=0,767), для ЛПВП – $\leq 1,34$ ммоль/л (AUC=0,736), $p=0,001$. Заключение. Установлено, что ЛСБ, вч-СРБ и ЛПВП являются значимыми предикторами ремоделирования миокарда при СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет, липополисахарид-связывающий белок, высокочувствительный С-реактивный белок, ремоделирование левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка.

THE ROLE OF BIOMARKERS OF INFLAMMATION AND ENDOTOXIN-BINDING SYSTEMS IN THE STRATIFICATION OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Useinova R. Kh., Beloglazov V. A., Yatskov I. A., Ageeva E. S., Repinskaya I. N.

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

SUMMARY

The problem of early detection of structural and functional predictors of cardiac remodeling in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) is characterized by growing relevance. Due to the expansion of understanding of diabetic cardiomyopathy, one of the key roles in the etiopathogenesis of which is played by chronic inflammation and endotoxemia, the study of the role of biomarkers reflecting these pathogenetic links is of particular interest. The aim is to evaluate the prognostic value of lipopolysaccharide-binding protein (LBP), highly sensitive C-reactive

protein (hs-CRP) and high-density lipoproteins (HDL) in detecting myocardial remodeling in patients with DM1. Material and methods. The study included 78 patients of the endocrinology department «N.A. Semashko RCH» with a diagnosis of DM1. The median age was 35 (23.0-42.35) full years. The patients underwent general clinical studies, as well as an enzyme immunoassay (ELISA) study of blood plasma to determine the level of LBP (mcg/ml) and hs-CRP (mg/l). The instrumental study included transthoracic echocardiography with an assessment of the left ventricular mass and left ventricular mass index, the thickness of the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle. The prognostic value of the studied markers was assessed using ROC analysis. Statistical processing was performed using the IBM SPSS Statistics 27 program. Results. ROC analysis showed high diagnostic efficacy of LBP for detecting LV hypertrophy: the area under the curve (AUC) was 0.778 (95% CI: 0.649-0.907), $p=0.001$. The threshold value of LBP was defined as >8.02 mg/l (sensitivity 88.9%, specificity 66.7%). For hs-CRP, the threshold value was >1.62 mg/l (AUC=0.767), for HDL – <1.34 mmol/l (AUC=0.736), $p=0.001$. Conclusion. It has been established that LBP, hs-CRP and HDL are significant predictors of myocardial remodeling in DM1.

Key words: diabetes mellitus, lipopolysaccharide-binding protein, highly sensitive C-reactive protein, left ventricular remodeling, left ventricular myocardial mass index.

Раннее выявление кардиальных осложнений у лиц с сахарным диабетом 1 типа (СД1) представляет значимую клиническую задачу, обусловленную высоким вкладом сердечно-сосудистой патологии в структуру смертности этой категории больных [1]. Ключевым звеном в развитии данных осложнений выступает специфическое структурно-функциональное ремоделирование миокарда, центральным маркером которого является гипертрофия левого желудочка, оцениваемая по индексу его массы [2].

Ввиду того, что СД1 поражает, как правило, молодое и трудоспособное население, определение предикторов структурно-функционального ремоделирования миокарда, неуклонно приводящего к развитию сердечной недостаточности, является одной из первостепенных задач, лежащих перед научным сообществом с целью сохранения здоровья и экономического потенциала данной группы пациентов. В связи с этим важно найти практическое применение выявленным предиктивным особенностям вклада маркеров эндотоксинемии и воспаления в процессы ремоделирования миокарда, сумев интегрировать новые биомаркеры в классические, традиционные клинико-инструментальные модификаторы сердечно-сосудистого риска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 78 пациентов с установленным диагнозом СД1, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РК «Республиканская больница имени Н.А. Семашко». Группу контроля составили 23 здоровых человека, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу. Диагноз СД1 верифицирован в соответствии с критериями Российской ассоциации эндокринологов (клинические рекомендации МЗ РФ «Сахарный диабет 1 типа у взрослых», 2022 г.). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013 г.) и одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный

университет имени В.И. Вернадского» (протокол №3 от 03.04.2025 г.). Все участники были предварительно информированы о ходе исследования и предоставили письменное добровольное согласие. Критерии исключения из исследования: возраст старше 60 лет, отказ от участия, воспалительные заболевания кишечника в анамнезе, острые инфекционные или онкологические заболевания, проведение противоопухолевой терапии, беременность или лактация. На момент обследования у пациентов отсутствовали признаки обострения хронических инфекционных заболеваний, способные оказывать влияние на уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ).

Концентрацию ЛСБ и вч-СРБ в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реагентов (Cloud-Clone Corp., Китай) на базе центра коллективного пользования научного оборудования «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Эхокардиография проводилась одним из авторов на аппарате экспертного класса Samsung Medison HS50 с измерением параметров ремоделирования ЛЖ (индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ)). Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27.0. Для оценки прогностической значимости изучаемых маркеров в контексте развития ремоделирования миокарда проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых, а также определялись пороговые значения (cut-off) для ЛСБ, вч-СРБ и ЛПВП, способные влиять на риск увеличения ИММЛЖ. Статистически значимыми прогностические модели считали при значении $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики исследуемых групп пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика исследуемой и контрольной групп пациентов.

Table 1. Clinical, instrumental and laboratory characteristics of the studied and control groups of patients.

Признаки		СД1 (n=78)	Контроль (n=23)	Значимость различий, p
Пол	Мужчины абс. (%)	33 (40,0%)	9 (40,0%)	>0,05
	Женщины абс. (%)	45 (60,0%)	14 (60,0%)	>0,05
АГ на момент включения абс. (%)	да	33 (42,3%)	-	<0,001
	нет	45 (57,7%)	-	<0,001
Возраст, полных лет Me (Q1-Q3)		35 (23,0-42,35)	34 (25,0-40,0)	>0,05
ИМТ, кг/м ² Me (Q1-Q3)		23,0 (21,0-26,7)	22,5 (20,8-24,9)	>0,05
HbA1C, %		8,72 (8,1-10,0)	5,20 (4,90-5,40)	<0,001
Альбуминурия, мг/сут		41,61 (21,1-69,21)	8,50 (5,30; 12,20)	<0,001
ЛСБ, мкг/мл Me (Q1-Q3)		8,29 (6,14-11,1)	1,14 (0,43-2,82)	<0,001
вч-СРБ, мг/л Me (Q1-Q3)		0,898 (0,325-2,42)	0,41 (0,10-1,05)	0,002
ЛПВП, ммоль/л		1,2 [0,94; 1,37]	1,52 [1,35; 1,70]	<0,001
ТМЖП, см Me (Q1-Q3)		1 (0,825-1,1)	0,8 (0,7-0,9)	0,003
ТЗС ЛЖ, см Me (Q1-Q3)		1 (0,9-1,1)	0,75 (0,7-0,9)	0,001
ОТС Me (Q1-Q3)		0,42 (0,39-0,47)	0,35 (0,32-0,38)	<0,001
ММЛЖ, г Me (Q1-Q3)		159 (133,0-182,0)	120 (105,0-140,0)	0,001
ИММЛЖ, г/м ² Me (Q1-Q3)		76,5 (58,0-96,5)	65,0 (58,0-75,0)	<0,001
ФВ ЛЖ, % Me (Q1-Q3)		56,5 (58,0-65,0)	62,0 (58,0-67,0)	>0,05

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; СД1 – сахарный диабет 1 типа; ИМТ – индекс массы тела, кг/м²; HbA1C – гликированный гемоглобин, %; ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок, мкг/мл; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л; ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ммоль/л; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см; ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки, см; ММЛЖ, г; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, г/м²; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, %, абс. – абсолютные значения.

Данные, приведенные в таблице, демонстрируют, что группы пациентов с СД1 и контроля были сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела. В группе СД1 артериальная гипертензия на момент включения в исследование была диагностирована у 42,3% пациентов (n=33).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о значимых различиях в биохимических и эхокардиографических параметрах между сравниваемыми группами. В группе пациентов с СД1 зафиксированы достоверно более высокие концентрации маркеров системного воспалительного ответа и эндотоксинемии. Так, медиана уровня липополисахарид-связывающего белка составила 8,29 мкг/мл (6,14-11,1), $p<0,001$. Аналогичная тенденция отмечена для вч-СРБ (0,898 мг/л (0,325-2,42), $p=0,002$).

Также у данной категории пациентов были выявлены признаки структурного ремоделирования миокарда левого желудочка. Эхокардиографиче-

ское исследование показало статистически значимое увеличение ТМЖП ($p=0,003$) и ТЗС ЛЖ ($p=0,001$) по сравнению с контрольной группой. Более того, масса миокарда левого желудочка также оказалась повышенной – 159 г (133,0-182,0; $p=0,001$), что при расчёте на площадь поверхности тела отразилось в увеличении индекса массы миокарда до 76,5 г/м² (58,0-96,5), $p<0,001$.

В рамках исследования была проведена количественная оценка прогностической значимости ЛСБ, вч-СРБ и ЛПВП в отношении одного из ключевых маркеров поражения сердца – индекса массы миокарда левого желудочка. Результаты ROC-анализа продемонстрировали значимую диагностическую эффективность определения концентрации ЛСБ в отношении выявления гипертрофии миокарда левого желудочка (рис. 1).

Величина площади под ROC-кривой (AUC) составила $0,778 \pm 0,066$ ($p=0,001$; 95% ДИ: 0,649-0,907). Оптимальным пороговым значением ЛСБ,

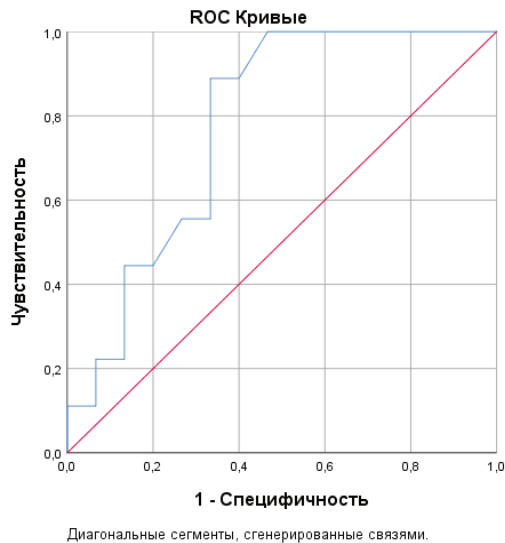


Рис. 1. ROC-кривая для оценки эффективности модели прогнозирования ремоделирования миокарда при увеличении концентрации ЛСБ
Fig. 1. ROC curve for evaluating the effectiveness of a model for predicting myocardial remodeling with an increase in LBP concentration

ассоциированным с увеличением ИММЛЖ, был определен уровень 8,02 мг/л. При данном пороге чувствительность теста достигала 88,9%, а специфичность – 66,7%, что подтверждает высокую диагностическую ценность модели ($p=0,001$).

Также ROC-анализ подтвердил значимую диагностическую роль вч-СРБ: площадь под кривой (AUC) составила 0,767 ($p=0,001$; 95% ДИ: 0,556-0,978) (рис. 2).

Согласно результатам ROC-анализа, оптимальным прогностическим порогом для высокочувствительного С-реактивного белка, ассоциированного с увеличением индекса массы миокарда, была установлена концентрация 1,62 мг/л. Использование данного порога обеспечивает высокую диагностическую эффективность метода: чувствительность составляет 80,0%, а специфичность достигает 91,7%. Таким образом, превышение уровня вч-СРБ значения в 1,62 мг/л может служить надёжным лабораторным критерием, свидетельствующим о высокой вероятности развития гипертрофии миокарда левого желудочка в исследуемой клинической популяции.

При оценке прогностической значимости концентрации ЛПВП определена значимая, хотя и умеренная, способность ЛПВП к выявлению ремоделирования миокарда у пациентов с СД1: площадь под ROC-кривой составила $0,736 \pm 0,068$ ($p=0,001$) при 95% ДИ: 0,604-0,868 (рис. 3).

Пороговое значение концентрации ЛПВП, ассоциированное с повышенным риском ремоделирования, определено как $\leq 1,34$ ммоль/л. Чув-

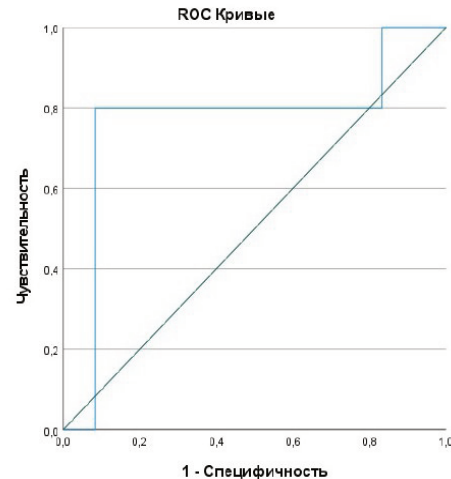


Рис. 2. ROC-кривая для оценки эффективности модели прогнозирования ремоделирования миокарда при изменении концентрации вч-СРБ
Fig. 2. ROC curve for evaluating the effectiveness of a model for predicting myocardial remodeling with an increase in hs-CRP concentration

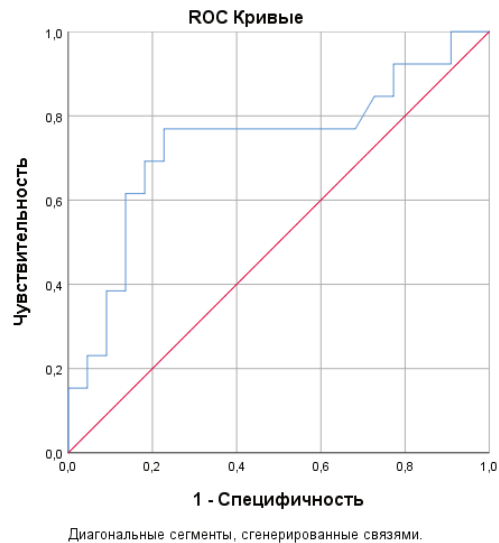


Рис. 3. ROC-кривая для оценки эффективности модели прогнозирования ремоделирования миокарда при изменении концентрации ЛПВП
Fig. 3. ROC curve for evaluating the effectiveness of a model for predicting myocardial remodeling with an increase in HDL concentration

ствительность критерия составила 76,9%, специфичность – 77,3%, $p=0,001$. Таким образом, уровень ЛПВП $\leq 1,34$ ммоль/л может служить дополнительным маркером риска структурного ремоделирования сердца при СД 1 типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые осложнения сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности

пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1), что актуализирует поиск предикторов их раннего развития [3]. СД1, традиционно рассматриваемый как заболевание с преобладанием аутоиммунного компонента, все чаще признается состоянием, тяжесть течения которого во многом обусловлена степенью персистирующего низкоинтенсивного воспаления. Результаты настоящего исследования вносят существенный вклад в понимание данного феномена, демонстрируя, что напряженность антиэндотоксического ответа, оцениваемая по уровню ЛСБ и степень системного воспаления, определяемая концентрацией вч-СРБ, являются не просто сопутствующими характеристиками, а значимыми предикторами структурного ремоделирования миокарда на доклинической стадии развития данного процесса.

В настоящее время известно, что хроническая эндотоксинемия потенцирует эндотелиальную дисфункцию и усугубляет гипоперфузию, индуцированную гипергликемией, опосредуя хроническое ишемическое воздействие на миокард, которое компенсаторно ведет к гипертрофии кардиомиоцитов [4]. В свою очередь хроническая гипергликемия активирует множество взаимосвязанных биохимических путей, включая полиольный путь, образование конечных продуктов гликирования, активацию протеинкиназы С, окислительный стресс посредством нескольких клеточных механизмов, а также гексозаминовый биосинтетический путь [5; 6]. В исследованиях М. Ю. Яковлева подтверждается, что «эндотоксиновая агрессия» кишечного происхождения активирует врожденный иммунитет через Toll-подобные рецепторы, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов, что, в свою очередь, может инициировать или усугублять аутоиммунный ответ против β -клеток поджелудочной железы, особенно у лиц с генетической предрасположенностью [7]. Эти процессы в совокупности способствуют чрезмерному окислительному повреждению, эндотелиальной дисфункции, воспалению и неблагоприятному ремоделированию сердца, в конечном итоге ускоряя повреждение сердечно-сосудистой системы [6]. В то время, как патогенетический вклад эндотоксинемии в кардиальное ремоделирование при сахарном диабете 2 типа начал изучаться сравнительно недавно, роль дисбаланса эндотоксин-связывающих систем в патогенезе диабетической кардиомиопатии при СД1 практически не изучена. Известно, что повышенный уровень провоспалительных факторов стимулирует эндотелиальные клетки к секреции других провоспалительных агентов, которые индуцируют секрецию различных белков острой фазы и модулируют хроническое воспаление в том числе в клетках миокарда [8]. Сообщается,

что инсулин ингибирует биодоступность NO через путь p38 MAPK-cFOS и усиливает воспаление у лиц с гипергипергликемией и инсулинорезистентностью [9]. Кроме того, уровень воспаления повышается в эндотелиальных клетках при воздействии гипергипергликемической сыворотки, а эндотелиальные клетки являются третьим по численности типом клеток сердца, составляя около 12% от общего числа клеток предсердий и 8% от общего числа клеток желудочков соответственно [10]. Митохондриальная дисфункция вызывает эндотелиальную дисфункцию и способствует воспалению за счет образования избыточного количества активных форм кислорода [11].

Известно, что диабетическая кардиомиопатия (ДКМ) представлена двумя фенотипами: гипергликемия, липотоксичность и инсулинорезистентность являются более важными факторами для ДКМ с фенотипом ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), аутоиммунитет особенно связан с ДКМ с фенотипом ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), а отложение конечных продуктов гликирования (AGEs), по-видимому, способствует обоим фенотипам [12]. В наших предыдущих исследованиях исследовалась роль вч-СРБ и ЛСБ в развитии гипертрофического ремоделирования миокарда у пациентов с СД1, где для количественной оценки влияния уровней вч-СРБ и ЛСБ были построены регрессионные модели, в которых ИММЛЖ выступал в качестве зависимой переменной. Настоящее исследование было сфокусировано на определении диагностической ценности ЛСБ, вч-СРБ и ЛПВП как маркеров-предикторов кардиального ремоделирования у пациентов с СД1. Модель прогнозирования ремоделирования при повышении установленного уровня ЛСБ $> 8,02$ мкг/мл ($AUC = 0,778$) обладает высокой чувствительностью (88,9%), что в перспективе делает определение концентрации ЛСБ ценным скрининговым инструментом для выявления пациентов, требующих расширенного обследования. Пороговое значение вч-СРБ $> 1,62$ мг/л ($AUC=0,767$), в свою очередь, характеризуется высокой специфичностью (91,7%), позволяя с высокой долей вероятности прогнозировать наличие активного ремоделирования. В результате исследования прогностическую ценность продемонстрировал также уровень липопротеинов высокой плотности ($cut-off \leq 1,34$ ммоль/л, чувствительность 76,9%, специфичность 77,3%, $p=0,001$). Полученные данные расширяют традиционные рамки оценки дислипидемии при СД1, смещая фокус с атерогенных фракций на кардиопротективный потенциал ЛПВП. Известно, что ЛПВП нейтрализуют иммуностимулирующую активность эндотоксинов и ингибируют высвобождение ФНО- α из человеческих макрофагоподобных

моноцитарных клеток ТНР-1, следовательно, обладают противовоспалительными свойствами [13]. Способность ЛПВП связывать эндотоксин исследована еще в конце XX века – так, например, Levine и соавт. исследовали уровни ЛПВП у мышей во время эндотоксинемии и сообщили, что более высокие уровни ЛПВП были связаны со снижением уровня провоспалительных цитокинов в плазме [14]. ЛПВП обладают прямыми кардиопротективными эффектами, независимыми от уровня холестерина, включая стимуляцию синтеза оксида азота, антиоксидантную и противовоспалительную активность. Дефицит функционально активных ЛПВП при СД1 создает условия для прогрессирования фиброза и гипертрофии в ответ на метаболический и воспалительный стресс. Клинически значимым результатом исследования является определение порогового значения ЛПВП ($\leq 1,34$ ммоль/л), которое может служить дополнительным, доступным критерием для стратификации сердечно-сосудистого риска при СД1.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Относительно небольшой размер выборки и одномоментный дизайн ограничивают возможность экстраполяции результатов и установления причинно-следственных связей, что требует подтверждения выявленных ассоциаций в проспективных исследованиях. Однократное измерение биомаркеров не учитывает их вариабельность во времени, а отсутствие данных о других провоспалительных цитокинах ограничивает полноту оценки системного воспаления. Тем не менее, полученные результаты представляют клиническую ценность и служат основой для дальнейших исследований по валидации предложенных пороговых значений у пациентов с СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленная в исследовании триада изменений, характеризующаяся повышением уровня ЛСБ, вЧ-СРБ и снижением уровня ЛПВП, является ключевой характеристикой системного метаболического стресса при СД1. Оценка прогностической ценности в выявлении ремоделирования миокарда, а также определение пороговых значений данных маркеров может служить основой для скрининговой диагностики пациентов с СД1 на этапе амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений с целью выявления наиболее ранних структурно-функциональных изменений миокарда при СД1. Лабораторное выявление вышеуказанных изменений на этапе первичной диагностики должно служить прямым показанием к проведению расширенной эхокардиографии. Создание многофакторных, унифицированных и комплексных алгоритмов обследования пациентов с СД1 с учетом данных

маркеров может позволить не только стратифицировать риск, но и определить ведущий механизм повреждения у конкретного пациента, открывая путь к новым персонифицированным терапевтическим вмешательствам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bazmandegan G., Abbasifard M., Nadimi A. E. et al. Cardiovascular risk factors in diabetic patients with and without metabolic syndrome: a study based on the Rafsanjan cohort study. *Sci Rep.* 2023;13:559. doi:10.1038/s41598-022-27208-5.
2. Palazzuoli A., Iacoviello M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Heart Fail Rev.* 2023;28(3):585-596. doi:10.1007/s10741-022-10238-6.
3. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice.* 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.
4. Colliva A., Braga L., Giacca M. et al. Endothelial cell–cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease. *The Journal of physiology.* 2020; 598(14):2923-2939. doi:10.1113/JP276758.
5. Yan L. J. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med.* 2018;1(1):7-13. doi:10.1002/ame2.12001.
6. Hussain A. Chronic hyperglycemia and cardiovascular dysfunction: an in-depth exploration of metabolic and cellular pathways in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol Endocrinol Rep.* 2025;11(1):39. doi:10.1186/s40842-025-00247-3.
7. Окорочков П. Л., Аниховская И. А., Волков И. Э., Яковлев М. Ю. Кишечный эндотоксин в индукции сахарного диабета первого типа. *Физиология человека.* 2011;37(2):138-141.
8. Lillo R., Graziani F., Franceschi F., Iannaccone G., Massetti M., Olivotto I., Crea F., Liuzzo G. Inflammation across the spectrum of hypertrophic cardiac phenotypes. *Heart Fail Rev.* 2023;28(5):1065-1075. doi:10.1007/s10741-023-10307-4.
9. Chandel S., Sathis A., Dhar M., et al. Hyperinsulinemia promotes endothelial inflammation via increased expression and release of Angiopoietin-2. *Atherosclerosis.* 2020;307:1-10. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.016.
10. Litviňuková M., Talavera-López C., Maatz H. et al. Cells of the adult human heart. *Nature.*

2020;588(7838):466-472. doi:10.1038/s41586-020-2797-4.

11. Terriaca S., Fiorelli E., Scioli M. G., et al. Endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicles: potential therapeutic application in tissue repair and regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6375. doi:10.3390/ijms22126375.

12. Seferović P. M., Paulus W. J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *European heart journal*. 2015;36(27):1718-1727. doi:10.1093/eurheartj/ehv134.

13. Mousa H., Thanassoulas A., Zughaier S. M. ApoM binds endotoxin contributing to neutralization and clearance by High Density Lipoprotein. *Biochem Biophys Rep*. 2023;34:101445. doi: 10.1016/j.bbrep.2023.101445.

14. Levine D. M., Parker T. S., Donnelly T. M. et al. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(24):12040-12044. doi:10.1073/pnas.90.24.12040.

REFERENCES

1. Bazmandegan G., Abbasifard M., Nadimi A. E., et al. Cardiovascular risk factors in diabetic patients with and without metabolic syndrome: a study based on the Rafsanjan cohort study. *Sci Rep*. 2023;13:559. doi:10.1038/s41598-022-27208-5.

2. Palazzuoli A., Iacoviello M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Heart Fail Rev*. 2023;28(3):585-596. doi:10.1007/s10741-022-10238-6.

3. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.

4. Colliva A., Braga L., Giacca M., et al. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease. *The Journal of physiology*. 2020; 598(14):2923-2939. doi:10.1113/JP276758.

5. Yan L. J. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med*. 2018;1(1):7-13. doi:10.1002/ame2.12001.

6. Hussain A. Chronic hyperglycemia and cardiovascular dysfunction: an in-depth exploration of metabolic and cellular pathways in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol Endocrinol Rep*. 2025;11(1):39. doi:10.1186/s40842-025-00247-3.

7. Okorokov P. L., Anikhovskaya I. A., Volkov I. E., Yakovlev M. Yu. Intestinal endotoxin in the induction of type I diabetes mellitus. *Human physiology*. 2011;37(2):138-141. (In Russ.).

8. Lillo R., Graziani F., Franceschi F., Iannaccone G., Massetti M., Olivetto I., Crea F., Liuzzo G. Inflammation across the spectrum of hypertrophic cardiac phenotypes. *Heart Fail Rev*. 2023;28(5):1065-1075. doi:10.1007/s10741-023-10307-4.

9. Chandel S., Sathis A., Dhar M., et al. Hyperinsulinemia promotes endothelial inflammation via increased expression and release of Angiopoietin-2. *Atherosclerosis*. 2020;307:1-10. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.016.

10. Litviňuková M., Talavera-López C., Maatz H. et al. Cells of the adult human heart. *Nature*. 2020;588(7838):466-472. doi:10.1038/s41586-020-2797-4.

11. Terriaca S., Fiorelli E., Scioli M. G. et al. Endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicles: potential therapeutic application in tissue repair and regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6375. doi:10.3390/ijms22126375.

12. Seferović P. M., Paulus W. J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *European heart journal*. 2015;36(27):1718-1727. doi:10.1093/eurheartj/ehv134.

13. Mousa H., Thanassoulas A., Zughaier S. M. ApoM binds endotoxin contributing to neutralization and clearance by High Density Lipoprotein. *Biochem Biophys Rep*. 2023;34:101445. doi: 10.1016/j.bbrep.2023.101445.

14. Levine D. M., Parker T. S., Donnelly T. M. et al. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(24):12040-12044. doi:10.1073/pnas.90.24.12040.

КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ У БОЛЬНОГО С ИЗОЛИРОВАННОЙ ДЕКТРОКАРДИЕЙ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Дресвянникова А. С.¹, Шатов Д. В.^{1,2}, Захарьян Е. А.², Радковская М. С.²

¹ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия

²Ордена 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: Радковская Марина Сергеевна, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. 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:

Dresvyannikova A. S., <https://orcid.org/0009-0002-7450-9427>

Shatov D. V., <https://orcid.org/0000-0003-2248-5400>,

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

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

РЕЗЮМЕ

Декстрокардия является редкой врожденной аномалией, для которой характерно правостороннее расположение сердца и нередко в сочетании с полной транспозицией внутренних органов (situs inversus totalis). Несмотря на то, что частота ишемической болезни сердца у пациентов с декстрокардией сопоставима с таковой у лиц с нормальной топографией сердца, проведение коронарного шунтирования у данной категории больных представляет собой значительную диагностическую и техническую сложность. Это обусловлено зеркальным расположением камер сердца и коронарных артерий, что требует модификации стандартных алгоритмов диагностики и хирургического лечения ишемической болезни сердца. В статье представлен клинический случай успешного выполнения коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения у пациента 68 лет с зеркальной декстрокардией и полной транспозицией внутренних органов, страдающего многососудистым поражением коронарного русла. Подробно освещены особенности предоперационного обследования, включая интерпретацию электрокардиографических и эхокардиографических данных, а также результаты селективной коронарной ангиографии. Описаны принципы выбора хирургической тактики, конфигурации шунтов и типа трансплантатов с учетом индивидуальных анатомических особенностей пациента. В качестве основного артериального кондукта использована правая внутренняя грудная артерия. Послеоперационный период протекал без осложнений, гемодинамика оставалась стабильной, отмечено улучшение показателей сократительной функции миокарда. Пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Представленный клинический случай демонстрирует возможность безопасного и эффективного выполнения коронарного шунтирования у пациентов с декстрокардией при условии тщательной предоперационной подготовки, адаптации стандартных хирургических методик и скоординированной работы мультидисциплинарной команды.

Ключевые слова: декстрокардия, коронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, ангиография коронарных артерий, врожденный порок сердца.

ON-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN A PATIENT WITH ISOLATED DEXTROCARDIA

Dresvyannikova A. S.¹, Shatov D. V.^{1,2}, Zakharyan E. A.², Radkovskaya M. S.²

¹Crimean Republic Hospital named after N.A. Semashko, Simferopol, Russia

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

SUMMARY

Dextrocardia is a rare congenital anomaly characterized by right-sided positioning of the heart and is often associated with complete transposition of the internal organs (situs inversus totalis). Although the incidence of coronary artery disease in patients with dextrocardia is comparable to that in individuals with normal cardiac anatomy, coronary artery bypass grafting in this patient population represents a significant diagnostic and technical challenge. This is primarily due to the mirror-image arrangement of the cardiac chambers and coronary arteries, which necessitates modification of standard diagnostic algorithms and surgical approaches of coronary artery disease. This article presents a clinical case of successful coronary artery bypass grafting performed with cardiopulmonary bypass in a 68-year-old patient with mirror-image dextrocardia and situs inversus totalis who had multivessel coronary artery disease. Particular attention is paid to the features of preoperative evaluation, including interpretation of electrocardiographic and echocardiographic findings, as well as the results of selective

coronary angiography. The principles of surgical strategy selection, graft configuration, and conduit choice are described with consideration of the patient's individual anatomical characteristics. The right internal mammary artery was used as the primary arterial conduit for myocardial revascularization. The postoperative course was uneventful, with stable hemodynamic parameters and no perioperative complications. Improvement in myocardial contractile function was observed during follow-up. The patient was discharged from the hospital in satisfactory clinical condition. This clinical case demonstrates that coronary artery bypass grafting can be performed safely and effectively in patients with dextrocardia, provided that thorough preoperative assessment, adaptation of standard surgical techniques, and coordinated work of a multidisciplinary team are ensured.

Key words: dextrocardia, coronary artery bypass grafting, coronary artery disease, coronary angiography, congenital heart defect.

Декстрокардия (лат. dexter – правый, греч. kardia – сердце) представляет собой редкую врожденную аномалию, при которой сердце располагается в правой половине грудной клетки. По данным литературы, частота ее выявления составляет около 1,5% среди всех врожденных пороков сердца. Наиболее распространенными вариантами декстрокардии являются изолированная форма с сохранением нормального расположения других органов (так называемое правосформированное праворасположенное сердце) и «зеркальная» декстрокардия, при которой отмечается тотальная транспозиция торакоабдоминальных органов. Эти формы встречаются соответственно у 54% и 33% пациентов с правосторонним расположением сердца [1].

Декстрокардия, как правило, не сопровождается гемодинамически значимыми нарушениями и на протяжении жизни может оставаться бессимптомной. В связи с этим выявление патологии, особенно при отсутствии других аномалий, чаще всего происходит случайно при проведении инструментальных исследований, таких как ультразвуковое скрининговое обследование.

Несмотря на то, что частота ишемической болезни сердца у пациентов с декстрокардией сопоставима с таковой у лиц с нормальной топографией сердца, проведение коронарного шунтирования (КШ) в таких случаях представляет собой значительную техническую и диагностическую сложность. Анатомическое «зеркальное» расположение сердца и сосудов требует корректировки всех этапов ведения пациента: от регистрации ЭКГ и ангиографии до интраоперационного выбора трансплантатов и позиции операционной бригады. Именно это обстоятельство делает каждый случай хирургического вмешательства при декстрокардии уникальным.

В данной работе представлен клинический случай успешного выполнения КШ в условиях искусственного кровообращения у пациента с зеркальной декстрокардией, сочетающейся с полной транспозицией внутренних органов.

Мужчина 68 лет, поступил в стационар для проведения КШ. Жалобы при поступлении включали давящие боли за грудиной, возникающие

при физической нагрузке (ходьба до 200 м) и эпизодически в покое, купирующиеся в течение 3–5 минут после прекращения нагрузки или ингаляции изосорбида динитрата. Болен около трех лет, с момента появления ангинозных болей. После перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) клиническая симптоматика усилилась: сократилась дистанция безболевого ходьбы, возросла потребность в применении нитратов. В анамнезе – задний инфаркт миокарда с формированием зубца Q. Сопутствующая патология включала клинически излеченный туберкулез легких и сахарный диабет 2 типа с 14-летним стажем.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, показатели гемодинамики стабильные (АД – 120/70 мм рт. ст. на обеих руках, ЧСС – 74 уд/мин). При физикальном исследовании отмечался верхушечный толчок в V межреберье справа, границы относительной сердечной тупости смещены вправо. Аускультативно – тоны сердца приглушены, дыхание везикулярное.

Пациенту была выполнена обзорная рентгенография органов грудной клетки, подтверждена декстрапозиция сердца и аорты (рис. 1).

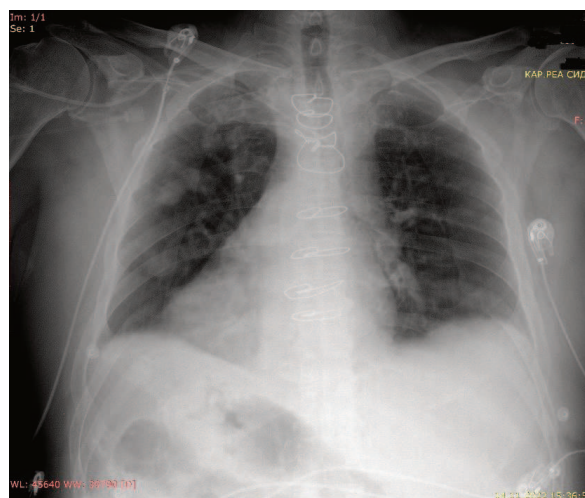


Рис.1. Рентгенограмма органов грудной клетки
Fig. 1. Chest radiograph

По данным ЭхоКГ: декстрокардия без признаков транспозиции сосудов, восходящая аорта – 3,5 см, левое предсердие – 3,7 см, правый желудочек – 2,4 см, конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) – 5,1 см, конечный систолический размер ЛЖ – 3,5 см, ударный объем – 74 мл, фракция выброса ЛЖ – 48%, толщина межжелудочковой перегородки – 1,1 см, толщина задней стенки ЛЖ – 1,1 см, правое предсердие не увеличено.

По данным селективной коронарной ангиографии выявлены гемодинамически значимые стенозы в устье ствола левой коронарной артерии (ЛКА), диагональной ветви ЛКА, огибающей ветви ЛКА, правой коронарной ветви (ПКА), а. intermedia, ретровентрикулярной ветви, окклюзия передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ЛКА (рис. 2).

Пациенту выполнена коронарная реваскуляризация миокарда: маммарокоронарное шунтирование правой внутренней грудной артерией с передней межжелудочковой ветвью ЛКА, аортокоронарное шунтирование с а. intermedia и ПКА. Метод анестезии: общая ингаляционная + неингаляционная анестезия с искусственной вентиляцией легких. При срединной стернотомии установлено праворасположенное и правосформированное сердце. Операция проведена в условиях искусственного кровообращения при гипотермии 34 °С. Кардиоплегия выполнялась тепловой аутокровью по Калафиори (1000 мл + 300 мл). Время пережатия аорты – 40 мин. Восстановление сердечной деятельности самостоятельное. Время искусственного кровообращения – 91 минута. Гемодинамика оставалась стабильной, вазопресоры и инотропы не применялись. Экстубация



Рис. 2. Результаты ангиографии коронарных артерий. а – бассейн ЛКА. б – бассейн ПКА
Fig. 2. Results of coronary artery angiography. a - LCA tract. b - RCA tract

произведена через 3 часа после вмешательства. Пациент переведен в профильное отделение через 89 часов.

Контрольная ЭхоКГ после операции: умеренная дилатация левого предсердия (4,1 см), глобальная сократимость сохранена (фракция выброса – 54%), конечно-диастолический объем – 106 мл, конечно-систолический – 58 мл, толщина межжелудочковой перегородки – 1,2 см, толщина задней стенки ЛЖ – 1,2 см. В полостях сердца явных тромбов не обнаружено, жидкости в полости перикарда не выявлено. Другие параметры – без патологических изменений.

Выписан из стационара на 10 суток после операции в удовлетворительном состоянии. Лечение пациента проводилось аналогично лечению пациентов без аномалии расположения сердца.

Ишемическая болезнь сердца у пациентов с декстрокардией встречается с частотой, сопоставимой с таковой у лиц с обычным (левосторонним) расположением сердца. Однако особенности анатомии у таких больных создают дополнительные сложности на всех этапах диагностики и хирургического лечения. Это делает каждый случай коронарного шунтирования при декстрокардии клинически значимым и уникальным, особенно в условиях полной транспозиции внутренних органов (situs inversus totalis).

Первое сообщение о выполнении КШ у пациента с декстрокардией датируется 1982 годом [2]. С тех пор в литературе накоплено относительно небольшое количество описаний подобных вмешательств, что связано как с редкостью самой аномалии, так и с техническими трудностями,

возникающими при оперативном лечении. У таких пациентов крайне важно правильно интерпретировать данные инструментального обследования. Так, при регистрации ЭКГ необходима зеркальная перестановка электродов конечностей: красный электрод размещают на левую руку, желтый – на правую. Для грудных отведений используют последовательность V1, V2, V3R, V4R, V5R, V6R, что позволяет получить привычную картину амплитуд зубцов, аналогичную стандартной ЭКГ [3]. В противном случае наблюдается электрокардиографическая картина, напоминающая наложение электродов «наоборот», что может привести к диагностическим ошибкам (рис. 3).

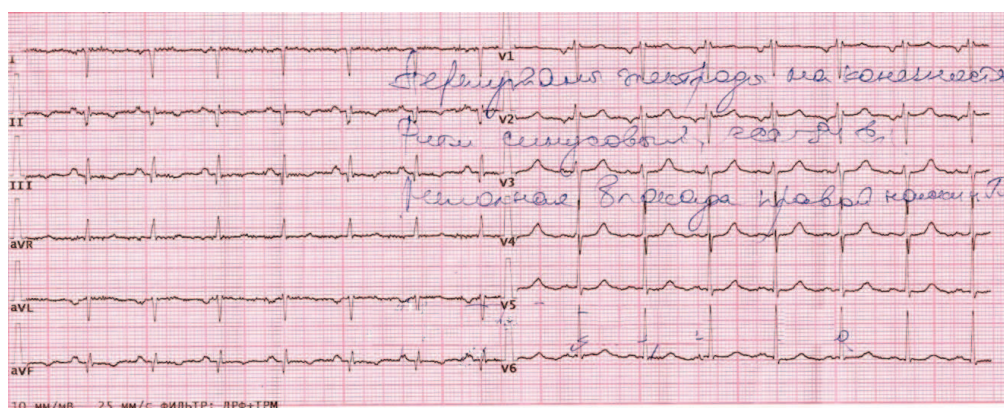


Рис. 3. Изображение электрокардиограммы. Скорость 25 мм/с. Вольтаж 10 мм/мВ. Подпись: «Перепутаны электроды на конечностях. Ритм синусовый, ЧСС – 94 в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса» (ошибочная интерпретация исследования)

Fig. 3. Electrocardiogram. Speed 25 mm/s. Voltage 10 mm/mV. Caption: “Electrodes on the extremities are mixed up. Sinus rhythm, HR - 94 per minute. Incomplete right bundle branch block.” (incorrect interpretation of the examination)

стандартной позиции, особенно при КШ на работающем сердце [8-10]. Выбор тактики зависит от индивидуального строения грудной клетки, хода коронарных сосудов и опыта хирурга.

В исторической перспективе первыми трансплантатами при КШ у пациентов с декстروкардией служили венозные шунты [11; 12]. Однако по мере накопления клинического опыта было установлено, что использование артериальных кондуитов, в частности правой внутренней грудной артерии, обеспечивает лучшие показатели проходимости и долгосрочного прогноза [13; 14]. В условиях зеркального расположения сердца ПМЖВ ЛКА отходит от аорты справа и проходит вдоль правой межжелудочковой борозды. Соответственно, левая ВГА может оказаться слишком короткой для ее использования при реваскуляризации ПМЖВ. Напротив, правая ВГА может быть более подходящим кондуитом из-за ее близости к правому ходу ПМЖВ, особенно при дистальных поражениях [15]. Отмечено, что для реваскуляри-

Эхокардиография и рентгенография ОГК позволяют точно установить расположение камер сердца и крупных сосудов, а также подтвердить транспозицию внутренних органов. Типичными рентгенологическими признаками являются перевернутый рисунок ветвей главного бронха, а также газовый пузырь в желудке под правым куполом диафрагмы [4].

Существенные трудности возникают и на этапе хирургического вмешательства. Расположение сердца вправо требует модификации интраоперационных стратегий. Одни авторы считают наиболее удобным размещение операционной бригады слева от пациента [5-7], другие – придерживаются

зации ветви тупого края при декстрокардии может потребоваться более короткий кондуит из-за ее переднего расположения [7].

Таким образом, успешное выполнение КШ у пациентов с декстрокардией требует глубокого понимания анатомических вариантов патологии, тщательного предоперационного обследования и адаптации стандартных методик под индивидуальные особенности пациента. Решающими факторами являются не только выбор типа трансплантата и конфигурации шунтов, но и согласованная работа всей мультидисциплинарной команды, включая функциональных диагностов, хирургов, анестезиологов и специалистов по лучевой визуализации. Практика показывает, что при грамотной подготовке и технически корректном выполнении вмешательства, результаты хирургического лечения у данной категории больных не уступают таковым у пациентов с нормальной анатомией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинова В. В., Богданова Т. М., Каньшина А. С., Литвинова Е. В., Занкин М. А., Семенова В. А., Синькеев М. С. Декстрокардия – аномалия развития сердца. Практическая медицина. 2022;20(3):28-33. doi:10.32000/2072-1757-2022-3-28-33.
2. Irvin R. G., Ballenger J. F. Coronary artery bypass surgery in a patient with situs inversus. *Chest*. 1982;81(3):380-381. doi:10.1378/chest.81.3.380.
3. Задионченко В. С., Шехян Г. Г., Щикота А. М., Ялымов А. А. Особенности электрокардиографии при редко встречающихся врожденных пороках сердца. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2014;2:53-58.
4. Saha M., Chalil S., Sulke N. Situs inversus and acute coronary syndrome. *Heart*. 2004;90(4):e20. doi:10.1136/hrt.2003.023739.
5. Bonde P., Campalani G. F. Myocardial revascularization for situs inversus totalis and dextrocardia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2003;2(4):486-488. doi:10.1016/S1569-9293(03)00125-7.
6. Pego-Fernandes P. M., de Serro-Azul J. B., Matheus F., Maehara B. S. Myocardial revascularization in a patient with situs inversus totalis. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):e103-e106. doi:10.1590/S0066-782X2007000500021.
7. Naik M. J., Chua Y. L., Ding Z. P., Lau K. W. Coronary artery bypass grafts in situs inversus. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2002;43(2):181-184.
8. Karimi A., Salehiomran A., Ahmadi H., Yazdanifard P. Total myocardial revascularization for situs inversus totalis with dextrocardia: a case report. *J Med Case Rep*. 2007;1:18. doi:10.1186/1752-1947-1-18.
9. Chakravarthy M., Jawali V., Nijagal D. Off-pump coronary artery bypass surgery in dextrocardia: a report of two cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;14(3):187-191.
10. Ennker I. C., Pietrowski D., Ennker J. Off-pump myocardial revascularisation in an octogenarian patient with dextrocardia and situs inversus. *Cardiovasc J S Afr*. 2006;17(5):257-258.
11. Grey D. P., Cooley D. A. Dextrocardia with situs inversus totalis: cardiovascular surgery in three patients with concomitant coronary artery disease. *Cardiovasc Dis*. 1981;8(4):527-530.
12. Moreno-Cabral R. J., Daily P. O. Coronary bypass in dextrocardia. *Chest*. 1984;85(5):714. doi:10.1378/chest.85.5.714a.
13. Abensur H., Ramires J. A., Dallan L. A., Jatene A. Right mammary-coronary anastomosis in a patient with situs inversus. *Chest*. 1988;94(4):886-887. doi:10.1378/chest.94.4.886.

14. Sabik J. F. 3rd, Stockins A., Nowicki E. R., et al. Does location of the second internal thoracic artery graft influence outcome of coronary artery bypass grafting? *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S210-S215. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.760827.

15. Poncelet A. J., Dion R., Lengele B., Noirhomme P. Complete arterial revascularization in coronary artery bypass grafting in a patient with situs inversus totalis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006;47(4):477-479.

REFERENCES

1. Blinova V. V., Bogdanova T. M., Kanshina A. S., Litvinova E. V., Zankin M. A., Semenova V. A., Sinkeev M. S. Dextrocardia as a congenital heart anomaly. *Prakt Med*. 2022;20(3):28-33. (in Russ.). doi:10.32000/2072-1757-2022-3-28-33.
2. Irvin R. G., Ballenger J. F. Coronary artery bypass surgery in a patient with situs inversus. *Chest*. 1982;81(3):380-381. doi:10.1378/chest.81.3.380.
3. Zadionchenko V. S., Shekhyan G. G., Shchikota A. M., Yalymov A. A. Electrocardiographic features in rare congenital heart defects. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2014;2:53-58. (in Russ.).
4. Saha M., Chalil S., Sulke N. Situs inversus and acute coronary syndrome. *Heart*. 2004;90(4):e20. doi:10.1136/hrt.2003.023739.
5. Bonde P., Campalani G. F. Myocardial revascularization for situs inversus totalis and dextrocardia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2003;2(4):486-488. doi:10.1016/S1569-9293(03)00125-7.
6. Pego-Fernandes P. M., de Serro-Azul J. B., Matheus F., Maehara B. S. Myocardial revascularization in a patient with situs inversus totalis. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):e103-e106. doi:10.1590/S0066-782X2007000500021.
7. Naik M. J., Chua Y. L., Ding Z. P., Lau K. W. Coronary artery bypass grafts in situs inversus. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2002;43(2):181-184.
8. Karimi A., Salehiomran A., Ahmadi H., Yazdanifard P. Total myocardial revascularization for situs inversus totalis with dextrocardia: a case report. *J Med Case Rep*. 2007;1:18. doi:10.1186/1752-1947-1-18.
9. Chakravarthy M., Jawali V., Nijagal D. Off-pump coronary artery bypass surgery in dextrocardia: a report of two cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;14(3):187-191.
10. Ennker I. C., Pietrowski D., Ennker J. Off-pump myocardial revascularisation in an octogenarian patient with dextrocardia and situs inversus. *Cardiovasc J S Afr*. 2006;17(5):257-258.
11. Grey D. P., Cooley D. A. Dextrocardia with situs inversus totalis: cardiovascular surgery in three

patients with concomitant coronary artery disease. *Cardiovasc Dis*. 1981;8(4):527-530.

12. Moreno-Cabral R. J., Daily P. O. Coronary bypass in dextrocardia. *Chest*. 1984;85(5):714. doi:10.1378/chest.85.5.714a.

13. Abensur H., Ramires J. A., Dallan L. A., Jatene A. Right mammary-coronary anastomosis in a patient with situs inversus. *Chest*. 1988;94(4):886-887. doi:10.1378/chest.94.4.886.

14. Sabik J. F. 3rd, Stockins A., Nowicki E. R., et al. Does location of the second internal

thoracic artery graft influence outcome of coronary artery bypass grafting? *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S210-S215. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.760827.

15. Poncelet A. J., Dion R., Lengele B., Noirhomme P. Complete arterial revascularization in coronary artery bypass grafting in a patient with situs inversus totalis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006;47(4):477-479.

МЕДИАЛЬНЫЙ ДОСТУП К ВОЗВРАТНОМУ ГОРТАННОМУ НЕРВУ И ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ НЕЙРОМОНИТОРИНГ

Кантария Г. В., Слепцов И. В., Фельдшеров И. М., Гадаев Ш. Ш., Пушкарук А. А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, 190103, набережная реки Фонтанки, 154Б, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Кантария Георгий Виссарионович, аспирант кафедры факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, e-mail: g-kant@bk.ru

For correspondence: Kantaria Georgy Vissarionovich, postgraduate student at the department of faculty surgery, St. Petersburg State University, e-mail: g-kant@bk.ru

Information about authors:

Kantaria G. V., <https://orcid.org/0009-0001-0943-7503>

Sleptsov I. V., <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>

Feldsherov I. M., <https://orcid.org/0009-0003-1471-9075>

Gadaev Sh. Sh., <https://orcid.org/0000-0002-7742-7876>

Pushkaruk A. A., <https://orcid.org/0000-0002-9225-0626>

РЕЗЮМЕ

Рост числа операций на щитовидной железе сопровождается повышенным вниманием к профилактике ключевых осложнений, прежде всего повреждения возвратного гортанного нерва. Целью настоящего обзора являлась систематизация современных данных о роли интраоперационного нейромониторинга возвратного гортанного нерва в обеспечении безопасности тиреоидной хирургии, а также оценка потенциала медиального доступа без натяжения тканей (tension-free thyroidectomy) в снижении тракционных повреждений нерва. Проведен систематический анализ публикаций, отобранных из баз данных PubMed, Scopus и Web of Science. Поиск осуществлялся на английском и русском языках за период с 2000 по 2024 гг. Использовались ключевые слова, связанные с интраоперационным нейромониторингом, потерей сигнала, этапной тиреоидэктомией и медиальным доступом к возвратному гортанному нерву. Дополнительно проанализированы данные проспективных клинических серий. В обзоре обобщены электрофизиологические основы интраоперационного нейромониторинга, критерии адекватного сигнала и потери сигнала, а также клиническая тактика этапной тиреоидэктомии при истинной потере сигнала. Показано, что по данным мета-анализов частота транзиторных нарушений функции возвратного гортанного нерва остается сопоставимой при использовании нейромониторинга и без него. При этом ключевым преимуществом метода является снижение риска двустороннего пареза гортани за счет стандартизированной стратегии этапных операций. В проспективной серии медиальной тиреоидэктомии без натяжения (792 пациента, 1014 нервов в зоне риска) частота одностороннего пареза составила 1,6%, постоянного - 0,2%; двусторонних поражений не зарегистрировано. Таким образом, интраоперационный нейромониторинг в сочетании с медиальным tension-free подходом рассматривается как перспективное направление, направленное на повышение безопасности и стандартизацию тиреоидной хирургии.

Ключевые слова: щитовидная железа, возвратный гортанный нерв, интраоперационный нейромониторинг, IONM, C-IONM, потеря сигнала (LOS), медиальный доступ, tension-free thyroidectomy (TFT), тиреоидэктомия.

MEDIAL APPROACH TO THE RECURRENT LARYNGEAL NERVE AND INTRAOPERATIVE NEUROMONITORING

Kantaria G. V., Sleptsov I. V., Feldsherov I. M., Gadaev Sh. Sh., Pushkaruk A. A.

Saint-Petersburg State University, Clinic of high medical technologies named after N.I. Pirogov, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

The increasing volume of thyroid surgery has been accompanied by heightened attention to the prevention of major complications, particularly injury to the recurrent laryngeal nerve. The aim of this literature review was to systematize current evidence on the role of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in ensuring the safety of thyroid surgery and to evaluate the potential of the medial tension-free thyroidectomy approach in reducing traction-related nerve injury. A systematic analysis of publications indexed in PubMed, Scopus, and Web of Science was conducted. The literature search covered the period from 2000 to 2024 and included articles published in English and Russian. Keywords related to intraoperative neuromonitoring, loss of signal, staged thyroidectomy, and the medial approach to the recurrent laryngeal nerve were used. In addition, data from prospective clinical series were analyzed. The review summarizes the electrophysiological principles of intraoperative neuromonitoring, criteria for adequate signal and loss of signal, and the clinical strategy of staged thyroidectomy in cases of true signal loss. Meta-analytic data demonstrate that the incidence of transient recurrent laryngeal nerve dysfunction remains comparable between procedures performed with and without neuromonitoring. However, the principal advantage of neuromonitoring lies in reducing the risk of bilateral vocal cord paralysis through the implementation of a standardized staged surgical strategy. In a prospective series of medial tension-free thyroidectomy including 792 patients and 1,014 nerves at risk, the incidence of unilateral

vocal cord paresis was 1.6%, with permanent paresis observed in 0.2% of cases; no bilateral nerve injuries were reported. Overall, intraoperative neuromonitoring combined with the medial tension-free approach represents a promising strategy for improving safety and further standardizing thyroid surgery.

Key words: thyroid gland, recurrent laryngeal nerve, intraoperative neuromonitoring, IONM, continuous IONM (C-IONM), loss of signal (LOS), medial approach, tension-free thyroidectomy (TFT), thyroidectomy.

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) остаются одной из наиболее актуальных проблем современной эндокринной хирургии. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность патологии щитовидной железы занимает второе место среди эндокринных заболеваний, уступая лишь сахарному диабету [1]. По оценкам ВОЗ, не менее 1,5 млрд человек во всем мире проживают в регионах риска йодного дефицита, при этом уже в 1997 году число лиц, страдающих зобом, оценивалось в диапазоне от 500 до 850 млн [1]. В международных аналитических обзорах также подчеркивается, что йододефицитные заболевания на протяжении десятилетий представляли собой значимую проблему общественного здравоохранения, затрагивающую более 2 млрд. человек [2].

В Российской Федерации проблема природно обусловленного дефицита йода носит масштабный характер: более 50% субъектов РФ относятся к йододефицитным территориям, а свыше 60% населения проживает в регионах с недостаточным йодным обеспечением [3]. По данным отечественных источников, зоб выявляется у 10-30% населения, проживающего в зонах йодного дефицита [4].

Рост распространенности заболеваний щитовидной железы закономерно сопровождается увеличением числа хирургических вмешательств, что, в свою очередь, ведет к повышению абсолютного риска специфических осложнений. Одним из наиболее клинически значимых осложнений тиреоидной хирургии остается повреждение возвратного гортанного нерва (ВГН), определяющее риск нарушения фонации, дыхания и качества жизни пациентов. Тезис о центральной роли ВГН в тиреоидной хирургии сохраняет свою актуальность и в настоящее время [5].

Несмотря на развитие визуализационных и анатомо-ориентированных хирургических техник, именно интраоперационный функциональный контроль возвратного гортанного нерва стал ключевым этапом в снижении риска неврологических осложнений и стандартизации безопасности операций на щитовидной железе [6-8].

Целью настоящего обзора литературы является анализ и систематизация современных данных о роли интраоперационного нейромониторинга возвратного гортанного нерва в тиреоидной хирургии, включая его электрофизиологические основы, критерии адекватного сигнала и потери

сигнала, а также клинические аспекты применения нейромониторинга для профилактики неврологических осложнений.

Поиск литературы проводился в международных и национальных библиографических базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Анализ включал публикации на английском и русском языках, опубликованные в период с 2000 по 2024 годы. Дополнительно анализировались обзорные статьи, мета-анализы и рекомендации профессиональных сообществ. Для поиска информации были использованы ключевые слова и словосочетания: щитовидная железа, возвратный гортанный нерв, интраоперационный нейромониторинг, потеря сигнала, медиальный доступ, тиреоидэктомия (на английском языке – thyroid gland, recurrent laryngeal nerve, intraoperative neuromonitoring, loss of signal, medial approach, tension-free thyroidectomy, thyroidectomy).

Исторический аспект и становление нейромониторинга

История хирургии щитовидной железы тесно связана с изучением анатомии и функций возвратного гортанного нерва. Первое анатомическое описание возвратного гортанного нерва традиционно связывают с работами Галена (II век н.э.) [9], однако клиническое значение этой структуры в полной мере было осознано значительно позже. Классики отечественной хирургии и тиреоидной школы – Н.И. Пирогов, Н.А. Вельяминов, О.В. Николаев и Е.С. Драчинская – внесли значимый вклад в развитие более безопасных методик операций на щитовидной железе [10; 11], однако риск повреждения возвратного гортанного нерва сохранялся.

С начала 1990-х годов стали применяться электромиографические методы интраоперационного контроля, на ранних этапах нередко требовавшие инвазивной установки электродов [12; 13]. В дальнейшем получили распространение неинвазивные методы регистрации электромиографического сигнала с голосовых складок, включая поверхностные электроды на эндотрахеальной трубке, что упростило методику и обеспечило возможность ее рутинного внедрения в эндокринной хирургии [14; 8].

Современные технологии нейромониторинга

В современной хирургической практике различают два основных вида интраоперационного нейромониторинга: переменный интраоперационный нейромониторинг применяется эпизоди-

чески на ключевых этапах вмешательства: до мобилизации доли щитовидной железы, после идентификации возвратного гортанного нерва, после завершения удаления ткани доли и в финале операции [7]. Непрерывный нейромониторинг заключается в постоянной стимуляции блуждающего нерва и регистрации ответа в реальном времени; как правило используется повторяющаяся стимуляция с частотой около 1 Гц после установки вагус-электрода [15; 16]. Эта методика позволяет выявлять угрожающие изменения амплитуды и латентности еще до развития полной потери сигнала, включая так называемые «combined events» [17]. Публикации последних лет подтверждают высокую эффективность непрерывного нейромониторинга в снижении частоты парезов и параличей голосовых складок, особенно при повторных вмешательствах, местнораспространенном раке и больших размерах щитовидной железы [18; 19].

Электрофизиологические основы и безопасность стимуляции

Электрофизиологический ответ ВГН при стимуляции характеризуется двухфазной формой волны, что отражает суммарную активность мышечных волокон.

Основными параметрами анализа являются амплитуда и латентность. Амплитуда (в мкВ) коррелирует с числом волокон, вовлеченных в деполяризацию, в то время как латентность (в миллисекундах) отражает скорость проведения импульса от точки стимуляции до голосовой складки. Согласно рекомендациям International Neural Monitoring Study Group, адекватным при нейростимуляции считается электромиографический сигнал с амплитудой ≥ 500 мкВ [7]. Потеря сигнала определяется как снижение амплитуды до ≤ 100 мкВ при корректной технике и тех же параметрах стимуляции; данные пороги легли в основу стандартизированного протокола оценки функциональной сохранности возвратного гортанного нерва [7]. В экспериментальных исследованиях показано, что стимуляция возвратного гортанного нерва током до 15 мА не сопровождается снижением амплитуды или повреждением нервных волокон, тогда как при 20 мА выявлялись ультраструктурные изменения [20]. В клинической практике применяются существенно меньшие значения тока – 1-2 мА при стандартной идентификации нерва [7; 21].

Анатомическая вариабельность и факторы риска

В литературе описано значительное разнообразие анатомических взаимоотношений возвратного гортанного нерва с нижней щитовидной артерией: по классификации Reeve и Thompson выделено до 28 вариантов их взаиморасположения [22]. По данным клинических и анатомических

наблюдений, возвратный гортанный нерв может проходить позади, спереди или между ветвями нижней щитовидной артерии, что существенно повышает риск его повреждения при мобилизации доли щитовидной железы. Систематический обзор и мета-анализ показали, что суммарная распространенность экстра ларингеального ветвления возвратного гортанного нерва составляет около 60%, достигая 73% в анатомических сериях и около 39-40% в операционных наблюдениях [23], что подчеркивает высокий уровень анатомического риска при тиреоидной хирургии.

Частота повреждения наружной ветви верхнего гортанного нерва при манипуляциях на верхнем полюсе щитовидной железы может достигать 58% [24]. Развитие дисфункции данной структуры сопровождается нарушением способности повышать тон голоса и снижением вокального диапазона, что имеет особое клиническое значение для пациентов голосовых профессий, включая вокалистов [25].

Мета-аналитические и рандомизированные исследования свидетельствуют о том, что частота транзиторной дисфункции возвратного гортанного нерва после операций на щитовидной железе остается сопоставимой при использовании интраоперационного нейромониторинга и при одной лишь визуальной идентификации нерва [7; 26]. При этом ключевым преимуществом нейромониторинга является снижение риска двустороннего пареза гортани за счет реализации стратегии этапной тиреоидэктомии при истинной потере сигнала на первой стороне [27]. Стабильность общей частоты повреждений подчеркивает ведущую роль хирургической техники и тракционных механизмов травмы, что послужило предпосылкой к разработке методики тиреоидэктомии без натяжения тканей [28].

Медиальная тиреоидэктомия без натяжения (TFT) и новые подходы

В 2020 году в России была предложена методика медиальной тиреоидэктомии без натяжения (tension-free thyroidectomy), ключевыми особенностями которой являются ранняя мобилизация перешейка и полное отделение доли щитовидной железы от трахеи до идентификации возвратного гортанного нерва с медиальной стороны [28]. Данный подход направлен на снижение тракции тканей и уменьшение риска повреждения нервных структур.

В проспективном исследовании, включающем 792 пациента (1014 возвратных гортанных нервов в зоне риска), продемонстрированы безопасность и эффективность медиальной тиреоидэктомии без натяжения тканей [28]. Односторонний парез гортани отмечен у 1,6% пациентов, постоянный – в 0,2% случаев; двусторонних поражений не заре-

гистрировано. Частота гипопаратиреоза составила 7,7%, преимущественно транзиторного характера (7,2%), при этом постоянный гипопаратиреоз выявлен лишь в 0,5% наблюдений. Выполнение центральной лимфодиссекции не сопровождалось увеличением частоты гипопаратиреоза [28].

Методика обеспечивает постоянную визуализацию возвратного гортанного нерва и околощитовидных желез с медиального доступа, исключает переднюю тракцию доли щитовидной железы и способствует безопасному выделению связки Берри. Картирование нерва током 5 мА расширяет зону стимуляции и облегчает его идентификацию, а сохранение сосудистых дуг на задней поверхности доли поддерживает кровоснабжение околощитовидных желез, потенциально снижая риск гипопаратиреоза. В целом методика характеризуется низкой частотой специфических осложнений [28].

К ограничениям относят увеличение длительности операции, предпочтительность применения интраоперационного нейромониторинга для точной верификации хода нерва, использование титановых клипс и возможные технические трудности при крупных узлах перешейка [28]. В пилотной серии из 20 пациентов стойких нарушений функции гортани не выявлено; у одного пациента зарегистрирован транзиторный парез с восстановлением к 30-м суткам, случаев гипокальциемии не отмечено [29].

Параллельно развиваются малоинвазивные и роботизированные доступы, включая *minimally invasive video-assisted thyroidectomy*, робот-ассистированную трансаксиллярную и трансоральную эндоскопическую тиреоидэктомию [30-32]. Несмотря на косметические преимущества, ограниченное операционное поле повышает риск нервных повреждений, что обусловило интеграцию интраоперационного нейромониторинга [33]. Его применение облегчает идентификацию нервов при *minimally invasive video-assisted thyroidectomy* [34; 35], снижает риск тракционных повреждений при робот-ассистированных вмешательствах [27; 36; 37] и повышает безопасность трансорального доступа, особенно на этапе обучения [38-40].

Таким образом, развитие хирургических доступов идёт параллельно эволюции нейромониторинга, а их сочетание способствует приближению уровня безопасности малоинвазивных вмешательств к традиционной тиреоидэктомии.

Международные рекомендации и клинические протоколы

Большинство международных руководств рассматривают интраоперационный нейромониторинг как важное дополнение к визуальной идентификации возвратного гортанного нерва.

International Neural Monitoring Study Group рекомендует его применение при операциях на щитовидной железе, прежде всего в сложных клинических ситуациях [27]. Руководства Американской академии отоларингологии – хирургии головы и шеи, а также Американской тиреоидной ассоциации подчеркивают роль нейромониторинга в улучшении идентификации нерва, прогнозировании функции голосовых складок и планировании хирургической тактики [42; 43]. Европейские и немецкие рекомендации настаивают на рутинном использовании мониторинга даже при стандартных резекциях щитовидной железы [6; 41].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что внедрение интраоперационного нейромониторинга (IONM) стало важным этапом в развитии эндокринной хирургии. Его использование позволило снизить частоту повреждений возвратных гортанных нервов, объективизировать интраоперационные решения хирурга и сформировать предпосылки для прогнозирования функционального состояния гортани в послеоперационном периоде. Эти достижения придали новую динамику развитию хирургических подходов и стимулировали поиск методов, направленных на дополнительное снижение травматичности вмешательств. Тем не менее, ряд аспектов остается предметом активных дискуссий. Недостаточно изучена эффективность IONM при малоинвазивных и роботизированных доступах, где условия работы отличаются от традиционных. На этом фоне представляет интерес методика тиреоидэктомии без натяжения (TFT) с медиальным доступом к возвратным гортанным нервам. Данный подход обеспечивает раннюю визуализацию нерва и сосудистых структур, минимизирует тракцию ткани щитовидной железы и тем самым снижает риск повреждения ВГН. В сочетании с IONM TFT позволяет не только повысить безопасность операции, но и вывести на новый уровень стандартизацию ключевых этапов вмешательства. Очевидно, что дальнейшее накопление клинического материала и расширение опыта применения TFT в комплексе с нейромониторингом будет способствовать формированию более четких алгоритмов и рекомендаций для практической хирургии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интраоперационный нейромониторинг занимает прочное место в современной эндокринной хирургии и рассматривается как неотъемлемый элемент безопасной тиреоидэктомии. Использование токов 1-5 мА является безопасным для возвратного гортанного нерва и наружной ветви верхнего гортанного нерва, а применение постоянного нейромониторинга позволяет своевременно выявлять тракционные повреждения. Ме-

тодика медиальной тиреоидэктомии в сочетании с использованием интраоперационного нейромониторинга представляет собой перспективное направление, обеспечивающее минимизацию риска осложнений.

Международные рекомендации подтверждают необходимость рутинного применения IONM, а дальнейшее развитие метода связано с его интеграцией в роботизированные и минимально инвазивные технологии. В ближайшие годы можно ожидать дальнейшей стандартизации протоколов и расширения возможностей клинического применения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Iodine deficiency. Executive Board EB103/27. 12 November 1998. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB103/ee27.pdf. (Дата обращения: 01.02.2026).
2. UNICEF. Sustainable elimination of iodine deficiency: progress since the 1990 World Summit for Children. 2008. URL: https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2018/09/Sustainable_Elimination_of_Iodine_Deficiency.pdf. (Accessed: 14.12.2025).
3. Платонова Н.М., Трошина Е.А. Йодный дефицит: решение проблемы в мире и России (25-летний опыт). *Consilium Medicum*. 2015;17(4):44-50.
4. Минздрав России. Директор НМИЦ эндокринологии Минздрава России Наталья Мокрышева – о мерах профилактики заболеваний щитовидной железы. 25.05.2022. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/25/18761-direktor-nmits-endokrinologii-minzdrava-rossii-natalya-mokrysheva-o-merah-profilaktiki-zabolevaniy-schitovidnoy-zhelezy>. (Дата обращения: 14.12.2025).
5. Dzodic R., Markovic I., Lukic S., et al. Recurrent laryngeal nerve liberations and reconstructions: a single institution experience. *World J. Surg.* 2016;40(3):644-651. doi:10.1007/s00268-015-3305-0.
6. Dralle H., Sekulla C., Lorenz K., et al. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J. Surg.* 2008;32(7):1358-1366. doi:10.1007/s00268-008-9483-2.
7. Randolph G. W., Dralle H., Abdullah H., et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Standards Guideline Statement. *Laryngoscope*. 2011;121(Suppl 1):S1-S16. doi:10.1002/lary.21119.
8. Sinclair C. F., Kamani D., Randolph G. W. The evolution and progress of standard procedures for intraoperative nerve monitoring. *Ann. Thyroid.* 2019;4:1. doi:10.21037/aot.2018.12.01.
9. Kaplan E. L., Salti G. I., Roncella M., Fulton N., Kadowaki M. History of the recurrent laryngeal nerve: from Galen to Lahey. *World J. Surg.* 2009;33(3):386-393. doi:10.1007/s00268-008-9798-z.
10. Romanchishen A. F., Vabalayte K. V., Tovbina M. A. Russian contribution in thyroid surgery: more than a century in the shade. *World J. Surg.* 2013;37(10):2343-2347. doi:10.1007/s00268-013-2144-0.
11. Николаевская научно-практическая школа эндокринной хирургии. Эндокринная хирургия. 2024;18(1):4-10. doi:10.14341/serg12945
12. Rice D. H., Cone-Wesson B. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1991;105(3):372-375. doi:10.1177/019459989110500304.
13. Petro M. L., Schweinfurth J. M., Petro A. B. Transcricothyroid intraoperative monitoring of the vagus nerve. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006;132(6):624-628. doi:10.1001/archotol.132.6.624.
14. Hemmerling T. M., Schmidt J., Bosert C., et al. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in 151 consecutive patients undergoing thyroid surgery. *Anesth. Analg.* 2001;93(2):396-399. doi:10.1097/00000539-200108000-00032.
15. Schneider R., Randolph G. W., Barczyński M., et al. Continuous intraoperative neural monitoring of the recurrent nerves in thyroid surgery: a quantum leap in technology. *Gland Surg.* 2016;5(6):607-616. doi:10.21037/gland.2016.11.10.
16. Kim H. Y., Chai Y. J., Barczynski M., et al. Technical instructions for continuous intraoperative neural monitoring in thyroid surgery. *J. Endocr. Surg.* 2018;18(1):61-78. doi:10.16956/jes.2018.18.1.61.
17. Schneider R., Randolph G. W., Sekulla C., et al. Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury. *Head Neck.* 2013;35(11):1591-1598. doi:10.1002/hed.23187.
18. Pace-Asciak P., Russell J. O., Dhillon V. K. Intraoperative neuromonitoring: evaluating the role of continuous IONM and IONM techniques for emerging surgical and percutaneous procedures. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:823117. doi:10.3389/fendo.2022.823117.
19. Mazzone S., Esposito A., Giacomarra V., et al. Continuous intraoperative nerve monitoring in thyroid surgery: can amplitude be a standardized parameter? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:714699. doi:10.3389/fendo.2021.714699.

20. Li T., Wang S., Yang X. D., et al. Identifying a safe range of stimulation current for intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve: results from a canine model. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159335. doi:10.1371/journal.pone.0159335
21. Barczyński M., Konturek A., Stopa M., et al. Randomized controlled trial of visualization versus neuromonitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *World J. Surg.* 2012;36(6):1340-1347. doi:10.1007/s00268-012-1547-7.
22. Reeve T. S., Thompson N. W. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J. Surg.* 2000;24(8):971-975. doi:10.1007/s002680010160.
23. Henry B. M., Vikse J., Graves M. J., et al. Extralaryngeal branching of the recurrent laryngeal nerve: a meta-analysis of 28,387 nerves. *Langenbecks Arch. Surg.* 2016;401:913-923. doi:10.1007/s00423-016-1455-7.
24. Zhao Y., Zhao Z., Wang T., et al. Improving classification of the external branch of the superior laryngeal nerve with neural monitoring: a research appraisal and narrative review. *Gland Surg.* 2021;10(9):2847-2860. doi:10.21037/gs-21-518.
25. Potenza A. S., Araujo Filho V. J. F., Cernea C. R., et al. Injury of the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Gland Surg.* 2017;6(5):552-562. doi:10.21037/gs.2017.06.15.
26. Barczyński M., Konturek A., Cichoń S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br. J. Surg.* 2009;96(3):240-246. doi:10.1002/bjs.6417.
27. Schneider R., Machens A., Randolph G. W., et al. Opportunities and challenges of intermittent and continuous intraoperative neural monitoring in thyroid surgery. *Gland Surg.* 2017;6(5):537-545. doi:10.21037/gs.2017.06.08.
28. Слепцов И. В., Черников Р. А., Новокшонов К. Ю., Саблин И. В., Пушкарук А. А., Кантария Г. В., и др. Тиреоидэктомия без натяжения с медиальным доступом к возвратным гортанным нервам и сосудам щитовидной железы: методика, результаты применения, преимущества и недостатки. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2024;20(2):5-14. doi:10.14341/ket12793.
29. Фарафонова У. В., Панкова П. А., Борискова М. Е. и др. Пилотное исследование эффективности и безопасности медиальной тиреоидэктомии в клинической работе отделения эндокринной хирургии ГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова». *Эндокринная хирургия*. 2021. doi:10.14341/serg12733.
30. Miccoli P., Berti P., Conte M., et al. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report. *J. Endocrinol. Invest.* 1999;22(11):849-851. doi:10.1007/BF03343657.
31. Fregoli L., Rossi L., Papini P., et al. Robotic transaxillary thyroidectomy: state of the art. *Gland Surg.* 2020;9(Suppl 1):S61-S64. doi:10.21037/gs.2019.10.11.
32. Anuwong A. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: a series of the first 60 human cases. *World J. Surg.* 2016;40(3):491-497. doi:10.1007/s00268-015-3320-1.
33. Bhatia P., Mohamed H. E., Kadi A., Kandil E., Walvekar R. R. Remote access thyroid surgery. *Gland Surg.* 2015;4(5):376-387. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.05.02.
34. Kandil E., Alabbas H., Tufaro A.P., et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy and parathyroidectomy with intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring. *Int. J. Otolaryngol.* 2009;2009:739798. doi:10.1155/2009/739798.
35. Dedivitis R. A., Guimarães A. V. Identification of the external branch of the superior laryngeal nerve during minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2005;71(3):326-328. doi:10.1016/S1808-8694(15)31330-6.
36. Zhang D., Wang C., Wang T., et al. Clinical experience of use of percutaneous continuous intraoperative nerve monitoring in robotic bilateral axillo-breast thyroid surgery. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;12:817026. doi:10.3389/fendo.2021.817026.
37. Spiezia S., Offi C., Misso C., et al. Editorial: Intraoperative neuromonitoring: evaluating the role of continuous IONM and intermittent IONM in emerging surgical and percutaneous procedures. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:960633. doi:10.3389/fendo.2022.960633.
38. Kuo T. C., Duh Q. Y., Wang Y. C., et al. Practice patterns and learning curve in transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach with neuromonitoring. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:744359. doi:10.3389/fendo.2021.744359.
39. Huang T. Y., Catalfamo A., Wu C. W., et al. Neural monitoring in transoral endoscopic thyroidectomy. *Ann. Thyroid.* 2018;3:7. doi:10.21037/aot.2018.03.01.
40. Uen Y. H., Wu C. W., Wen K. S., et al. Percutaneous continuous vagal stimulation provided superior neuromonitoring over the peroral electrode in transoral thyroidectomy. *Surg. Endosc.* 2025;39(9):6249-6258. doi:10.1007/s00464-025-12009-4.
41. Wojtczak B., Sutkowska-Stępień K., Głód M., et al. Current knowledge on the use of neuromonitoring

in thyroid surgery. *Biomedicines*. 2024;12(3):675. doi:10.3390/biomedicines12030675.

42. Chandrasekhar S. S., Randolph G. W., Seidman M. D., et al. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013;148(6 Suppl):S1-S37. doi:10.1177/0194599813487301.

43. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C., et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020.

REFERENCES

1. World Health Organization. Iodine deficiency. Executive Board EB103/27. 12 November 1998. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB103/ee27.pdf. (Дата обращения: 01.02.2026).

2. UNICEF. Sustainable elimination of iodine deficiency: progress since the 1990 World Summit for Children. 2008. URL: https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2018/09/Sustainable_Elimination_of_Iodine_Deficiency.pdf. (Accessed: 14.12.2025).

3. Platonova N. M., Troshina E. A. Iodine deficiency: addressing the problem worldwide and in Russia (25-year experience). *Consilium Medicum*. 2015;17(4):44-50. (In Russ.).

4. Ministry of Health of the Russian Federation. Director of the National Medical Research Center for Endocrinology (Natalya Mokrysheva) on thyroid disease prevention measures. 25.05.2022. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/25/18761-direktor-nmits-endokrinologii-minzdrava-rossii-natalya-mokrysheva-o-merah-profilaktiki-zabolevaniy-schitovidnoy-zhelezy>. (Accessed 2025-12-14). (In Russ.).

5. Dzodic R., Markovic I., Lukic S., et al. Recurrent laryngeal nerve liberations and reconstructions: a single institution experience. *World J. Surg.* 2016;40(3):644-651. doi:10.1007/s00268-015-3305-0.

6. Dralle H., Sekulla C., Lorenz K., et al. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J. Surg.* 2008;32(7):1358-1366. doi:10.1007/s00268-008-9483-2.

7. Randolph G. W., Dralle H., Abdullah H., et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Standards Guideline Statement. *Laryngoscope*. 2011;121(Suppl 1):S1-S16. doi:10.1002/lary.21119.

8. Sinclair C. F., Kamani D., Randolph G. W. The evolution and progress of standard procedures for intraoperative nerve monitoring. *Ann. Thyroid*. 2019;4:1. doi:10.21037/aot.2018.12.01.

9. Kaplan E. L., Salti G. I., Roncella M., Fulton N., Kadowaki M. History of the recurrent laryngeal nerve: from Galen to Lahey. *World J. Surg.* 2009;33(3):386-393. doi:10.1007/s00268-008-9798-z.

10. Romanchishen A. F., Vabalayte K. V., Tovbina M. A. Russian contribution in thyroid surgery: more than a century in the shade. *World J. Surg.* 2013;37(10):2343-2347. doi:10.1007/s00268-013-2144-0.

11. Nikolaev Scientific and Practical School of Endocrine Surgery. *Endokrinnaia Khirurgiia*. 2024;18(1):4-10. doi:10.14341/serg12945. (In Russ.).

12. Rice D. H., Cone-Wesson B. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1991;105(3):372-375. doi:10.1177/019459989110500304.

13. Petro M. L., Schweinfurth J. M., Petro A. B. Transcricothyroid intraoperative monitoring of the vagus nerve. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006;132(6):624-628. doi:10.1001/archotol.132.6.624.

14. Hemmerling T. M., Schmidt J., Bosert C., et al. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in 151 consecutive patients undergoing thyroid surgery. *Anesth. Analg.* 2001;93(2):396-399. doi:10.1097/00000539-200108000-00032.

15. Schneider R., Randolph G. W., Barczyński M., et al. Continuous intraoperative neural monitoring of the recurrent nerves in thyroid surgery: a quantum leap in technology. *Gland Surg.* 2016;5(6):607-616. doi:10.21037/gland.2016.11.10.

16. Kim H. Y., Chai Y. J., Barczynski M., et al. Technical instructions for continuous intraoperative neural monitoring in thyroid surgery. *J. Endocr. Surg.* 2018;18(1):61-78. doi:10.16956/jes.2018.18.1.61.

17. Schneider R., Randolph G. W., Sekulla C., et al. Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury. *Head Neck*. 2013;35(11):1591-1598. doi:10.1002/hed.23187.

18. Pace-Asciak P., Russell J. O., Dhillon V. K. Intraoperative neuromonitoring: evaluating the role of continuous IONM and IONM techniques for emerging surgical and percutaneous procedures. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:823117. doi:10.3389/fendo.2022.823117.

19. Mazzone S., Esposito A., Giacomarra V., et al. Continuous intraoperative nerve monitoring in thyroid surgery: can amplitude be a standardized parameter? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:714699. doi:10.3389/fendo.2021.714699.

20. Li T., Wang S., Yang X. D., et al. Identifying a safe range of stimulation current for intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve: results from a canine model. *PLoS*

- One. 2016;11(7):e0159335. doi:10.1371/journal.pone.0159335.
21. Barczyński M., Konturek A., Stopa M., et al. Randomized controlled trial of visualization versus neuromonitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *World J. Surg.* 2012;36(6):1340-1347. doi:10.1007/s00268-012-1547-7.
22. Reeve T. S., Thompson N. W. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J. Surg.* 2000;24(8):971-975. doi:10.1007/s002680010160.
23. Henry B. M., Vikse J., Graves M. J., et al. Extralaryngeal branching of the recurrent laryngeal nerve: a meta-analysis of 28,387 nerves. *Langenbecks Arch. Surg.* 2016;401:913-923. doi:10.1007/s00423-016-1455-7.
24. Zhao Y., Zhao Z., Wang T., et al. Improving classification of the external branch of the superior laryngeal nerve with neural monitoring: a research appraisal and narrative review. *Gland Surg.* 2021;10(9):2847-2860. doi:10.21037/gs-21-518.
25. Potenza A. S., Araujo Filho V. J. F., Cernea C. R., et al. Injury of the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Gland Surg.* 2017;6(5):552-562. doi:10.21037/gs.2017.06.15.
26. Barczyński M., Konturek A., Cichoń S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br. J. Surg.* 2009;96(3):240-246. doi:10.1002/bjs.6417.
27. Schneider R., Machens A., Randolph G. W., et al. Opportunities and challenges of intermittent and continuous intraoperative neural monitoring in thyroid surgery. *Gland Surg.* 2017;6(5):537-545. doi:10.21037/gs.2017.06.08.
28. Sleptsov I. V., Chernikov R. A., Novokshonov K. Yu., Sablin I. V., Pushkaruk A. A., Kantaria G. V., et al. Tension-free thyroidectomy with medial access to the recurrent laryngeal nerves and thyroid vessels: technique, outcomes, advantages and limitations. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya.* 2024;20(2):5-14. (In Russ.). doi:10.14341/ket12793.
29. Farafonova U. V., Pankova P. A., Boriskova M. E., et al. Pilot study of the efficacy and safety of medial tension-free thyroidectomy in the clinical practice of an endocrine surgery department (I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University). *Endokrinnaia Khirurgiya.* 2021. (In Russ.). doi:10.14341/serg12733.
30. Miccoli P., Berti P., Conte M., et al. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report. *J. Endocrinol. Invest.* 1999;22(11):849-851. doi:10.1007/BF03343657.
31. Fregoli L., Rossi L., Papini P., et al. Robotic transaxillary thyroidectomy: state of the art. *Gland Surg.* 2020;9(Suppl 1):S61-S64. doi:10.21037/gs.2019.10.11.
32. Anuwong A. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: a series of the first 60 human cases. *World J. Surg.* 2016;40(3):491-497. doi:10.1007/s00268-015-3320-1.
33. Bhatia P., Mohamed H. E., Kadi A., Kandil E., Walvekar R. R. Remote access thyroid surgery. *Gland Surg.* 2015;4(5):376-387. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.05.02.
34. Kandil E., Alabbas H., Tufaro A.P., et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy and parathyroidectomy with intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring. *Int. J. Otolaryngol.* 2009;2009:739798. doi:10.1155/2009/739798.
35. Dedivitis R. A., Guimarães A. V. Identification of the external branch of the superior laryngeal nerve during minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2005;71(3):326-328. doi:10.1016/S1808-8694(15)31330-6.
36. Zhang D., Wang C., Wang T., et al. Clinical experience of use of percutaneous continuous intraoperative nerve monitoring in robotic bilateral axillo-breast thyroid surgery. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;12:817026. doi:10.3389/fendo.2021.817026.
37. Spiezia S., Offi C., Misso C., et al. Editorial: Intraoperative neuromonitoring: evaluating the role of continuous IONM and intermittent IONM in emerging surgical and percutaneous procedures. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:960633. doi:10.3389/fendo.2022.960633.
38. Kuo T. C., Duh Q. Y., Wang Y. C., et al. Practice patterns and learning curve in transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach with neuromonitoring. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:744359. doi:10.3389/fendo.2021.744359.
39. Huang T. Y., Catalfamo A., Wu C. W., et al. Neural monitoring in transoral endoscopic thyroidectomy. *Ann. Thyroid.* 2018;3:7. doi:10.21037/aot.2018.03.01.
40. Uen Y. H., Wu C. W., Wen K. S., et al. Percutaneous continuous vagal stimulation provided superior neuromonitoring over the peroral electrode in transoral thyroidectomy. *Surg. Endosc.* 2025;39(9):6249-6258. doi:10.1007/s00464-025-12009-4.
41. Wojtczak B., Sutkowska-Stępień K., Głód M., et al. Current knowledge on the use of neuromonitoring in thyroid surgery. *Biomedicines.* 2024;12(3):675. doi:10.3390/biomedicines12030675.
42. Chandrasekhar S. S., Randolph G. W., Seidman M. D., et al. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013;148(6 Suppl):S1-S37. doi:10.1177/0194599813487301.

43. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C., et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020.

ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ПРИ ВЫБОРЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФЕДЕМОЙ

Кочетова А. А., Хилько С. С., Ильченко Ф. Н.

Орден 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: Кочетова Александра Александровна, студентка, Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: maleksova@list.ru

For correspondence: Alexandra A. Kochetova, 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: maleksova@list.ru

Information about authors:

Kochetova A. A., <https://orcid.org/0009-0003-5360-2785>

Khil'ko S. S., <https://orcid.org/0000-0003-1721-4964>

Ilchenko F. N., <https://orcid.org/0000-0003-3703-6595>

РЕЗЮМЕ

Лимфедема – это состояние, при котором естественная дренажная система организма, ответственная за отведение избыточной жидкости и продуктов обмена (лимфы), функционирует неадекватно. Нарушение лимфатического оттока приводит к застою лимфы, насыщенной белками, в межклеточном пространстве. Это вызывает хронический, прогрессирующий отек, чаще всего поражающий одну или обе конечности. Эффективность терапевтических мероприятий при данном состоянии неразрывно связана с глубоким пониманием региональной топографической анатомии, определяющей патогенез и клиническую картину заболевания. Целью обзора – систематизация и анализ топографо-анатомических особенностей нижней конечности при лимфедеме для оптимизации диагностических и лечебных стратегий. В статье рассмотрены этиология и факторы риска, патогенез, состояние лимфатических сосудов в норме и при патологии, стадии заболевания, а также один из методов диагностики – магнитно-резонансная лимфангиография. По результатам анализа сделаны выводы о критической важности всестороннего учета топографо-анатомических особенностей нижней конечности при лимфедеме для диагностики, терапевтических манипуляций, а также выбора операционного вмешательства. В ходе систематического поиска и анализа литературы основными источниками являлись научные статьи отечественных и иностранных авторов таких информационных баз данных как eLIBRARY, КиберЛенинка, PubMed, Frontiers. Отобранные материалы включали аналитические обзоры, оригинальные исследования, клинические случаи, а также Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфедемы конечностей. Поиск осуществлялся на русском и английском языках по ключевым словам, относящимся к тематике исследования. Использованные источники были опубликованы с 2020 по 2024 год и содержат информацию об особенностях патогенеза лимфедемы.

Ключевые слова: лимфедема, отёк, слоновость, нижняя конечность, фиброз, лимфатические сосуды, лимфатические узлы, послеоперационный отёк.

TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL FEATURES OF THE LOWER LIMB IN LYMPHEDEMA

Kochetova A. A., Khil'ko S. S., Ilchenko F. N.

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

SUMMARY

Lymphedema is a condition in which the body's natural drainage system, responsible for removing excess fluid and waste products (lymph), functions inadequately. Impaired lymphatic drainage leads to stagnation of protein-rich lymph in the interstitial space. This causes chronic, progressive swelling, most often affecting one or both extremities. The effectiveness of therapeutic interventions for this condition is inextricably linked to a deep understanding of the regional topographic anatomy that determines the disease's pathogenesis and clinical presentation. The aim of this work is to systematize the analysis of the topographic and anatomical features of the lower extremity in lymphedema to optimize diagnostic and treatment strategies. This article examines the etiology and risk factors, pathogenesis, the condition of the lymphatic vessels in health and disease, disease stages, and one diagnostic method - magnetic resonance lymphangiography. The analysis concludes that comprehensive consideration of the topographic and anatomical features of the lower extremity in lymphedema is critical for diagnosis, therapeutic interventions, and the choice of surgical intervention. During a systematic literature search and analysis, the primary sources were scientific articles by Russian and international authors from databases such as eLIBRARY, CyberLeninka, PubMed, and Frontiers. The selected materials included analytical reviews, original studies, clinical cases, and Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphedema of the extremities. The search was conducted in Russian and English using keywords related to the research topic. The references were published between 2020 and 2024 and contain information on the pathogenesis of lymphedema.

Key words: lymphedema, edema, elephantiasis, lower extremity, fibrosis, lymphatic vessels, lymph nodes, postoperative edema.

Лимфедема представляет собой хроническое, прогрессирующее заболевание, связанное с нарушением функции лимфатической системы и характеризующееся патологическим накоплением белок содержащей жидкости в интерстициальном пространстве, что приводит к отеку, фиброзу тканей и значительному ухудшению качества жизни пациентов. Такое нарушение обусловлено либо врожденными аномалиями (первичная лимфедема), либо повреждением лимфатических сосудов и узлов в результате травм, инфекций, хирургических вмешательств или лучевой терапии (вторичная лимфедема).

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, во всём мире около 300 миллионов людей страдают от лимфатических отеков, 10 миллионов из них приходится на Российскую Федерацию [1].

Эффективность диагностики и лечения лимфедемы нижних конечностей напрямую зависит от глубокого понимания морфологических изменений, происходящих в пораженных тканях. Под влиянием хронического отека и фиброза привычная топографо-анатомическая картина конечности значительно искажается. Детальное изучение топографо-анатомических особенностей нижних конечностей у пациентов с лимфедемой является крайне актуальной задачей, позволяющей улучшить подходы к ведению этой сложной категории пациентов.

Цель обзора: систематизировать и проанализировать топографо-анатомические особенности нижней конечности при лимфедеме для оптимизации диагностических и лечебных стратегий.

Задачи.

1. Описать нормальную анатомию лимфатической системы нижней конечности.
2. Проанализировать изменения топографо-анатомической структуры при развитии лимфедемы.
3. Рассмотреть влияние анатомических изменений на функции и клинические проявления лимфедемы.
4. Обосновать значение топографо-анатомических особенностей для выбора методов диагностики и терапии.

В ходе исследования основными источниками являлись научные статьи отечественных и иностранных авторов, таких информационных баз данных как eLIBRARY, КиберЛенинка, PubMed, Frontiers. Отобранные материалы включали аналитические обзоры, оригинальные исследования и клинические случаи. Также использовались Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфедемы конечностей, полученные с помощью официального ресурса Министерства Здравоохранения Российской Федерации: ру-

брикатора клинических рекомендаций по запросу «лимфедема». Поиск осуществлялся по ключевым словам на русском языке: лимфедема, отёк, слоновость, нижняя конечность, фиброз, лимфатические сосуды, лимфатические узлы, послеоперационный отёк, и на английском языке: lymphedema, edema, elephantiasis, lower extremity, fibrosis, lymphatic vessels, lymph nodes, postoperative edema. Использованные источники были опубликованы с 2020 по 2024 год и содержат информацию об особенностях патогенеза лимфедемы.

Лимфа циркулирует по лимфатическим сосудам и представляет собой биологическую жидкость, содержащую белые кровяные тельца, триглицериды, бактерии, клеточный детрит, воду и белок. Сама лимфодренажная система имеет комплексное строение, состоящее из начальных лимфатических капилляров, преколлекторов, коллекторов, лимфатических стволов и узлов. С точки зрения топографии система делится на поверхностную и глубокую. Первая отвечает за дренаж кожи и подкожных покровов, тогда как вторая собирает лимфу из мышц, суставов, сухожильных влагалищ и нервов. Связь между этими двумя системами поддерживается перфорирующими сосудами, направляющими лимфатическую жидкость из глубоких слоев на поверхность [2]. Лимфатическая система кожи и подкожной клетчатки человека представлена четырьмя уровнями: кожное лимфатическое сплетение, подкожное лимфатическое сплетение, поверхностные подкожные лимфатические коллекторы, глубокие подкожные лимфатические коллекторы [3].

Как уже было сказано выше, в зависимости от причин возникновения лимфедема может быть первичной и вторичной. Первичная лимфедема, как правило, не является следствием воздействия провоцирующего фактора и связана с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным наследованием, а также возникновением мутаций в половых клетках или в ходе внутриутробного развития. Например, врожденная лимфедема Нонна-Милроя вызвана мутациями гена FLT4 (Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 4, Fms-подобная тирозинкиназа 4), которые приводят к гипоплазии или аплазии лимфатических сосудов, двустороннему отёку нижних конечностей. В зависимости от того, когда проявляются первые симптомы, заболевание делится на врождённую лимфедему (до 1 года), раннюю (1-35 лет) и позднюю (больше 35 лет) [4]. В 70% развивается лимфедема одной из нижних конечностей [5].

Что касается вторичной лимфедемы, она развивается чаще как осложнение предшествующего заболевания (ожирение, филяриоз, вухерериоз, венозная недостаточность – флеболимфедема, периаартрит, лимфаденит, туберкулез, инфекционные

целлюлиты, опухолевый процесс в путях оттока лимфы) или хирургического вмешательства (пункция лимфатического узла, его биопсия, диссекция, пересечение лимфатических коллекторов), а также вследствие проведения лучевой или химиотерапии. В результате происходит повреждение тканей, обструкция сосудов или нарушение работы лимфатических узлов и/или лимфатических сосудов, которые не были повреждены [4]. Лучевая терапия может привести к снижению пролиферативного потенциала лимфатической ткани, фиброзу лимфатических узлов или к механической недостаточности лимфатических сосудов [6].

Основным фактором риска лимфедемы нижней конечности является диссекция паховых и тазовых лимфоузлов, а точнее количество удалённых лимфатических узлов. Чаще всего заболевание возникает в течение 2-3 месяцев после операции, но предрасположенность сохраняется в течение двух лет [7]. К примеру, при диссекции до 5 лимфоузлов в отсутствии других факторов риска заболевание возникнет у менее 8% пациентов, а при удалении 15 и более лимфоузлов – у 30-41% [8].

Заживление послеоперационных ран после лечения опухолей малого таза, особенно осложненное лучевой терапией, часто сопровождается формированием плотной фиброзной ткани в паховых областях. Это, в свою очередь, нарушает циркуляцию лимфы в лимфатических сосудах нижних конечностей (как мелких, так и крупных), что служит пусковым фактором для развития лимфатического отека. На начальной стадии, когда лимфоотток затруднен, повышенное внутрисосудистое давление вызывает выход богатой белком жидкости в окружающие ткани. На этом этапе отек носит временный характер, и ткани не претерпевают структурных изменений. Однако по мере прогрессирования процесса происходит деградация белка в тканях с последующим образованием фибрина и коллагена. Это ведет к необратимому и прогрессирующему разрастанию соединительной ткани в мышцах, фасциях, подкожно-жировой клетчатке и коже.

Кожа состоит из эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки (рис. 1). В эпидермисе лимфатических капилляров нет. В сосочковом слое дермы появляются слепые капиллярные выросты диаметром около 30 мкм, которые собираются по 2-5 капилляра в поверхностные собирательные лимфатические капилляры диаметром около 36 мкм. Они занимают место между сосочковым и сетчатым слоем дермы. Глубже собирательные лимфокапилляры становятся соединительными (диаметр около 38 мкм), образуя в местах перехода так называемые лимфатические лакуны. Затем проникают в сетчатый слой и впадают в подкожное лимфатическое сплетение (диаметр сосудов 75-120

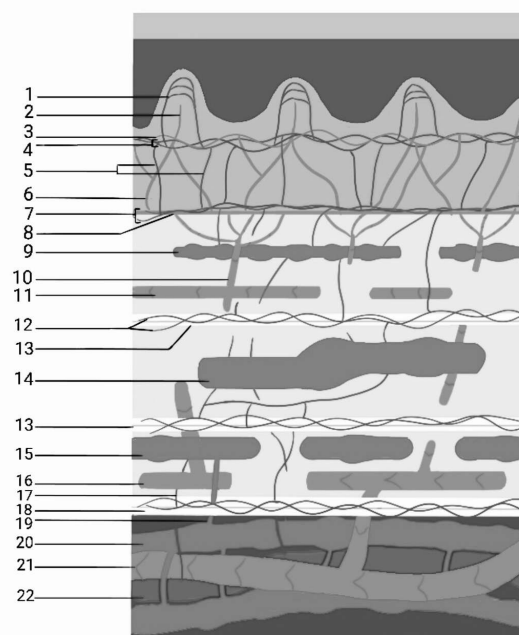


Рис.1. Схема лимфатического русла. 1 – капиллярная сеть; 2 – лимфатический капилляр; 3 – кожное лимфатическое сплетение; 4 – субпапиллярное (кожное) микрососудистое сплетение; 5 – восходящая артериола и нисходящая венола; 6 – кожный лимфатический преколлектор; 7 – глубокое кожное микрососудистое сплетение; 8 – подкожное лимфатическое сплетение; 9 – вена сетчатого слоя; 10 – подкожный лимфатический преколлектор; 11 – подкожный лимфатический коллектор (поверхностный); 12 – надфасциальное и подфасциальное сосудистое сплетение; 13 – поверхностная фасция; 14 – поверхностный венозный ствол; 15 – приток вены; 16 – подкожный лимфатический коллектор (глубокий); 17 – перегородочнокожная артерия; 18 – собственная фасция; 19 – прямая перфорантная вена; 20 – глубокая межмышечная вена; 21 – глубокий лимфатический сосуд; 22 – глубокая межмышечная артерия.

Fig.1. Schematic representation of the lymphatic and circulatory channels. 1 – capillary network; 2 – lymphatic capillary; 3 – skin lymphatic plexus; 4 – subpapillary (skin) microvascular plexus; 5 – ascending arteriole and descending venule; 6 – skin lymphatic precollector; 7 – deep skin microvascular plexus; 8 – subcutaneous lymphatic plexus; 9 – vein of the mesh layer; 10 – subcutaneous lymphatic precollector; 11 – subcutaneous lymphatic collector (superficial); 12 – suprafascial and subfascial vascular plexus; 13 – superficial fascia; 14 – superficial venous trunk; 15 – inflow of a vein; 16 – subcutaneous lymphatic collector (deep); 17 – septalcutaneous artery; 18 – own fascia; 19 – direct perforating vein; 20 – deep intermuscular vein; 21 – deep lymphatic vessel; 22 – deep intermuscular artery.

мкм), расположенное на границе с подкожно-жировой клетчаткой (ПЖК) среди волокон коллагена. Отсюда отводящие лимфатические сосуды погружаются в клетчатку. В гиподерме расположены поверхностные и глубокие подкожные лимфатические коллекторы, разделённые поверхностной фасцией. Кровеносные сосуды аналогично формируют поверхностную артериально-венулярную сеть в сосочковом слое дермы и глубокую артериально-венулярную сеть в сетчатом слое на границе с ПЖК. Артерии сопровождаются 1-2 венами и 4 лимфатическими сосудами [3].

При лимфедеме 1-й стадии интраоперационно выявляются глубокие сосуды подкожного лимфатического сплетения диаметром 100-200 мкм. На 2-й стадии их диаметр увеличивается до 300-400 мкм. Также поверхностные подкожные лимфатические коллекторы расширяются с 300-400 мкм до 500-800 мкм (рис. 2).

Считается, что расширение сосудов происходит в результате нарушения лимфооттока по лимфатическим коллекторам ПЖК, как следствие в них повышается давление, и лимфа сбрасывается в лимфососуды кожи, так называемый «дермальный обратный ток». Гипертензия развивается постепенно в порядке: глубокие подкожные лимфатические коллекторы, поверхностные подкожные лимфатические коллекторы, подкожное лимфатическое сплетение, кожное лимфатическое сплетение. При этом сосуды последовательно претерпевают стадии эктазии, констрикции и склероза.

В клинической практике применяется стадирование заболевания, принятое международным обществом лимфологов [8; 9].

- 0-я стадия. Латентная, несмотря на нарушение лимфатического транспорта, отек не проявляется.
- 1-я стадия. Раннее накопление жидкости. Отек уменьшается при подъёме нижней конечности, проходит ночью. После давления пальца на поражённую область остаётся ямка (вдавнение) – положительный Питтинг-тест.
- 2-я стадия. Появление более выраженных вдавлений, отек увеличивается и не исчезает при подъеме конечности. По мере прогрессирования до поздней стадии II, ямка может присутствовать или отсутствовать из-за начала фиброза.
- 3-я стадия. Лимфостатический элевантиаз (слоновость), является запущенной лимфедемой с отсутствием ямки, формируются фиброзно-жировые отложения, бородавчатые разрастания, акантоз, отёк становится постоянным.

Одной из последних классификаций является стадирование лимфедемы на основе результатов

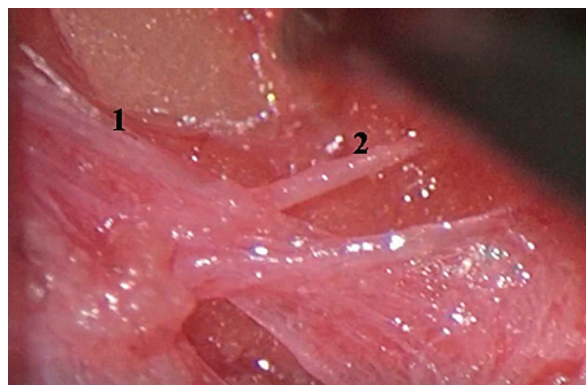


Рис.2. Лимфатические сосуды кожи и подкожно-жировой клетчатки на 2-й стадии лимфедемы. 1 – подкожное лимфатическое сплетение; 2 – поверхностные подкожные лимфатические коллекторы [3].

Fig. 2. Lymphatic vessels of the skin and subcutaneous tissue on the 2nd stage of lymphedema. 1 – subcutaneous lymphatic plexus, 2 – superficial subcutaneous lymphatic collectors [3].

магнитно-резонансной лимфангиографии (рис. 3) [10].

Классификация проводится на основе локализации дермального обратного тока (DBF – dermal back flow) и визуализированных лимфатических сосудов. С помощью этого метода можно также получить данные об увеличении длины окружности нижней конечности, утолщении кожи и подкожно-жировой клетчатки с фиброзными изменениями, участках депонирования лимфы, которые видны как прослойки в ПЖК [11].

Стадия 1: нет DBF, нормальные, нерасширенные лимфатические сосуды видны выше коленного сустава и слегка заметны в паховой области.

Стадия 2: нет DBF, лимфатические сосуды выше коленного сустава не видны. Нормальные, нерасширенные лимфатические сосуды видны ниже коленного сустава.

Стадия 3: DBF появляется ниже коленного сустава, лимфатические сосуды видны выше коленного сустава.

Стадия 4: DBF и лимфатические сосуды видны ниже коленного сустава. DBF виден от стопы до середины голени, но не в проксимальных областях нижней конечности.

Стадия 5: DBF и лимфатические сосуды видны выше коленного сустава. DBF виден от голени до проксимальной части бедра около паховой области. Расширенные лимфатические сосуды наблюдаются в стопе и голени; лимфатические сосуды нормального размера обнаружены в бедре.

Стадия 6: DBF виден выше коленного сустава. Лимфатические сосуды наблюдаются ниже коленного сустава.

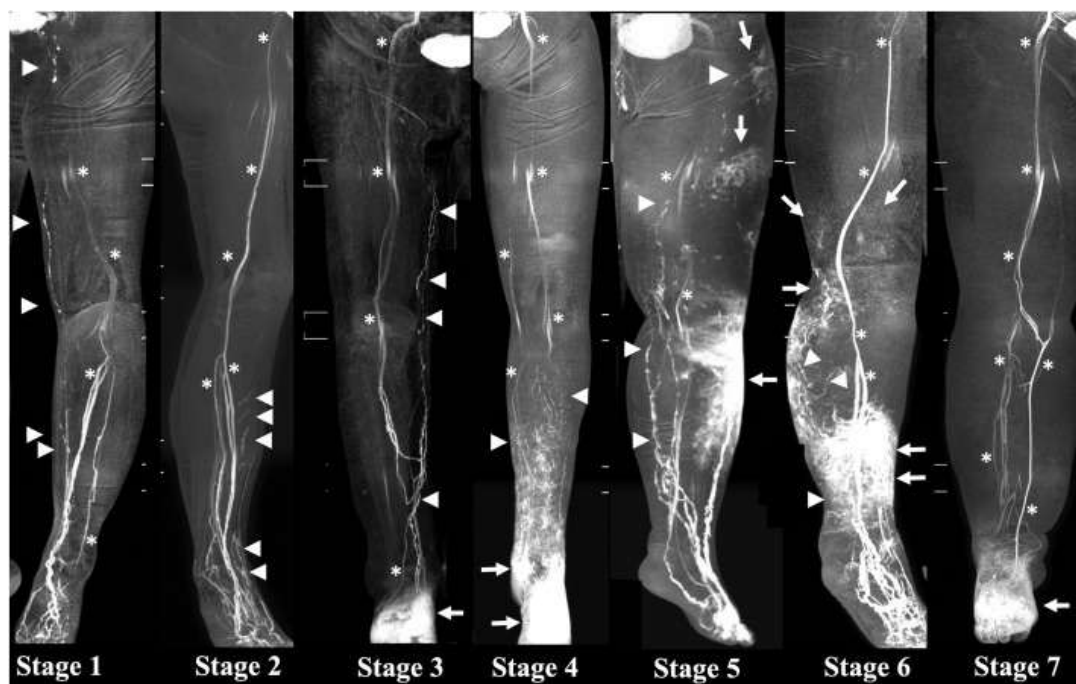


Рис.3. Стадирование лимфедемы нижних конечностей на основе данных магнитно-резонансной лимфангиографии [10].

Fig.3. Lower limb lymphedema staging based on magnetic resonance lymphangiography [10].

Стадия 7: DBF появляется только в стопе, а лимфатические сосуды не визуализируются проксимальнее стопы и визуализируются только вены. Эта особенность, предположительно, обусловлена тяжелым повреждением лимфатических сосудов.

Важным аспектом является постановка диагноза на 0-й и 1-й стадиях, когда отёк еще обратим. На этом этапе для снижения прогрессирования заболевания используют компрессионные чулки и повязки, направленные на стимулирование оттока лимфы в венозную систему. Топографо-анатомические данные влияют на эффективность компрессионной терапии: подбор размера и формы компрессионного трикотажа осуществляется с учётом контуров конечности и изменений тканей. При выполнении физиотерапевтических процедур (например, мануального лимфодренажа – специализированная физиотерапия, использующая целенаправленный массаж и движения конечностей для стимуляции оттока лимфатической жидкости из повреждённых тканей в участки с сохранённым лимфатическим дренажем) знание анатомии позволяет направленно воздействовать на проблемные зоны, улучшая лимфатический отток [12].

Правильное понимание локализации лимфатических коллекторов и узлов важно для выбора методов хирургического вмешательства. Они могут быть направлены либо на создание новых путей лимфатического оттока, либо на устранение препятствий лимфотoku с помощью анастомозов,

либо могут быть резекционными и применяться для уменьшения объёма конечности путём удаления патологически изменённой ткани [13].

Анастомозы могут быть созданы или между лимфатическими сосудами и венами (лимфоангиовеноанастомоз) или между лимфатическими узлами и венами (лимфонодуловеноанастомоз) [14]. В последнее время такие операции проводятся сразу и одновременно с радикальной резекцией онкологической патологии в целях профилактики вторичной лимфедемы. В зависимости от состояния сосудов на каждой стадии заболевания меняются приоритетные сосуды, между которыми будет создаваться анастомоз. Например, в случае, если глубокие подкожные лимфатические коллекторы сужены, перспективным является формирование шунта между поверхностными подкожными лимфатическими коллекторами и венами. На более поздних стадиях формируют анастомозы на подкожном лимфатическом сплетении, так как большинство коллекторов констриктированы [3]. Одним из новых направлений хирургии является лимфатико-перитонеальный шунтирование для лечения лимфедемы нижних конечностей.

Другим вариантом оперативного вмешательства является аутологичная трансплантация лимфатических сосудов и узлов. При этом происходит пересадка васкуляризированных лимфоузлов из непораженной области. Например, трансплантация подподбородочных лимфатических узлов для лечения односторонней лимфедемы нижней

конечности [15]. Возможно так же пересадки лимфатических структур с верхней конечности на нижнюю и наоборот.

Липосакция показана когда отек стал непиттинговым (при надавливании не остается ямки) и основная часть увеличенного объема конечности состоит из гипертрофированной, фиброзно-измененной жировой ткани, которая не реагирует на консервативную терапию. Если отек преимущественно «водный» (на ранних стадиях), липосакция будет малоэффективна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфедема нижней конечности представляет собой значимую медико-социальную проблему, характеризующуюся хроническим и прогрессирующим течением, а также выраженным негативным влиянием на качество жизни пациентов. Как показано в данном обзоре, ключевым аспектом в эффективном управлении этим состоянием является глубокое понимание топографо-анатомических особенностей пораженной конечности, поскольку патологические процессы кардинально изменяют ее структуру. Независимо от этиологии – будь то первичная форма, обусловленная врожденными аномалиями и генетическими мутациями (например, синдром Нонна-Милроя), или вторичная, чаще всего связанная с лимфодиссекцией, лучевой терапией и другими повреждающими факторами – центральным звеном патогенеза является нарушение лимфооттока. Это приводит к стагнации богатой белком лимфы, что запускает каскад деградационных процессов и отложения фибрина и коллагена. Результатом становится необратимый фиброз и утолщение тканей, существенно искажающее привычную анатомическую картину. Полученные данные критически важны для повышения точности дифференциальной диагностики лимфедемы, позволяя интерпретировать инструментальные исследования (например, МРЛ, УЗИ) с учетом специфических структурных изменений. Более глубокое понимание анатомических искажений становится основой для разработки и адаптации оптимальных лечебных стратегий – от персонализированных методов комплексной противоотечной терапии (мануальный лимфодренаж, компрессия) до планирования сложных микрохирургических вмешательств (лимфovenозные анастомозы, трансплантация лимфатических узлов), где точное знание топографии функционирующих и поврежденных структур является залогом успеха.

Таким образом, всесторонний учет топографо-анатомических особенностей нижней конечности при лимфедеме является не просто теоретическим дополнением, а фундаментальным принципом, обеспечивающим прогресс в диагностике,

лечении и, в конечном итоге, улучшении прогноза и качества жизни пациентов с этим заболеванием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Шахназарян Н. Г., Айдемиров А. Н., Шахназарян А. М., Кораблина С. С., Журавель Р. В. Клинический случай лечения гигантской лимфедемы нижних конечностей. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2024;19(4):336-339. doi:10.14300/mnnc.2024.19075.
2. Sleigh B. C., Manna B. Lymphedema. StatPearls Publishing; 2023.
3. Байтингер В. Ф., Малиновский С. В., Курочкина О. С. Лимфедема конечностей: уровни выполнения шунтирующих операций. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022;25(3):30-37. doi:10.52581/1814-1471/82/04.
4. Brix B., Sery O., Onorato A., Ure C., Roessler A., Goswami N. Biology of Lymphedema. Biology. 2021;10(261). doi:10.3390/biology10040261.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфедемы конечностей. 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/968_1. (Дата обращения: 06.12.2025).
6. Allam O., Park K. E., Chandler L. The impact of radiation on lymphedema: a review of the literature. Gland Surgery. 2020;9(2):596-602. doi:10.21037/gs.2020.03.20.
7. Обухова О. А., Курмуков И. А., Зубкова Ю. Н., и др. Некоторые аспекты поддерживающей терапии онкогинекологических больных. Онкогинекология. 2022;1(41):70-78. doi:10.52313/22278710_2022_1_70.
8. Обухова О. А., Дибирова П. А., Курмуков И. А., Аллахвердян Г. С., Шагина Н. Ю., Мустафина Е. А., Князев Р. И., Паяниди Ю. Г. Коррекция лимфатического отека нижних конечностей у больных раком шейки матки после комбинированного лечения: клинический случай. Современная онкология. 2023;4. doi:10.26442/18151434.2023.4.202538.
9. Azhar S. H., Lim H. Y., Tan B-K and Angeli V. The Unresolved Pathophysiology of Lymphedema. Front. Physiol. 2020;11:137. doi:10.3389/fphys.2020.00137.
10. Shigeyoshi S., Fumio O., Ayako M., Shigeo O., Masahiro J., Hiroshi S. Lower limb lymphedema staging based on magnetic resonance lymphangiography. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2022;10(2):445-453. doi:10.1016/j.jvsv.2021.06.006.
11. Малеков Д. А., Канина Л. Я., Косулин А. В., Поздняков А. В., Марченко Н. В., Поздняков

ва О. Ф., Гребенюк М. М. Современный подход к диагностике лимфедемы нижних конечностей у детей методом магнитно-резонансной лимфографии. Визуализация в медицине. 2024;6(3):9-18. doi:10.56871/ViM.2024.84.49.002.

12. Dessources K., Aviki E., Leita M. M., Jr. Lower extremity lymphedema in patients with gynecologic malignancies. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2020;30(2):252-260. doi:10.1136/ijgc-2019-001032.

13. Шумков О. А., Нимаев В. В., Анищенко В. В. Бариатрическая хирургия в лечении пациентов с ожирением и лимфедемой. Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. XIV международная научно-практическая конференция памяти академика Ю.И. Бородин; Март 26–27, 2021; Новосибирск. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46485070>. (Дата обращения: 07.12.2025).

14. Мышенцев П. Н., Каторкин С. Е., Ярошенко Г. В. Современные аспекты хирургического лечения лимфедемы конечностей. Новости хирургии. 2021;29(6):736-746. doi:10.18484/2305-0047.2021.6.736.

15. Koide S., Lin C. Y., Chen C., Cheng M. H. Long-term outcome of lower extremity lymphedema treated with vascularized lymph node flap transfer with or without venous complications. Journal of Surgical Oncology. 2020;121(1):129-137. doi:10.1002/jso.25602.

REFERENCES

1. Shakhnazaryan N. G., Aydemirov A. N., Shakhnazaryan A. M., Korablina S. S., Zhuravel R. V. Clinical case of treatment of giant lymphedema of the lower extremities. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2024;19(4):336-339. (In Russ.). doi:10.14300/mnnc.2024.19075.

2. Sleigh B. C., Manna B. Lymphedema. StatPearls Publishing. 2023.

3. Baitinger V. F., Malinovsky S. V., Kurochkina O. S. Lymphedema of the extremities: levels of bypass surgery. Issues of reconstructive and plastic surgery. 2022;25(3):30-37. (In Russ.). doi:10.52581/1814-1471/82/04.

4. Brix B., Sery O., Onorato A., Ure C., Roessler A., Goswami N. Biology of Lymphedema. Biology. 2021;10(261). doi:10.3390/biology10040261.

5. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphedema of the extremities. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/968_1. (Accessed December 06, 2025). (In Russ.).

6. Allam O., Park K. E., Chandler L. The impact of radiation on lymphedema: a review of the literature. Gland Surgery. 2020;9(2):596-602. doi:10.21037/gs.2020.03.20.

7. Obukhova O. A., Kurmukov I. A., Zubkova Yu. N., et al. Some aspects of maintenance therapy for gynecologic oncology patients. Oncogynecology. 2022;1(41):70-78. (In Russ.). doi:10.52313/22278710_2022_1_70.

8. Obukhova O. A., Dibirova P. A., Kurmukov I. A., Allakhverdyan G. S., Shagina N. Yu., Mustafina E. A., Knyazev R. I., Payanidi Yu. G. Correction of lymphedema of the lower extremities in patients with cervical cancer after combined treatment: a clinical case. Modern oncology. 2023;4. (In Russ.). doi:10.26442/18151434.2023.4.202538.

9. Azhar S. H., Lim H. Y., Tan B-K and Angeli V. The Unresolved Pathophysiology of Lymphedema. Front. Physiol. 2020;11:137. (In Russ.). doi:10.3389/fphys.2020.00137.

10. Shigeyoshi S., Fumio O., Ayako M., Shigeo O., Masahiro J., Hiroshi S. Lower limb lymphedema staging based on magnetic resonance lymphangiography. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2022;10(2):445-453. doi:10.1016/j.jvsv.2021.06.006.

11. Malekov D. A., Kanina L. Ya., Kosulin A. V., Pozdnyakov A. V., Marchenko N. V., Pozdnyakova O. F., Grebenyuk M. M. A modern approach to the diagnosis of lymphedema of the lower extremities in children using magnetic resonance lymphography. Visualization in medicine. 2024;6(3):9-18. doi:10.56871/ViM.2024.84.49.002 (In Russ.).

12. Dessources K., Aviki E., Leita M. M., Jr. Lower extremity lymphedema in patients with gynecologic malignancies. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2020;30(2):252-260. doi:10.1136/ijgc-2019-001032.

13. Shumkov O. A., Nimaev V. V., Anishchenko V. V. Bariatric surgery in the treatment of patients with obesity and lymphedema. Lymphology: from fundamental research to medical technologies. XIV International Scientific and Practical Conference in Memory of Academician Yu. I. Borodin; March 26-27, 2021; Novosibirsk. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46485070>. (Accessed December 07, 2025). (In Russ.).

14. Myshentsev P. N., Katorkin S. E., Yarovenko G. V. Modern aspects of surgical treatment of lymphedema of the extremities. Surgical news. 2021;29(6):736-746. (In Russ.). doi:10.18484/2305-0047.2021.6.736.

15. Koide S., Lin C. Y., Chen C., Cheng M. H. Long-term outcome of lower extremity lymphedema treated with vascularized lymph node flap transfer with or without venous complications. Journal of Surgical Oncology. 2020;121(1):129-137. doi:10.1002/jso.25602.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Макаров И. В., Кудашев Д. С., Сефединова М. Ю., Козлов А. В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ), 443099, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия

Для корреспонденции: Сефединова Мария Юрьевна, врач-хирург хирургического отделения №2 клиники протезно-ортопедической хирургии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ, e-mail: m.yu.sefedinova@samsmu.ru

For correspondence: Maria Yu. Sefedinova, Surgeon, Clinics of Samara State Medical University, e-mail: m.yu.sefedinova@samsmu.ru

Information about authors:

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

Kudashev D. S., <https://orcid.org/0000-0001-8002-7294>

Sefediova M. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4059-3325>

Kozlov A. V., <https://orcid.org/0000-0001-9384-6854>

РЕЗЮМЕ

Хроническая перипротезная инфекция (ППИ) является одним из наиболее тяжёлых осложнений тотального эндопротезирования коленного сустава и представляет собой значимую проблему современной ортопедии. Рост числа первичных операций эндопротезирования закономерно сопровождается увеличением абсолютного количества инфекционных осложнений, что обуславливает актуальность системного анализа современных подходов к диагностике и лечению данной патологии. В статье представлен обзор современных данных, посвящённых эпидемиологии, этиологии, патогенезу, классификации, диагностике и хирургическому лечению хронической ППИ коленного сустава. Литературный поиск проводился в базах eLIBRARY, CyberLeninka, PubMed и Google Scholar за период с 2000 по 2025 годы на русском и английском языках. В обзор включались оригинальные исследования и систематические обзоры, соответствующие заявленной теме. Анализ литературы показал, что отсутствие унифицированных диагностических критериев, недостаточная специфичность сывороточных воспалительных маркеров и ограниченная чувствительность традиционных культуральных методов существенно осложняют раннюю верификацию хронической перипротезной инфекции. Применяемые в клинической практике диагностические алгоритмы основаны на многофакторной оценке клинических, лабораторных, микробиологических и морфологических показателей, однако не обеспечивают абсолютной диагностической точности во всех клинических ситуациях. Несмотря на то, что двухэтапное ревизионное эндопротезирование в настоящее время сохраняет статус «золотого стандарта» хирургического лечения хронической ППИ, выбор конструкции и типа спейсера оказывает значимое влияние не только на эффективность эрадикации инфекционного процесса, но и на функциональные результаты, а также на качество жизни пациентов в межэтапном и отдалённом периодах. В качестве перспективного направления рассматриваются разработка и клиническое внедрение артикулирующих и «временно-постоянных» спейсеров, способствующих оптимизации лечебной тактики и снижению потребности в повторных хирургических вмешательствах. Стоит отметить, что достижение благоприятных клинических и функциональных исходов у пациентов с хронической перипротезной инфекцией коленного сустава возможно лишь при реализации комплексного и междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: перипротезная инфекция; хроническая перипротезная инфекция коленного сустава; ревизионное эндопротезирование; спейсер, импрегнированный антибиотиками.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC PERIPROSTHETIC JOINT INFECTION AFTER TOTAL KNEE ARTHROPLASTY

Makarov I. V., Kudashev D. S., Sefediova M. Yu., Kozlov A. V.

Samara State Medical University, Samara, Russia

SUMMARY

Chronic periprosthetic joint infection (PJI) is one of the most severe complications of total knee arthroplasty and represents a significant clinical and social problem in modern orthopaedics. The increasing number of primary arthroplasty procedures is inevitably accompanied by a rise in the absolute number of infectious complications, which highlights the relevance of a systematic analysis of current diagnostic and therapeutic approaches to this pathology. This article presents a review of current data on the epidemiology, aetiology, pathogenesis, classification, diagnosis, and surgical treatment of chronic knee PJI. A literature search was conducted in the eLIBRARY, CyberLeninka, PubMed, and Google Scholar databases covering the period from 2000 to 2025 and including publications in both Russian and English. Original studies and systematic reviews relevant to the topic were included. The analysis demonstrated that the lack of unified diagnostic criteria, the insufficient specificity of serum inflammatory markers, and the limited sensitivity of conventional culture-based methods significantly complicate the early and accurate verification of chronic PJI. Diagnostic algorithms currently used in clinical

practice are based on a multifactorial assessment of clinical, laboratory, microbiological, and morphological findings; however, they do not provide absolute diagnostic accuracy in all clinical scenarios. Although two-stage revision arthroplasty currently remains the “gold standard” for the surgical treatment of chronic PJI, the choice of spacer design and type has a substantial impact not only on the effectiveness of infection eradication but also on functional outcomes and patients’ quality of life during the interstage period and in the long term. The development and clinical implementation of articulating and “temporary-permanent” spacers are considered promising strategies for optimizing treatment and reducing the need for repeated surgical interventions. It should be noted that favourable clinical and functional outcomes in patients with chronic knee PJI can only be achieved through a comprehensive and multidisciplinary approach.

Key words: periprosthetic joint infection; chronic periprosthetic infection of the knee joint; revision arthroplasty; antibiotic-impregnated spacer.

В настоящее время тотальное эндопротезирование является наиболее обоснованным и клинически успешным методом оперативного лечения пациентов с терминальными стадиями деструктивно-дистрофических поражений суставов конечностей при отсутствии эффекта от консервативной терапии [1; 2].

Согласно American Joint Replacement Registry (2023 г.), ежегодно в США выполняют около 800 000 операций по замене коленного сустава. Прогнозируется, что к 2030 году это число вырастет до 3,48 миллионов [3]. В России ежегодно проводят около 150 000 операций тотального эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов [4].

Цель: провести обзор актуальных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных современным методам диагностики и хирургического лечения пациентов с хронической перипротезной инфекцией коленного сустава.

Проведен поиск литературы на русском языке по базам данных: E-library, Cyberleninka, за период 2020-2025 гг. по ключевым словам: перипротезная инфекция; хроническая перипротезная инфекция коленного сустава; ревизионное эндопротезирование; спейсер, импрегнированный антибиотиками. Поиск литературы на английском языке осуществлялся по библиографическим базам данных: PubMed, Google Scholar с 2020-2025 гг. по ключевым словам: periprosthetic joint infection; chronic periprosthetic infection of the knee joint; revision arthroplasty; antibiotic-impregnated spacer.

Современные направления эндопротезирования, такие как проектирование и создание индивидуальных компонентов и использование навигационных и роботических систем, существенно снижают риск осложнений и повышают срок службы имплантатов [5]. Однако наряду с высокой клинической эффективностью сохраняется проблема развития послеоперационных осложнений, наиболее серьезным из которых является перипротезная инфекция. Так, в 2019 году в Российской Федерации было выполнено 63750 операций первичного тотального эндопро-

тезирования коленного сустава, из них 2573 – это ревизионные вмешательства, из которых 1747 случаев составили операции по поводу перипротезной инфекции [6]. По данным мета-анализа, проведенного в 2024 году, частота ППИ после эндопротезирования составляет 1,08% [7]. Стоит отметить, что данные, предоставляемые авторами различных стран и лечебных учреждений, разнятся, что связано со сложностями диагностики ППИ и отсутствием единого стандарта верификации инфекции, несмотря на существующие в настоящее время международные рекомендации. Это приводит к применению различных протоколов и снижению точности постановки диагноза [8]. Симптомы ППИ часто неспецифичны и могут имитировать асептическое расшатывание компонентов эндопротеза или воспалительную реакцию на инородное тело. Лабораторные методы диагностики обладают низкой специфичностью, а микробиологические посевы тканей и синовиальной жидкости ограничены по чувствительности, особенно при наличии трудно культивируемых микроорганизмов или при предшествующей антибактериальной терапии [9]. Рентгенологические методы на ранних стадиях малоинформативны, выявляя изменения преимущественно на поздних этапах патологического процесса.

Также одной из значимых проблем является отсутствие единого регистра осложнений после первичного эндопротезирования суставов и обусловленное этим отсутствие понимания эпидемиологии ППИ. Реальная частота развития инфекционных осложнений после эндопротезирования коленного сустава существенно выше, поскольку определенная часть случаев выявленной нестабильности компонентов эндопротеза или изолированного болевого синдрома до настоящего времени ошибочно расценивается как асептическая нестабильность. При этом необходимо подчеркнуть, что сохраняющийся у части пациентов изолированный болевой синдром после операции в области сустава обусловлен латентными формами ППИ, что создаёт ещё большие трудности в отношении дифференциальной диагностики [10].

Этиология и патогенез перипротезной инфекции

Этиология ППИ характеризуется комплексом различных факторов, включающих как особенности микробиологического профиля возбудителей, так и общесоматический статус пациента [11].

Основными возбудителями инфекций костей и суставов являются грамположительные бактерии рода *Staphylococcus*, в частности *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки, такие как *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus lugdunensis*. Эти микроорганизмы обладают высокой способностью к адгезии на поверхности имплантатов и образованию биоплёнок, что обеспечивает их устойчивость к антибиотикам и защиту от иммунного ответа организма. В совокупности они являются возбудителями примерно в 70% случаев [12]. За последние десятилетия наблюдается тенденция к появлению антибиотикорезистентности микроорганизмов, особенно ассоциированной с пандемией SARS-Covid-19 [13]. Кроме этого, в последнее время значительно выросла роль метициллин-резистентных штаммов [14]. Также в структуре возбудителей ППИ в настоящее время значительную долю занимают грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и др.), а также анаэробные микроорганизмы [15].

Полимикробные инфекции встречаются в 16-46% случаев и ассоциируются с более тяжёлым течением заболевания и повышенной частотой неудач терапии [16; 17]. В ряде случаев идентификация возбудителя не происходит, и на долю культуронегативной инфекции («culture negative») приходится от 7 до 42,1% случаев ППИ [18; 19].

Ключевыми факторами неэффективности консервативной терапии перипротезной инфекции являются формирование антибиотикорезистентности микроорганизмов, а также их способность к биоплёнкообразованию [20].

Биоплёнкообразование на поверхности эндопротеза является ведущим механизмом развития перипротезной инфекции, обеспечивающим устойчивость микробов к антибиотикам и иммунному ответу организма [15; 21]. Начальный этап формирования биоплёнки связан с адгезией микроорганизмов к поверхности имплантата [22]. Далее микроорганизмы переходят к устойчивому прикреплению, сопровождающемуся синтезом внеклеточного матрикса, состоящего из полисахаридов, белков и внеклеточной ДНК. Указанный процесс приводит к формированию структуры биоплёнки и защите бактерий от антибиотиков и клеток иммунной системы [23]. Формирующаяся биоплёнка развивается в трёхмерную структуру с питательными каналами, что позволяет бакте-

риям обмениваться генами устойчивости и поддерживать жизнеспособность внутри защитного матрикса [23; 24]. Микроорганизмы в созревшей биоплёнке обладают резистентностью к антибактериальным препаратам, что приводит к хронизации инфекции и деструкции тканей вокруг имплантата [25; 26].

Таким образом, понимание патогенеза биоплёнкообразования на поверхности компонентов эндопротеза является основой для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения перипротезной инфекции.

Классификация ППИ

На сегодняшний день отсутствует универсальная и признанная классификация перипротезной инфекции [27].

В 1975 году Coventry M. предложил классифицировать ППИ в зависимости от времени возникновения с момента имплантации эндопротеза. Он выделил раннюю (дебютирует в течение первых 3 месяцев после операции), отсроченную (в период от 3 до 24 месяцев) и позднюю (через 2 года и более после операции) перипротезную инфекцию [28].

Другая классификация была предложена А. Трампуз совместно с сотрудниками НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена [11; 28]. В ней ключевым критерием является состояние микробной биоплёнки: 1) острая ППИ с незрелой биоплёнкой (в течение первых 4 недель после имплантации эндопротеза или гематогенная инфекция с длительностью симптомов менее 3 недель); 2) хроническая ППИ со зрелой биоплёнкой (развивающаяся позже 4 недель после имплантации эндопротеза или гематогенная инфекция с длительностью симптомов более 3 недель); персистирующие и рецидивирующие формы ППИ.

В настоящее время наиболее распространённой является классификация, предложенная Tsukayama D. T. и соавт. в 1996 году, и основанная на времени возникновения ППИ после операции и предполагаемом пути инфицирования [29]. Эта классификационная система подразделяет ППИ на следующие четыре типа: ранняя – возникает в течение месяца после операции; поздняя – симптомы появляются более чем через месяц и до 1 года после операции; острая гематогенная инфекция, возникающая более чем через 1 год после операции; при положительных результатах посевов при реэндопротезировании по поводу предполагаемой асептической нестабильности.

В 2018 году Li C. и соавт. предложили классификацию ППИ в зависимости от патогенеза и времени её возникновения [30]. Авторы выделили периоперационный и гематогенный варианты развития ППИ, которые, в свою очередь, подразделили на острые и хронические формы.

Все вышеперечисленные классификации рассматривают в основном сроки возникновения инфекции и, соответственно, предполагающую тактику лечения. Однако ни одна из указанных классификаций не отражает факт стабильности или нестабильности имплантата, общесоматическое состояние пациента и риск рецидива инфекционного процесса.

В основу работы Alt V. и соавторов легла классификация по типу классификации злокачественных опухолей – классификация TMN [31]. При этом T (Tissue and Implant) подразумевает оценку состояния тканей и стабильности имплантата (T0 – стабильный имплант, T1 – лёгкая нестабильность, T2 – выраженный дефект тканей); N (Non-eukaryotic cells and fungi) – идентификацию и характеристику возбудителя инфекции, включая бактерии и/или грибы, а также степень зрелости биоплёнки (N0 – отсутствие зрелой биоплёнки, N1 – присутствие зрелой биоплёнки); M (Morbidity) – оценку состояния пациента с использованием модифицированного индекса коморбидности Шарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI) (M0 – отсутствие или наличие незначительной коморбидности, M1 – умеренные, M2 – тяжёлые, M3 – крайне тяжёлые); r (Reinfection) – указание на рецидив инфекции, если он имеет место (например, rT1aN2aM1).

Применение этой классификации позволяет более точно оценить клиническую ситуацию и способствует выбору индивидуальной тактики лечения в каждом конкретном случае [32].

Ещё одна известная, но не нашедшая широкого клинического применения в РФ классификация McPherson, впервые предложенная в 2002 году и обновлённая в 2020 году Coughlan A. и Taylor F., основывается на трёх ключевых моментах: типе инфекции, общем состоянии пациента и состоянии местных тканей [33].

Диагностика

Несмотря на растущий интерес ортопедов и хирургов к диагностике и лечению пациентов с перипротезной инфекцией, раннее выявление этого осложнения остаётся проблематичным.

Диагностика перипротезной инфекции основывается на комплексной оценке клинических проявлений, данных дополнительных инструментальных и лабораторных методов исследования, а также результатах исследования синовиальной жидкости и гистопатологических исследований перипротезных тканей. Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день не существует методов, обладающих 100% чувствительностью и специфичностью при проведении верификации ППИ [34; 35].

Существуют различные диагностические алгоритмы, предложенные для диагностики пе-

рипротезной инфекции: ICM 2018 (International Consensus Meeting); WAIOT 2019 (The World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma); EBJIS 2021 (European Bone and Joint Infection Society) [35; 36; 37; 38]. В Филадельфии в 2013 и 2018 годах под редакцией J. Parvizi были проведены консенсусные конференции, где были предложены критерии диагностики перипротезной инфекции: наличие свищевого хода, сообщающегося с полостью сустава или визуализация эндопротеза и наличие двух положительных микробиологических культур с фенотипически идентичными микроорганизмами [35].

Указанные два признака являются достоверными критериями ППИ. Остальные признаки оцениваются по балльной системе: повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови или D-димера – 2 балла; увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – 1 балл; повышенный уровень лейкоцитов в синовиальной жидкости или положительный тест на лейкоцитарную эстеразу / альфа-дефензин – 3 балла; увеличение процентного содержания полиморфноядерных нейтрофилов в синовиальной жидкости – 2 балла; положительный результат гистологического исследования перипротезных тканей – 3 балла; единственный положительный посев – 2 балла. Сумма баллов более 6 свидетельствует о высокой вероятности ППИ; от 2 до 5 баллов – неуверительные признаки инфекции; менее 2 баллов – отсутствие инфекции.

Диагностический алгоритм WAIOT был предложен в 2019 году и включает суммирование подтверждающих и исключающих инфекцию баллов. К клиничко-лабораторным показателям относятся: 1) наличие свищевого хода, сообщающегося с полостью сустава; 2) видимое нагноение мягких тканей вокруг эндопротеза; 3) визуализация эндопротеза в ране; 4) повышение уровня СОЭ и СРБ в крови; 5) цитологическое и бактериологическое исследование аспирата сустава.

Алгоритм WAIOT не исключает инфекцию до получения результатов бактериологического исследования интраоперационных образцов. Сумма баллов ниже нуля может указывать на отсутствие инфекции, биоплёночную форму ППИ или контаминацию.

Одним из последних алгоритмов является EBJIS 2021, предложенный Европейским обществом инфекции костей и суставов при поддержке MSIS и ESCMID. Он представляет собой трёхуровневый диагностический подход:

- подтверждённая инфекция: наличие свищевого хода, сообщающегося с суставом или эндопротезом;
- вероятная инфекция: совокупность клинических, лабораторных и визуальных данных;

- возможная инфекция: наличие некоторых признаков инфекции, не соответствующих критериям вероятной инфекции.

Исследования показали, что EBJIS 2021 включает все ППИ, диагностированные по другим критериям, и уменьшает количество неопределённых диагнозов по сравнению с критериями ICM и IDSA (Infectious Diseases Society of America, Американское общество инфекционных заболеваний).

Существующие на сегодняшний день диагностические алгоритмы не обладают универсальностью и не обеспечивают одинаковую точность во всех клинических случаях.

Лабораторные исследования крови играют важнейшую роль в диагностике перипротезной инфекции. Однако ни один из биомаркеров не обладает стопроцентной чувствительностью и специфичностью, поэтому для повышения точности диагностики всегда используют несколько показателей.

В диагностике перипротезной инфекции имеют значения, как было сказано выше, различные лабораторные показатели. В частности, общеклинический анализ крови и оценка количества лейкоцитов скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ) [39]. Алгоритм MSIS 2018 рекомендует пороговые значения СОЭ >30 мм/ч и СРБ >10 мг/л для подозрения на хроническую ППИ [40]. Однако из-за низкой специфичности СОЭ (55-60%) и СРБ (61-95%) алгоритмы EBJIS 2021 и WAIOT 2019 рекомендуют использовать только СРБ с тем же пороговым значением. В комбинации СОЭ и СРБ обладают высокой чувствительностью (96%), но низкой специфичностью (56%) [41].

Исследования последних лет продемонстрировали, что повышение концентрации фибриногена имеет чувствительность около 80% и специфичность около 90% в диагностике ППИ [42].

D-димер традиционно используется как маркер активации фибринолитической системы. В работе ряда авторов D димер показал хорошую диагностическую точность: чувствительность 82%, специфичность 73%, при пороговом значении около 850 нг/мл [43].

Интерлейкин-6 обладает умеренной чувствительностью – 76% и специфичностью – 88% [44]. В ряде исследований было выявлено, что ИЛ-6 более чувствителен к хронической инфекции, особенно в случаях, когда традиционные маркеры остаются в пределах нормы.

Исследование синовиальной жидкости, полученной в результате аспирации сустава или в ходе оперативного вмешательства, играет ключевую роль в лабораторной диагностике при подозрении на перипротезную инфекцию [45]. Макроскопи-

ческая оценка является важным диагностическим критерием. Изменения таких показателей как цвет, прозрачность, вязкость и появление осадка могут свидетельствовать о воспалительном процессе инфекционного генеза и служат основанием для дальнейшего лабораторного и микробиологического анализа.

Обнаружение лейкоцитарной эстеразы доказало свою эффективность и при исследовании синовиальной жидкости. Этот тест является простым, быстрым и экономичным способом диагностики ППИ, демонстрируя высокую специфичность и чувствительность [46].

Одним из широко используемых маркеров диагностики ППИ является исследование альфа-дефензина в синовиальной жидкости (чувствительность и специфичность составляют 100% и 89% соответственно) [47]. Однако при наличии выраженного геморрагического компонента в синовиальной жидкости, металлоза или продуктов дебриса, риск ложноположительных результатов значительно повышается, что ограничивает скрининговую ценность применения альфа-дефензина [48].

Согласно систематическому обзору и мета-анализу, опубликованному в 2022 году, синовиальный интерлейкин 6 продемонстрировал высокую диагностическую эффективность: чувствительность составляет 87%, специфичность – 90%. В проспективном исследовании с участием пациентов с хронической инфекцией тазобедренного и коленного суставов был установлен диагностически значимый порог синовиального ИЛ 6 на уровне около 1855 пг/мл. При этом чувствительность теста достигала 94,6%, а специфичность – 92,9% [49]. При одновременном использовании сывороточного и синовиального ИЛ 6 диагностическая точность составила 96,8%. Синовиальный ИЛ 6 особенно ценен при диагностике инфекций, вызванных медленно растущими микроорганизмами, такими как *Cutibacterium acnes* и коагулазонегативные стафилококки, а также после предшествующей антибактериальной терапии, когда традиционные воспалительные маркеры могут оставаться в пределах нормы.

Микробиологическое исследование синовиальной жидкости играет ключевую роль в диагностике хронической ППИ суставов. Согласно ICM 2018, получение двух положительных ростов одного и того же микроорганизма в посевах синовиальной жидкости с использованием стандартных методов культивирования является «большим» критерием, подтверждающим наличие ППИ [35].

Точная идентификация возбудителя позволяет назначить этиотропную локальную и системную антибактериальную терапию и повысить эффективность лечения. Традиционные культуральные

методы бактериологического исследования синовиальной жидкости обладают высокой специфичностью, достигающей 95-100%. Однако чувствительность этих методов при хронической ППИ остаётся относительно низкой, варьируя от 45 до 75% [35]. Низкая чувствительность обусловлена совокупностью факторов, основными из которых являются: сниженная бактериальная нагрузка, приводящая к недостаточному количеству микробных клеток для их выделения стандартными методами культивирования, и низкая метаболическая активность микроорганизмов в составе биоплёнок. Бактерии, персистирующие в составе биоплёнок, зачастую остаются недоступными для выделения при использовании стандартных микробиологических методов [53].

Сохраняется высокой вероятностью получения ложноположительных результатов исследования при контаминации кожного покрова во время забора материала и ложноотрицательных результатов при «culture-negative» инфекциях, а также в случае наличия микроорганизмов в составе зрелых биоплёнок и отсутствия их в виде планктонных форм и при инфекции, вызванной слабовирулентными штаммами. Все вышеуказанные факторы являются весомыми недостатками данного метода исследования [15; 19].

При выполнении диагностической пункции коленного сустава можно столкнуться с получением исключительно крови или же с полным отсутствием жидкости (the dry tap). Некоторые авторы в таком случае предлагают вводить в полость сустава и сразу же аспирировать 10 мл 0,9% физиологического раствора, а при получении попутной крови рекомендуют разбавлять полученный аспират 0,9% физиологическим раствором. Стоит учитывать, что при разбавлении пунктата возможны искажения в результатах исследования.

Ещё одним крайне важным условием выполнения аспирации сустава с последующим бактериологическим исследованием является отмена антибактериальной терапии не менее чем за 14 дней до выполнения пункции, так как в противном случае крайне высок риск получения недостоверных результатов.

Несмотря на это, исследование синовиальной жидкости остаётся неотъемлемой частью диагностики перипротезной инфекции. Комплексный анализ позволяет не только подтвердить наличие инфекции, но и верифицировать характер микрофлоры, что существенно влияет на выбор тактики лечения [41].

Современные методы диагностики, включающие сочетание культуральных и молекулярно-биологических методов, позволяют повысить чувствительность и специфичность микробиологической диагностики, что способствует сво-

временной постановке клинического диагноза и выбору этиотропной антибактериальной терапии [6].

Патоморфологическое исследование перипротезных тканей

Гистологическое исследование позволяет оценить морфологические изменения в перипротезных тканях, определить наличие воспалительных инфильтратов и выявить признаки инфекции. Экстренное гистологическое исследование, также известное как интраоперационная криосрезная биопсия (frozen section), проводится во время операции. Быстрое замораживание тканей позволяет получить гистологический препарат в течение 15-20 минут. Этот метод крайне важен при ревизионных операциях, когда необходимо непосредственно интраоперационно принять решение о дальнейшем объёме хирургического вмешательства. По данным Banit et al., специфичность метода достигает 95%, однако его чувствительность может варьировать от 50 до 80%.

Плановое гистологическое исследование проводят после операции на фиксированных и окрашенных образцах тканей. Этот метод обеспечивает более детальное изучение морфологии тканей и позволяет применять дополнительные окраски и иммуногистохимические методы. По данным Morawietz et al. (2019), чувствительность метода достигает 80-90%, а специфичность – 90-95%. Однако данный метод исследования не позволяет использовать его для принятия интраоперационных решений и является, по сути, подтверждением диагноза после проведённого оперативного лечения. Дополнение стандартного гистологического исследования методами иммуногистохимии позволяет значительно повысить точность идентификации совокупности иммунных клеток и микроорганизмов. Экстренное и плановое исследование дополняют друг друга, позволяя как оперативно принимать решения во время хирургического вмешательства, так и подтверждать диагноз с высокой точностью постфактум [50].

Бактериологическое исследование перипротезных тканей является значимым инструментом в диагностике перипротезной инфекции. Однако исследование лишь одного образца ткани недостаточно из-за низкой чувствительности метода. Стандартные культуральные методы при хронической ППИ имеют чувствительность в диапазоне от 45 до 75% [51]. При соблюдении правильной методики забора и обработки образцов специфичность микробиологического исследования тканей достигает 95-100%. Для повышения диагностической ценности метода необходимо проводить бактериологическое исследование как минимум пяти фрагментов перипротезных тканей. Если микроорганизмы выделяются в трёх и более из пяти об-

разцов, чувствительность метода повышается до 80%, а специфичность – до 97%. Положительный результат, полученный при исследовании одного из нескольких образцов, также может быть диагностически значимым, особенно если выделена высокопатогенная культура, такая как золотистый стафилококк, β -гемолитический стрептококк или аэробные грамотрицательные бактерии. Это особенно актуально, если результаты коррелируют с данными бактериологического исследования синовиальной жидкости. Важным моментом является длительность инкубации, которая должна составлять не менее 14 дней как для аэробных, так и для анаэробных бактерий [52].

Микробиологическое исследование тканей при хронической перипротезной инфекции является ключевым компонентом диагностики и выбора оптимальной терапии. Современные методы, включающие соникацию удалённых компонентов эндопротеза и молекулярно-биологические исследования, значительно повышают чувствительность и специфичность диагностики. Однако для достижения максимальной эффективности необходимо соблюдение стандартизированных протоколов забора, обработки и исследования образцов, а также междисциплинарное сотрудничество между хирургами, микробиологами и клиническими фармакологами.

Сочетание гистологического и микробиологического исследований позволяет повысить чувствительность и специфичность диагностики хронической ППИ. В случаях, когда один метод даёт отрицательный результат, другой может предоставить необходимую информацию для постановки точного диагноза. Исследование Atkins et al. (2019) показало, что комбинированный подход обеспечивает чувствительность 95% и специфичность 98%, что значительно превосходит результаты диагностики при использовании отдельных методов [53].

Хирургическое лечение пациентов с хронической перипротезной инфекцией коленного сустава

Наибольшая эффективность при лечении хронической перипротезной инфекции достигается при комбинации хирургического вмешательства с этиотропной антибактериальной терапией. В настоящее время существуют три основные группы операций в зависимости от факторов риска и необходимости сохранения или переустановки компонентов эндопротеза: 1) ревизионное эндопротезирование с сохранением компонентов эндопротеза (Debridement, Antibiotics and Implant Retention, DAIR); 2) одноэтапное или двухэтапное ревизионное эндопротезирование; 3) хирургические методы лечения, не подразумевающие имплантацию эндопротеза (артродезирование, резекционная артропластика и, в особо тяжёлых

случаях, ампутация и экзартикуляция конечности) [54].

Ревизионное эндопротезирование с радикальной обработкой патологически изменённых тканей и сохранением стабильно фиксированных компонентов эндопротеза (DAIR) применимо лишь в случаях острой перипротезной инфекции, манифестировавшей в сроки не более 4 недель с момента первичной операции, то есть в случаях «незрелой биоплёнки». Ключевым условием, определяющим возможность проведения процедуры DAIR, наряду с характером выделенной микрофлоры, является стабильность фиксации компонентов эндопротеза.

Одноэтапное ревизионное эндопротезирование подразумевает иссечение патологически изменённых тканей, санацию, дебридмент, удаление хорошо фиксированных компонентов эндопротеза и установку новых компонентов эндопротеза. Ограничениями к применению данной методики являются: массивные костные дефекты, требующие выполнения костной пластики или применения дополнительных аугментов и конструкций, наличие свищевого хода, тяжёлая сопутствующая патология, септические состояния, полирезистентность микроорганизмов по результатам двух бактериологических исследований.

Двухэтапное ревизионное эндопротезирование является в настоящее время «золотым стандартом» хирургического лечения ППИ. Впервые алгоритм двухэтапного лечения ППИ был описан в 1983 году J. N. Insall с соавт. [55]. Особенности применения двухэтапного ревизионного эндопротезирования является разделение этапов по времени и по тактике. Первый этап представляет собой полное удаление компонентов эндопротеза, костного цемента и дебридмент патологически изменённых интра- и параартикулярных тканей с последующей имплантацией спейсера, состоящего из костного цемента, импрегнированного антибиотиками. Второй этап – удаление спейсера и установка компонентов ревизионного эндопротеза, замещение костных дефектов, с одномоментным проведением, при необходимости, мышечной и кожной аутопластики. Оба этапа разделяют временным периодом от 6-8 недель до нескольких месяцев в зависимости от конструкции установленного спейсера, особенностей клинической ситуации, тяжести инфекционного процесса и эффективности купирования ППИ. В промежутке между этапами пациенту назначается длительная комбинированная антибиотикотерапия (14 дней – парентеральная терапия в стационаре и далее в течение 6-8 недель – амбулаторная этиотропная пероральная антибактериальная терапия).

Также важным аспектом хирургического лечения на первом этапе ревизионного эндо-

протезирования является выбор типа спейсера, влияющего не только на эрадикацию инфекции, но и на функциональные результаты и частоту осложнений. Блоковидные спейсеры представляют собой цементные блоки, устанавливаемые между метаэпифизами бедренной и большеберцовой костей. Они обеспечивают стабильность, но полностью ограничивают движения в коленном суставе. К числу основных достоинств блоковидных спейсеров относится прежде всего простота их изготовления и установки. Кроме этого, блоковидный спейсер обеспечивает частичную стабильность в коленном суставе, что способствует устойчивости конечности и снижает риск вывиха или нестабильности. Ещё одним важным преимуществом является возможность добиться высокой концентрации антибактериального препарата за счёт большего объёма цемента и, соответственно, большей площади элюирования [56].

Однако статический характер блоковидного спейсера приводит к существенным ограничениям. Полное отсутствие активных и пассивных движений в коленном суставе приводит к развитию ригидности мягких тканей и мышечной атрофии. Это повышает риск развития контрактур, и, соответственно, затрудняет проведение второго этапа ревизионного эндопротезирования, а также неблагоприятно сказывается на конечных клинико-функциональных результатах. Пациенты, которым на первом этапе хирургического лечения был имплантирован блоковидный спейсер, нередко сталкиваются со значительными ограничениями повседневной активности, испытывают дискомфорт и психологическое напряжение из-за выраженного снижения качества жизни в промежутке между этапами лечения. Кроме того, иммобилизация конечности повышает риск тромбоэмболических осложнений, а отсутствие опорной нагрузки негативно сказывается на метаболизме костной ткани. В результате функциональные результаты после второго этапа оперативного лечения могут оказаться хуже: затрудняется полноценная реабилитация, сохраняется ограничение объёма движений с формированием, в большинстве случаев, контрактур [57].

На смену блоковидным (неартикулирующим) пришли двух- и трёхкомпонентные артикулирующие спейсеры, что позволило существенно повысить эффективность выполняемых двухэтапных ревизионных операций и увеличить степень социальной адаптации пациентов. Многокомпонентность спейсера коленного сустава обеспечивает высокий уровень артикуляции, сохранение анатомо-функциональных взаимоотношений в суставе и опростоспособности конечности, что оказывает существенное влияние на результат лечения [57].

Одним из ключевых преимуществ артикулирующих спейсеров является восстановление максимально приближённого к физиологическому объёма движений в коленном суставе и опорной нагрузки на оперированную конечность. Это предотвращает необходимость иммобилизации конечности и обеспечивает сохранение тонуса четырёхглавой мышцы бедра, что благоприятно сказывается на последующей реабилитации и улучшает общий функциональный исход. Подобная тактика положительно сказывается на качестве жизни пациента, позволяя ему легче переносить период между этапами хирургического вмешательства, сохраняя социальную активность, поддерживая психологический комфорт и создавая условия для ранней мобилизации. Это ускоряет процесс реабилитации после проведения второго этапа ревизионного эндопротезирования. В долгосрочной перспективе у пациентов, которым на первом этапе оперативного лечения были использованы артикулирующие спейсеры, нередко отмечаются более благоприятные функциональные результаты: больший объём движений в коленном суставе и более короткий период реабилитации [58].

Однако артикулирующие спейсеры также не лишены недостатков. Их изготовление и установка связаны с необходимостью более сложной технической оснащённости, пролонгированным временем их изготовления во время операции и потребностью в более высоком опыте хирургической бригады. Кроме того, сохранение физиологического объёма движений в суставе после установки артикулирующего спейсера создаёт риск формирования частиц цементного дебриса, длительное воздействие которых оказывает негативное влияние на ткани сустава. Меньший объём костного цемента, используемого при изготовлении спейсера, ограничивает количество импрегнируемого антибиотика, что может отрицательно сказаться на локальной концентрации антимикробных препаратов и снизить эффективность эрадикации инфекции. Наконец, изготовление артикулирующего спейсера может потребовать больших экономических затрат, связанных с использованием дополнительных материалов и компонентов [57; 58].

В настоящее время существует несколько типов конструкций артикулирующих спейсеров, отличающихся друг от друга принципами формирования и трибологическими характеристиками: 1) спейсеры, изготавливаемые промышленным способом только из полиметилметакрилата (пара трения «цемент-цемент»); 2) спейсеры, изготавливаемые интраоперационно с использованием пресс-форм либо 3D-моделей дефекта (пары трения «цемент-цемент», «металл-цемент»); 3) спей-

серы, при формировании которых используют бедренный компонент и большеберцовый вкладыш из ВМПЭ, устанавливаемый на костный цемент, импрегнированный антибиотиками (пара трения «металл-полиэтилен»); 4) комбинация нескольких подходов при различных костных дефектах [59].

К преимуществам спейсеров, изготавливаемых вручную интраоперационно, можно отнести возможность использования необходимого антибактериального препарата, подобранного с учётом верифицированного возбудителя, а также осуществлять комбинацию препаратов и изменять их концентрацию. Но моделирование бедренного или тибиального компонента возможно только при наличии силиконовых или алюминиевых пресс-форм и их необходимого размерного ряда.

К недостаткам артикулирующих спейсеров с парой трения «цемент-цемент» либо «металл-цемент» относят то, что при физическом износе компонентов происходит формирование микрочастиц костного цемента (дебриса), оказывающих негативное механическое и токсическое влияние на ткани сустава. Также, частицы дебриса, их миграция по границе раздела «кость-имплантат» и клеточная реакция иммунной системы на них обуславливает развитие ранней нестабильности и расшатывания компонентов спейсера с последующим увеличением зоны остеолита. Кроме этого, использование для изготовления бедренного и/или тибиального компонентов артикулирующего спейсера только костного цемента, насыщенного антибиотиком, влечёт за собой необходимость иммобилизации конечности в послеоперационном периоде и соблюдения режима постоянного ограничения опорной нагрузки. Всё это приводит к уменьшению амплитуды движений в суставе и требует облигатного проведения второго этапа ревизионного эндопротезирования в короткие сроки (от 6 до 12 недель) [60].

Проведённый зарубежными авторами систематический обзор литературы, включающий анализ результатов лечения 1526 пациентов, показал отсутствие значимой разницы в купировании инфекции при использовании различных типов спейсеров: 88% при статических и 92% при артикулирующих спейсерах. Однако после выполнения второго этапа оперативного лечения наблюдалась значительная разница в среднем объёме движений: 91° после статических и 101° после артикулирующих спейсеров [60].

Таким образом, на первом этапе ревизионного эндопротезирования коленного сустава остро встаёт вопрос о выборе оптимальной конструкции спейсера и способе его изготовления. Ряд исследований показал, что при отказе от использования цементного тибиального компонента, как носителя антибактериального депо, в пользу

официального вкладыша из высокомолекулярного полиэтилена, частота рецидивов инфекции не увеличивается. Данный тип спейсера можно расценить как «временно-постоянную» конструкцию, которая после окончания сроков элюирования антибиотика сохраняет все функциональные и анатомические характеристики эндопротеза. В ряде случаев – при купировании инфекции и получении удовлетворительных функциональных результатов после первого этапа оперативного лечения, у пациентов с низкими функциональными требованиями к суставу и у пациентов с наличием противопоказаний или выраженными рисками повторного оперативного вмешательства, имплантация «временно-постоянной» конструкции спейсера потенциально даёт возможность отказаться от второго этапа ревизионного эндопротезирования.

Видится перспективным уточнение и расширение показаний для использования «временно-постоянного» спейсера, а также разработка его конструкции, обеспечивающей сохранение функциональных возможностей оперированного сустава и конечности. Всё это позволит снизить количество повторных хирургических вмешательств, и, соответственно, потенциальные риски осложнений и рецидива перипротезной инфекции, сократить объём и продолжительность антибактериальной терапии, уменьшить общий срок пребывания пациента в стационаре, улучшить качество его жизни, ускорить возвращение к повседневной активности, а также сократить финансовые затраты на лечение по сравнению с двухэтапным ревизионным эндопротезированием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая перипротезная инфекция остаётся одним из наиболее тяжёлых и труднопрогнозируемых осложнений тотального эндопротезирования коленного сустава, существенно влияя на результаты лечения, функциональный исход и качество жизни пациентов. Рост объёма операций первичного эндопротезирования закономерно сопровождается увеличением абсолютного числа случаев ППИ, тогда как её ранняя и точная диагностика по-прежнему представляет значительные трудности. Это обусловлено вариабельностью клинических проявлений, ограниченной специфичностью традиционных лабораторных маркеров и невысокой чувствительностью культуральных методов диагностики, особенно при биоплёночных формах инфекции и наличии трудно культивируемых или антибиотикорезистентных форм микроорганизмов. Хирургическое лечение в сочетании с этиотропной антибактериальной терапией остаётся основным способом лечения хронической ППИ коленного сустава. Двухэтапное ревизионное эндопротезирование является

«золотым стандартом» лечения, однако выбор конструкции спейсера существенно влияет не только эрадикацию инфекции, но и на функциональные результаты, скорость реабилитации и качество жизни пациентов. Современные данные свидетельствуют о преимуществах артикулирующих спейсеров в отношении сохранения объема движений и опороспособности конечности без увеличения риска рецидива инфекции. Особый интерес представляют «временно-постоянные» конструкции, позволяющие в подавляющем большинстве клинических ситуаций отказаться от второго этапа ревизионного эндопротезирования. Только комплексный, научно обоснованный и междисциплинарный подход позволит повысить эффективность лечения, снизить риск рецидивов и улучшить долгосрочные клинические и функциональные результаты у пациентов с хронической перипротезной инфекцией коленного сустава.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. OECD (2023), *Health at a Glance 2023: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris. doi:0.1787/7a7afb35-en.
2. Singh M., Harary J., Schilling P. L., Moschetti W. E. Patient Satisfaction Is Nearly 90% After Total Knee Arthroplasty; We Are Better Than We Were. *J Arthroplasty*. 2025 Jun;40(6):1521-1525. e1. doi:10.1016/j.arth.2024.11.038.
3. Shichman I, Askew N., Habibi A., Nherera L., Macaulay W., Seyler T., Schwarzkopf R. Projections and Epidemiology of Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States to 2040-2060. *Arthroplast Today*. 2023 May 30;21:101152. doi:10.1016/j.artd.2023.101152.
4. Середа А. П., Кочиш А. А., Черный А. А., Антипов А. П., Алиев А. Г., Вебер Е. В., Воронцова Т. Н., Божкова С. А., Шубняков И. И., Тихилов Р. М. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(3):84-93. doi:10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93.
5. Айрапетов Г. А., Яблонский П. К., Сердобинцев М. С., Дзиов З. В., Наумов Д. Г. Робот-ассистированное эндопротезирование коленного сустава. Первый опыт (проспективное рандомизированное исследование). *Гений ортопедии*. 2023;29(5):475-480. doi:10.18019/1028-4427-2023-29-5-475-480.
6. Середа А. П., Кочиш А. А., Черный А. А., Антипов А. П., Алиев А. Г., Вебер Е. В., Воронцова Т. Н., Божкова С. А., Шубняков И. И., Тихилов Р. М. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(3):84-93. doi:10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93.
7. Ma T., Jiao J., Guo D. W., et al. Incidence of periprosthetic joint infection after primary total knee arthroplasty shows significant variation: a synthesis of meta-analysis and bibliometric analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2024;19:649. doi:10.1186/s13018-024-05099-8.
8. Sigmund I. K., Luger M., Windhager R., McNally M. A. Diagnosing periprosthetic joint infections. *Bone & Joint Research*. 2022;11(9):608-618. doi:10.1302/2046-3758.119.BJR-2022-0078.R1.
9. Trampuz A. Diagnosing periprosthetic joint infections. *EFORT Open Reviews*. 2019;4:482-494. doi:10.1302/2058-5241.4.180092.
10. Youssef Y., Hättich A., Klepka K. L. Periprosthetic joint infections: a scoping review. *Innovative Surgery Science*. 2024;9(4):191-197. doi:10.1515/iss-2024-0016.
11. Божкова С. А., Преображенский П. М., Кочиш А. А., Тихилов Р. М., Артюх В. А., Клиценко О. А. Перипротезная инфекция коленного и тазобедренного суставов – можно ли сравнивать результаты лечения? *Травматология и ортопедия России*. 2023;29(4):5-13. doi:10.17816/2311-2905-15526.
12. Masters E. A., Ricciardi B. F., Bentley K. L. M., Moriarty T. F., Schwarz E. M., Muthukrishnan G. Skeletal infections: microbial pathogenesis, immunity and clinical management. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20(7):385-400. doi:10.1038/s41579-022-00686-0.
13. Любимова Л. В., Пчелова Н. Н., Николаев Н. С., Преображенская Е. В., Любимов Е. А. Микробиологический профиль пациентов с ортопедической имплантат-ассоциированной инфекцией в постковидном периоде. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(3):203-212. doi:10.29413/ABS.2024-9.3.20.
14. Hays M. R., Kildow B. J., Hartman C. W., Lyden E. R., Springer B. D., Fehring T. K., Garvin K. L. Increased incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in knee and hip prosthetic joint infection. *The Journal of Arthroplasty*. 2023;38(6S):S326-S330. doi:10.1016/j.arth.2023.02.025.
15. Гордина Е. М., Божкова С. А. Бактериальные биопленки в ортопедии: проблема и возможные перспективы профилактики. *РМЖ*. 2021;29(8):29-32.
16. Shang G., Zhao S., Yang S., et al. The heavy burden and treatment challenges of fungal periprosthetic joint infection: a systematic review

- of 489 joints. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2024;25:648. doi:10.1186/s12891-024-07616-6.
17. Sambri A., Zunarelli R., Fiore M., et al. Epidemiology of fungal periprosthetic joint infection: a systematic review of the literature. *Microorganisms*. 2023;11(1):84. doi:10.3390/microorganisms11010084.
 18. Xu Z., Huang C., Lin Y., et al. Clinical outcomes of culture-negative and culture-positive periprosthetic joint infection: similar success rate, different incidence of complications. *Orthopaedic Surgery*. 2022;14(7):1420-1427. doi:10.1111/os.13333.
 19. Kalbian I., Park J. W., Goswami K., et al. Culture-negative periprosthetic joint infection: prevalence, aetiology, evaluation, recommendations, and treatment. *International Orthopaedics*. 2020;44(7):1255-1261. doi:10.1007/s00264-020-04627-5.
 20. Rottier W., Seidelman J., Wouthuyzen-Bakker M. Antimicrobial treatment of patients with a periprosthetic joint infection: basic principles. *Arthroplasty*. 2023;5(1):10. doi:10.1186/s42836-023-00169-4.
 21. Гордина Е. М., Божкова С. А., Смирнова Л. Н. Влияние бактериофагов на биопленки *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(3):283-288. doi:10.36488/cmac.2022.3.283-288.
 22. Quinn J., McFadden R., Chan C. W., Carson L. Titanium for orthopedic applications: an overview of surface modification to improve biocompatibility and prevent bacterial biofilm formation. *iScience*. 2020;23(11):101745. doi:10.1016/j.isci.2020.101745.
 23. Mirzaei R., Campoccia D., Ravaioli S., Arciola C. R. Emerging issues and initial insights into bacterial biofilms: from orthopedic infection to metabolomics. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(2):184. doi:10.3390/antibiotics13020184.
 24. Wang X., Liu M., Yu C., et al. Biofilm formation: mechanistic insights and therapeutic targets. *Molecular Biomedicine*. 2023;4:49. doi:10.1186/s43556-023-00164-w.
 25. Sauer K., Stoodley P., Goeres D. M., et al. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20:608-620. doi:10.1038/s41579-022-00767-0.
 26. Jiang Z., Nero T., Mukherjee S., et al. Searching for the secret of stickiness: how biofilms adhere to surfaces. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:686793. doi:10.3389/fmicb.2021.686793.
 27. Tsikopoulos K., Meroni G. Periprosthetic joint infection diagnosis: a narrative review. *Antibiotics*. 2023;12(10):1485. doi:10.3390/antibiotics12101485.
 28. Pellegrini A., Suardi V., Legnani C. Classification and management options for prosthetic joint infection. *Annals of Joint*. 2022;7:3. doi:10.21037/aoj-20-86.
 29. Tsukayama D. T., Estrada R., Gustilo R. B. Infection after total hip arthroplasty: a study of the treatment of one hundred and six infections. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 1996;78(4):512-523.
 30. Zhao Y., Fan S., Wang Z., et al. Systematic review and meta-analysis of single-stage vs two-stage revision for periprosthetic joint infection: a call for a prospective randomized trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2024;25:153. doi:10.1186/s12891-024-07229-z.
 31. Alt V., Rupp M., Langer M., et al. Can the oncology classification system be used for prosthetic joint infection? The PJI-TNM system. *Bone & Joint Research*. 2020;9(2):79-81. doi:10.1302/2046-3758.92.BJR-2019-0134.R1.
 32. Rupp M., Kerschbaum M., Freigang V., et al. PJI-TNM as new classification system for periprosthetic joint infections: an evaluation of 20 cases. *Orthopäde*. 2021;50(3):198-206. doi:10.1007/s00132-020-03933-5.
 33. Coughlan A., Taylor F. Classifications in brief: the McPherson classification of periprosthetic infection. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2020;478(4):903-908.
 34. Davis J. S., Dewar D., Manning L. Prosthetic joint infection diagnosis in an age of changing clinical patterns of infection and new technologies. *Medical Journal of Australia*. 2024;220(5). doi:10.5694/mja2.52228.
 35. Parvizi J., Tan T.L., Goswami K., et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *The Journal of Arthroplasty*. 2018;33(5):1309-1314. e2. doi:10.1016/j.arth.2018.02.078.
 36. Romanò C. L., Khawashki H. A., Benzakour T., et al. The W.A.I.O.T. definition of high-grade and low-grade peri-prosthetic joint infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(5):650. doi:10.3390/jcm8050650.
 37. Suliman J., Warda H., Samaan M. Review of recent advances in the diagnosis and management of periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty: part 2, single-stage or two-stage surgical technique. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2024;19:643. doi:10.1186/s13018-024-05152-6.
 38. Казанцев Д. И., Божкова С. А., Золовкина А. Г., Пелеганчук В. А., Батрак Ю. М. Диагностика поздней перипротезной инфекции крупных суставов. Какой диагностический алгоритм

выбрать? Травматология и ортопедия России. 2020;26(4):9-20. doi:10.21823/2311-2905-2020-26-4-9-20.

39. McNally M., Sigmund I., Hotchen A., Sousa R. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *EFORT Open Reviews*. 2023;8(5):253-263. doi:10.1530/EOR-23-0044.

40. Suren C., Lazic I., Stephan M., et al. Diagnostic algorithm in septic total knee arthroplasty failure: what is evidence-based? *Journal of Orthopaedics*. 2021;23:208-215. doi:10.1016/j.jor.2020.12.020.

41. Altsitzioglou P., Avgerinos K., Karampikas V., et al. Point of care testing for the diagnosis of periprosthetic joint infections: a review. *SICOT-J*. 2024;10:24. doi:10.1051/sicotj/2024019.

42. Yang F., Zhao C., Huang R., et al. Plasma fibrinogen in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Scientific Reports*. 2021;11(1):677. doi:10.1038/s41598-020-80547-z.

43. Wang H., Ni M., Yang X., et al. Diagnostic value of D-dimer in periprosthetic joint infection: a meta-analysis and systematic review. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022;17(1):100. doi:10.1186/s13018-022-03001-y.

44. Li J., Zhou Q., Deng B. Serum versus synovial fluid interleukin-6 for periprosthetic joint infection diagnosis: a systematic review and meta-analysis of 30 diagnostic test accuracy studies. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022;17(1):564. doi:10.1186/s13018-022-03458-x.

45. Fokkema A. T., Kampschreur L. M., Pirii L. E., et al. Rat bite fever in a total knee arthroplasty: an unusual case of periprosthetic joint infection. *Arthroplasty*. 2022;4:13. doi:10.1186/s42836-022-00114-x.

46. Haertle M., Kolbeck L., Macke C., et al. Diagnostic accuracy for periprosthetic joint infection does not improve by a combined use of glucose and leukocyte esterase strip reading as diagnostic parameters. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(11):2979. doi:10.3390/jcm11112979.

47. Guo Y., Zhang X., Dong Z., et al. Alpha-defensin in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a narrative review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;13:1210345. doi:10.3389/fcimb.2023.1210345.

48. Sax F.H., Hoyka M., Blersch B.P., Fink B. Diagnostics in late periprosthetic infections: challenges and solutions. *Antibiotics*. 2024;13(4):351. doi:10.3390/antibiotics13040351.

49. Li R., Shao H., Hao L., et al. Improved diagnosis of chronic hip and knee prosthetic joint infection using combined serum and synovial IL-6 tests. *Bone & Joint Research*. 2020;9(10):715-721. doi:10.1302/2046-3758.910.BJR-2020-0095.R1.

50. Walker L. C., Clement N. D., Hashmi M., et al. Diagnostic value of routine pre-operative investigations used in combination in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Acta Orthopaedica Belgica*. 2021;87(2):374-381.

51. Watanabe S., Kamono E., Choe H., et al. Differences in diagnostic sensitivity of cultures between sample types in periprosthetic joint infections: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Arthroplasty*. 2024;39(8):1939-1945. doi:10.1016/j.arth.2024.03.016.

52. Wouthuyzen-Bakker M. Cultures in periprosthetic joint infections, the imperfect gold standard? *EFORT Open Reviews*. 2023;8(4):175-179. doi:10.1530/EOR-22-0115.

53. Любимова Л. В., Божкова С. А., Пчелова Н. Н., Преображенская Е. В., Любимов Е. А. Роль культуронегативной инфекции в структуре инфекционных осложнений после эндопротезирования коленных суставов. *Гений ортопедии*. 2023;29(4):402-409. doi:10.18019/1028-4427-2023-29-4-402-409.

54. Божкова С. А., Олейник Ю. В., Артюх В. А., Антипов А. П., Торопов С. С. Санирующий этап лечения пациентов с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава: от чего зависит результат? *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(2):5-15. doi:10.17816/2311-2905-17518.

55. Дмитров И. А., Загородний Н. В., Оболенский В. Н., Леваль П. Ш., Захарян Н. Г., Апресян В. С., Безверхий С. В., Алиев Р. Н., Самкович Д. А., Григорян А. А. Двухэтапное ревизионное эндопротезирование при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье*. 2022;12(6):103-118. doi:10.20340/vmi-rvz.2022.6.CLIN.8.

56. Shahpari O., Mousavian A., Elahpour N., et al. The use of antibiotic impregnated cement spacers in the treatment of infected total joint replacement: challenges and achievements. *Archives of Bone and Joint Surgery*. 2020;8(1):11-20. doi:10.22038/abjs.2019.42018.2141.

57. Fiore M., Sambri A., Filippini M., et al. Are static spacers superior to articulated spacers in the staged treatment of infected primary knee arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(16):4854. doi:10.3390/jcm11164854.

58. Дмитров И. А., Загородний Н. В., Оболенский В. Н., и др. Диагностика и лечение перипротезной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье*. 2022;86-102.

59. Craig A., King S. W., van Duren B. H., et al. Articular spacers in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection of the hip and the knee. *EFORT Open Reviews*. 2022;7(2):137-152. doi:10.1530/EOR-21-0037.

60. Chang M. W., Wu C. T., Yen S. H., et al. Influence of the type of bone cement used in two-stage exchange arthroplasty for chronic periarticular joint infection on the spacer replacement and reinfection rate. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(2):600. doi:10.3390/jcm12020600.

REFERENCES

1. OECD (2023), *Health at a Glance 2023: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris. doi:0.1787/7a7afb35-en.

2. Singh M., Harary J., Schilling P. L., Moschetti W. E. Patient Satisfaction Is Nearly 90% After Total Knee Arthroplasty; We Are Better Than We Were. *J Arthroplasty*. 2025 Jun;40(6):1521-1525. e1. doi:10.1016/j.arth.2024.11.038.

3. Shichman I., As.kew N., Habibi A., Nherera L., Macaulay W., Seyler T., Schwarzkopf R. Projections and Epidemiology of Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States to 2040-2060. *Arthroplast Today*. 2023 May 30;21:101152. doi:10.1016/j.artd.2023.101152.

4. Sereda A. P., Kochish A. A., Cherny A. A., Antipov A. P., Aliev A. G., Weber E. V., Vorontsova T. N., Bozhkova S. A., Shubnyakov I. I., Tikhilov R. M. Epidemiology of hip and knee arthroplasty and periprosthetic joint infection in the Russian Federation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(3):84-93. (In Russ.). doi:10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93.

5. Airapetov G. A., Yablonsky P. K., Serdobintsev M. S., Dziov Z. V., Naumov D. G. Robot-assisted total knee arthroplasty. First experience (prospective randomized study). *Genij Ortopedii (Genius of Orthopedics)*. 2023;29(5):475-480. (In Russ.). doi:10.18019/1028-4427-2023-29-5-475-480.

6. Sereda A. P., Kochish A. A., Cherny A. A., Antipov A. P., Aliev A. G., Weber E. V., Vorontsova T. N., Bozhkova S. A., Shubnyakov I. I., Tikhilov R. M. Epidemiology of hip and knee arthroplasty and periprosthetic joint infection in the Russian Federation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(3):84-93. (In Russ.). doi:10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93.

7. Ma T., Jiao J., Guo D. W., et al. Incidence of periprosthetic joint infection after primary total knee arthroplasty shows significant variation: a synthesis of meta-analysis and bibliometric analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2024;19:649. doi:10.1186/s13018-024-05099-8.

8. Sigmund I. K., Luger M., Windhager R., McNally M. A. Diagnosing periprosthetic joint infections. *Bone & Joint Research*. 2022;11(9):608-618. doi:10.1302/2046-3758.119.BJR-2022-0078.R1.

9. Trampuz A. Diagnosing periprosthetic joint infections. *EFORT Open Reviews*. 2019;4:482-494. doi:10.1302/2058-5241.4.180092.

10. Youssef Y., Hättich A., Klepka K.L. Periprosthetic joint infections: a scoping review. *Innovative Surgery Science*. 2024;9(4):191-197. doi:10.1515/iss-2024-0016.

11. Bozhkova S. A., Preobrazhensky P. M., Kochish A. A., Tikhilov R. M., Artyukh V. A., Klitsenko O. A. Periprosthetic infection of the knee and hip joints — can treatment outcomes be compared? *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2023;29(4):5-13. (In Russ.). doi:10.17816/2311-2905-15526.

12. Masters E. A., Ricciardi B. F., Bentley K. L. M., Moriarty T. F., Schwarz E. M., Muthukrishnan G. Skeletal infections: microbial pathogenesis, immunity and clinical management. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20(7):385-400. doi:10.1038/s41579-022-00686-0.

13. Lyubimova L. V., Pchelova N. N., Nikolaev N. S., Preobrazhenskaya E. V., Lyubimov E. A. Microbiological profile of patients with orthopedic implant-associated infection in the post-COVID period. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(3):203-212. (In Russ.). doi:10.29413/ABS.2024-9.3.20.

14. Hays M. R., Kildow B. J., Hartman C. W., Lyden E. R., Springer B. D., Fehring T. K., Garvin K. L. Increased incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in knee and hip prosthetic joint infection. *The Journal of Arthroplasty*. 2023;38(6S):S326-S330. doi:10.1016/j.arth.2023.02.025.

15. Gordina E. M., Bozhkova S. A. Bacterial biofilms in orthopedics: problem and possible prospects for prevention. *Russian Medical Journal*. 2021;29(8):29-32. (In Russ.).

16. Shang G., Zhao S., Yang S., et al. The heavy burden and treatment challenges of fungal periprosthetic joint infection: a systematic review of 489 joints. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2024;25:648. doi:10.1186/s12891-024-07616-6.

17. Sambri A., Zunarelli R., Fiore M., et al. Epidemiology of fungal periprosthetic joint infection: a systematic review of the literature. *Microorganisms*. 2023;11(1):84. doi:10.3390/microorganisms11010084.

18. Xu Z., Huang C., Lin Y., et al. Clinical outcomes of culture-negative and culture-positive periprosthetic joint infection: similar success rate, different incidence of complications. *Orthopaedic*

Surgery. 2022;14(7):1420-1427. doi:10.1111/os.13333.

19. Kalbian I., Park J. W., Goswami K., et al. Culture-negative periprosthetic joint infection: prevalence, aetiology, evaluation, recommendations, and treatment. *International Orthopaedics*. 2020;44(7):1255-1261. doi:10.1007/s00264-020-04627-5.

20. Rottier W., Seidelman J., Wouthuyzen-Bakker M. Antimicrobial treatment of patients with a periprosthetic joint infection: basic principles. *Arthroplasty*. 2023;5(1):10. doi:10.1186/s42836-023-00169-4.

21. Gordina E. M., Bozhkova S. A., Smirnova L. N. Influence of bacteriophages on *Staphylococcus aureus* biofilms isolated from patients with orthopedic infection. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(3):283-288. (In Russ.). doi:10.36488/cmac.2022.3.283-288.

22. Quinn J., McFadden R., Chan C. W., Carson L. Titanium for orthopedic applications: an overview of surface modification to improve biocompatibility and prevent bacterial biofilm formation. *iScience*. 2020;23(11):101745. doi:10.1016/j.isci.2020.101745.

23. Mirzaei R., Campoccia D., Ravaioli S., Arciola C. R. Emerging issues and initial insights into bacterial biofilms: from orthopedic infection to metabolomics. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(2):184. doi:10.3390/antibiotics13020184.

24. Wang X., Liu M., Yu C., et al. Biofilm formation: mechanistic insights and therapeutic targets. *Molecular Biomedicine*. 2023;4:49. doi:10.1186/s43556-023-00164-w.

25. Sauer K., Stoodley P., Goeres D. M., et al. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20:608-620. doi:10.1038/s41579-022-00767-0.

26. Jiang Z., Nero T., Mukherjee S., et al. Searching for the secret of stickiness: how biofilms adhere to surfaces. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:686793. doi:10.3389/fmicb.2021.686793.

27. Tsikopoulos K., Meroni G. Periprosthetic joint infection diagnosis: a narrative review. *Antibiotics*. 2023;12(10):1485. doi:10.3390/antibiotics12101485.

28. Pellegrini A., Suardi V., Legnani C. Classification and management options for prosthetic joint infection. *Annals of Joint*. 2022;7:3. doi:10.21037/aoj-20-86.

29. Tsukayama D. T., Estrada R., Gustilo R. B. Infection after total hip arthroplasty: a study of the treatment of one hundred and six infections. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 1996;78(4):512-523.

30. Zhao Y., Fan S., Wang Z., et al. Systematic review and meta-analysis of single-stage vs two-stage

revision for periprosthetic joint infection: a call for a prospective randomized trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2024;25:153. doi:10.1186/s12891-024-07229-z.

31. Alt V., Rupp M., Langer M., et al. Can the oncology classification system be used for prosthetic joint infection? The PJI-TNM system. *Bone & Joint Research*. 2020;9(2):79-81. doi:10.1302/2046-3758.92.BJR-2019-0134.R1.

32. Rupp M., Kerschbaum M., Freigang V., et al. PJI-TNM as new classification system for periprosthetic joint infections: an evaluation of 20 cases. *Orthopäde*. 2021;50(3):198-206. doi:10.1007/s00132-020-03933-5.

33. Coughlan A., Taylor F. Classifications in brief: the McPherson classification of periprosthetic infection. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2020;478(4):903-908.

34. Davis J. S., Dewar D., Manning L. Prosthetic joint infection diagnosis in an age of changing clinical patterns of infection and new technologies. *Medical Journal of Australia*. 2024;220(5). doi:10.5694/mja2.52228.

35. Parvizi J., Tan T. L., Goswami K., et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *The Journal of Arthroplasty*. 2018;33(5):1309-1314. e2. doi:10.1016/j.arth.2018.02.078.

36. Romanò C. L., Khawashki H. A., Benzakour T., et al. The W.A.I.O.T. definition of high-grade and low-grade peri-prosthetic joint infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(5):650. doi:10.3390/jcm8050650.

37. Suliman J., Warda H., Samaan M. Review of recent advances in the diagnosis and management of periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty: part 2, single-stage or two-stage surgical technique. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2024;19:643. doi:10.1186/s13018-024-05152-6.

38. Kazantsev D. I., Bozhkova S. A., Zolovkina A. G., Peleganchuk V. A., Batrak Y. M. Diagnosis of late periprosthetic infection of large joints. Which diagnostic algorithm should be chosen? *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2020;26(4):9-20. (In Russ.). doi:10.21823/2311-2905-2020-26-4-9-20.

39. McNally M., Sigmund I., Hotchen A., Sousa R. The EBJS definition of periprosthetic joint infection. *EFORT Open Reviews*. 2023;8(5):253-263. doi:10.1530/EOR-23-0044.

40. Suren C., Lazic I., Stephan M., et al. Diagnostic algorithm in septic total knee arthroplasty failure: what is evidence-based? *Journal of Orthopaedics*. 2021;23:208-215. doi:10.1016/j.jor.2020.12.020.

41. Altsitzoglou P., Avgerinos K., Karampikas V., et al. Point of care testing for the diagnosis of

periprosthetic joint infections: a review. *SICOT-J*. 2024;10:24. doi:10.1051/sicotj/2024019.

42. Yang F., Zhao C., Huang R., et al. Plasma fibrinogen in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Scientific Reports*. 2021;11(1):677. doi:10.1038/s41598-020-80547-z.

43. Wang H., Ni M., Yang X., et al. Diagnostic value of D-dimer in periprosthetic joint infection: a meta-analysis and systematic review. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022;17(1):100. doi:10.1186/s13018-022-03001-y.

44. Li J., Zhou Q., Deng B. Serum versus synovial fluid interleukin-6 for periprosthetic joint infection diagnosis: a systematic review and meta-analysis of 30 diagnostic test accuracy studies. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022;17(1):564. doi:10.1186/s13018-022-03458-x.

45. Fokkema A. T., Kampschreur L. M., Pirii L. E., et al. Rat bite fever in a total knee arthroplasty: an unusual case of periprosthetic joint infection. *Arthroplasty*. 2022;4:13. doi:10.1186/s42836-022-00114-x.

46. Haertle M., Kolbeck L., Macke C., et al. Diagnostic accuracy for periprosthetic joint infection does not improve by a combined use of glucose and leukocyte esterase strip reading as diagnostic parameters. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(11):2979. doi:10.3390/jcm11112979.

47. Guo Y., Zhang X., Dong Z., et al. Alpha-defensin in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a narrative review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;13:1210345. doi:10.3389/fcimb.2023.1210345.

48. Sax F. H., Hoyka M., Bliersch B. P., Fink B. Diagnostics in late periprosthetic infections: challenges and solutions. *Antibiotics*. 2024;13(4):351. doi:10.3390/antibiotics13040351.

49. Li R., Shao H., Hao L., et al. Improved diagnosis of chronic hip and knee prosthetic joint infection using combined serum and synovial IL-6 tests. *Bone & Joint Research*. 2020;9(10):715-721. doi:10.1302/2046-3758.910.BJR-2020-0095.R1.

50. Walker L. C., Clement N. D., Hashmi M., et al. Diagnostic value of routine pre-operative investigations used in combination in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Acta Orthopaedica Belgica*. 2021;87(2):374-381.

51. Watanabe S., Kamono E., Choe H., et al. Differences in diagnostic sensitivity of cultures between sample types in periprosthetic joint infections: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Arthroplasty*. 2024;39(8):1939-1945. doi:10.1016/j.arth.2024.03.016.

52. Wouthuyzen-Bakker M. Cultures in periprosthetic joint infections, the imperfect gold standard? *EFORT Open Reviews*. 2023;8(4):175-179. doi:10.1530/EOR-22-0115.

53. Lyubimova L. V., Bozhkova S. A., Pchelova N. N., Preobrazhenskaya E. V., Lyubimov E. A. The role of culture-negative infection in the structure of infectious complications after knee arthroplasty. *Genij Ortopedii (Genius of Orthopedics)*. 2023;29(4):402-409. (In Russ.). doi:10.18019/1028-4427-2023-29-4-402-409.

54. Bozhkova S. A., Oleinik Y. V., Artyukh V. A., Antipov A. P., Toropov S. S. The debridement stage in the treatment of patients with chronic periprosthetic hip infection: what determines the outcome? *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024;30(2):5-15. (In Russ.). doi:10.17816/2311-2905-17518.

55. Dmitrov I. A., Zagorodniy N. V., Obolensky V. N., Leval P. S., Zakharyan N. G., Apresyan V. S., Bezverkhii S. V., Aliev R. N., Samkovich D. A., Grigoryan A. A. Two-stage revision arthroplasty in the treatment of periprosthetic hip joint infection. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2022;12(6):103-118. (In Russ.). doi:10.20340/vmi-rvz.2022.6.CLIN.8.

56. Shahpari O., Mousavian A., Elahpour N., et al. The use of antibiotic impregnated cement spacers in the treatment of infected total joint replacement: challenges and achievements. *Archives of Bone and Joint Surgery*. 2020;8(1):11-20. doi:10.22038/abjs.2019.42018.2141.

57. Fiore M., Sambri A., Filippini M., et al. Are static spacers superior to articulated spacers in the staged treatment of infected primary knee arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(16):4854. doi:10.3390/jcm11164854.

58. Dmitrov I. A., Zagorodniy N. V., Obolensky V. N., et al. Diagnosis and treatment of periprosthetic infection after hip arthroplasty (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2022:86-102. (In Russ.).

59. Craig A., King S. W., van Duren B. H., et al. Articular spacers in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection of the hip and the knee. *EFORT Open Reviews*. 2022;7(2):137-152. doi:10.1530/EOR-21-0037.

60. Chang M. W., Wu C. T., Yen S. H., et al. Influence of the type of bone cement used in two-stage exchange arthroplasty for chronic periarticular joint infection on the spacer replacement and reinfection rate. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(2):600. doi:10.3390/jcm12020600.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАГНИТНО-ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ И ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ ИСТОЧНИКА АДЖИ-СУ ПРИ ТЕРАПИИ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМЫ

Шеренговская Ю. В., Горлова Н. А., Прохоров Д. В., Испирьян М. Б., Кузнецова М. Ю.

Кафедра дерматовенерологии и косметологии, 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: Шеренговская Юлия Владимировна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: tkachenko.julia@bk.ru

For correspondence: Sherengovskaya Yulia Vladimirovna, Assistant of the Department of dermatovenerology and cosmetology, 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: tkachenko.julia@bk.ru

Information about authors:

Sherengovskaya Y. V., <http://orcid.org/0000-0002-9939-2387>

Gorlova N. A., <https://orcid.org/0000-0001-7121-4354>

Prokhorov D. V., <http://orcid.org/0000-0003-2916-8336>

Ispiryanyan M. B., <http://orcid.org/0000-0001-8106-6113>

Kuznetsova M. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9227-4751>

РЕЗЮМЕ

Истинная экзема — мультифакторное заболевание, имеющее сложную патофизиологию. Его развитие обусловлено совокупностью генетических, иммунологических и внешних факторов. Заболевание отличается хроническим рецидивирующим течением, склонностью к обострениям под действием провоцирующих факторов (стресс, аллергены, климатические условия). В связи с этим необходим комплексный подход к лечению, включающий медикаментозную терапию, коррекцию образа жизни и реабилитационные мероприятия. Цель обзора: проанализировать современные данные о патофизиологии и терапевтических стратегиях при истинной экземе, оценить эффективность комбинированного применения физиотерапии и бальнеотерапии (в том числе магнитно лазерной терапии и лечебных факторов источника Аджи-Су) для разработки оптимальных подходов к достижению длительной ремиссии заболевания. В ходе исследования проведён всесторонний анализ имеющихся литературных данных о патофизиологии и клиническом течении истинной экземы. Детально рассмотрена эффективность физиотерапевтических методов и бальнеотерапии как важных компонентов комплексной терапии. Отдельный акцент сделан на двух перспективных направлениях: магнитно-лазерной терапии, обладающей противовоспалительным, регенеративным и иммуномодулирующим действием; лечебных факторах минерального источника Аджи-Су («Чёрные воды»), включающих уникальный минеральный состав и биоактивные компоненты, способствующие восстановлению кожных покровов. Заключение. Проанализированы клинические исследования, демонстрирующие синергетический эффект при сочетании физиотерапии и бальнеотерапии, что позволяет снижать дозировки фармакологических препаратов и минимизировать побочные эффекты. Оптимальная тактика лечения истинной экземы предполагает индивидуальный подбор комбинации лекарственных препаратов, физиотерапевтических методик и санаторно курортного лечения. Литературные данные убедительно свидетельствуют: для достижения длительной ремиссии и существенного улучшения качества жизни пациентов целесообразно активнее внедрять в практику лечебные факторы источника Аджи Су и магнитно лазерную терапию. Дальнейшие исследования в этой области позволят оптимизировать протоколы лечения и повысить его результативность.

Ключевые слова: истинная экзема, экзема, бальнеотерапия, источник Аджи-Су, магнитно-лазерная терапия.

THE EFFECTIVENESS OF MAGNETIC LASER THERAPY AND THERAPEUTIC FACTORS OF THE ADJI-SU SPRING IN THE TREATMENT OF TRUE ECZEMA

Sherengovskaya Yu. V., Gorlova N. A., Prokhorov D. V., Ispiryanyan M. B., M. Yu. Kuznetsova

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

SUMMARY

Introduction. True eczema is a multifactorial disease with complex pathophysiology influenced by genetic, immunological, and external factors. It presents a chronic relapsing course with flare-ups triggered by stress, allergens, and climate. Thus, a comprehensive treatment approach is necessary, incorporating medication, lifestyle changes, and rehabilitation. Objective of the study: To analyze current data on the pathophysiology and therapeutic strategies for true eczema, and assess the effectiveness of combined physiotherapy and balneotherapy (including magneto-laser therapy and therapeutic factors from the Adji Su spring) for achieving long-term remission. Results. This study thoroughly reviewed literature on true eczema's pathophysiology and clinical course. It examined the effectiveness of physiotherapy and balneotherapy as key components of treatment. Notable

focus was given to magneto-laser therapy, which offers anti-inflammatory and regenerative benefits, and the unique therapeutic factors of the Adji Su mineral spring («Black Waters»), known for promoting skin recovery. Conclusion. Clinical studies highlighted the synergistic effects of combining physiotherapy and balneotherapy, which can reduce medication dosages and side effects. An optimal treatment strategy for true eczema involves individualized combinations of medications, physiotherapeutic techniques, and spa treatments. Implementing the therapeutic factors of the Adji Su spring and magneto-laser therapy can significantly enhance patients' quality of life and treatment efficacy. Further research is needed to refine treatment protocols.

Key words: true eczema; eczema; balneotherapy; Aji-su spring; magnetic laser therapy.

Истинная экзема – разновидность экземы, отличительной особенностью которой является острое или хроническое рецидивирующее течение, симметрично распространение элементов сыпи на лице или конечностях; чередование участков пораженной и здоровой кожи [1]. Заболевание поражает 10-20% населения всего мира, однако диапазон встречаемости экземы в различных исследованиях варьирует: к примеру, указывается, что заболеваемость в Западной Европе существенно выше, чем в Китае, Центральной Азии, Африке или Восточной Европе [2; 3]. Манифестация экземы может приходиться на ранний возраст, почти половина случаев вовсе проявляется в первые полгода жизни ребенка. Из-за этого усиливается фокус на лечении и профилактике экземы – система здравоохранения несёт существенные затраты, чтобы обеспечить длительную ремиссию заболевания и сохранить трудоспособность больных [4].

Цель настоящей работы – обобщение и анализ имеющихся литературных данных о патофизиологии и течении истинной экземы; о современных терапевтических стратегиях, с акцентированием на эффективности физиотерапии и бальнеотерапии в лечении экземы, в особенности магнитно-лазерной терапии и лечебных факторов минерального источника Аджи-Су («Черные воды»).

Работы, процитированные в данной статье были отобраны из базы данных медицинских и биологических публикаций Pubmed Национального центра биотехнологической информации (NCBI), базы данных Clinical Key, из Web of Science Citation Indexing Database, научной электронной библиотеки elibrary.ru, КиберЛенинка. Поиск производили путем использования следующего перечня ключевых слов или словосочетаний на русском и английском языке: экзема, истинная экзема, физиотерапия дерматозов, магнитно-лазерная терапия, бальнеотерапия, источник Аджи-Су, источник «Черные воды». Приоритет был отдан клиническим исследованиям, изучающим эффективность и безопасность применения магнитно-лазерной терапии и санаторно-курортного лечения с использованием источника Аджи-Су при лечении истинной экземы.

Патофизиологические особенности истинной экземы

Экзема – мультифакторное заболевание, с преобладающей ролью наследственной предрасположенности. Широкий спектр иммунных, эндокринных нарушений, а также нарушений со стороны нервной системы обуславливается генетической предрасположенностью при воздействии провоцирующих агентов. В качестве провоцирующих факторов могут выступать некоторые фармакологические агенты, возбудители инфекционных заболеваний (чаще бактерии), пищевые или другие физико-химические факторы [5]. В научном пространстве отмечается повышенный риск развития патологии у детей, при наличии данного хронического дерматоза у одного или обоих родителей (риск повышается на 40% и 50-60% соответственно) [6].

Заявления о роли генетических факторов подтверждаются рядом недавних работ, демонстрирующих наличие связи полиморфизма rs61816761 гена FLG с развитием экземы, астмы, аллергических заболеваний (истинная экзема, астма, сенная лихорадка) [2; 4; 7]. При этом, взаимодействия полиморфных локусов гена FLG ассоциированы с развитием истинной экземы как у мужчин, так и у женщин [4; 8].

Для истинной экземы характерна сложная патофизиология. Воздействие химических веществ обуславливает выделение кератиноцитами воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (TNF α) и производные арахидоновой кислоты. Последующий выброс иммунных клеток, таких как нейтрофилы, тучные клетки и макрофаги индуцирует повреждение покровной ткани, воспалительный процесс и некроз [9]. С другой стороны, возможно развитие замедленного иммунного ответа, когда предыдущее воздействие антигена может приводить к выделению специфических Т-лимфоцитов, которые способны при последующих контактах продуцировать различные цитокины, такие как интерферон γ (IFN- γ), IL-2 и IL-17, которые в свою очередь ответственны за апоптоз кератиноцитов, воспалительную реакцию и экзему [10]. Помимо этого, снижение пороговой чувствительности кожи к факторам среды поддер-

живается снижением тонуса сосудистой стенки и повышением активности калликреин-кининовой системы. Пациенты с истинной экземой страдают нарушениями дезинтоксикационной функции печени, что связывают с избытком отрицательных бытовых и производственных факторов, ухудшением экологии и качеством питания [11].

Высказываются предположения, что тип Т-клеточной реакции зависит от конкретного этиологического фактора, однако, в научном пространстве более распространено мнение чрезмерной упрощенности подобного разделения, и необходимо учитывать глубокую взаимосвязь внутри иммунологической сети [12]. Определенно, экзема отличается сложной патофизиологией, с преимущественным вовлечением Th2-клеток и определенных цитокинов, таких как IL-4 и IL-13, связанных с дефектами кожного барьера. Взаимодействие иммунных и метаболических нарушений, которые являются основной причиной торпидного и хронического течения дерматоза, и опосредуют появление вторичных очагов на обширных участках покровной ткани, а также влияют на развитие недостаточной эффективности существующих терапевтических стратегий, в настоящее время полностью не установлена [11].

Клинические особенности, лечение и профилактика истинной экземы

Острая стадия заболевания сопровождается появлением очагов сыпи с нечеткими границами, которая включает везикулы, эритему, точечные эрозии с мокнутием, серозными корочками, экскориациями, реже пустулы и папулы. Процесс может распространиться до эритродермии; или осложниться пиогенной инфекцией. При хронизации процесса наблюдается застойная гиперемия, лихенификация и трещины [1].

Истинную экзему необходимо дифференцировать с токсикодермией, пиодермией, атопическим дерматитом и аллергическим контактным дерматитом [1].

Стандартные терапевтические стратегии при истинной экземе заключаются в применении антигистаминных лекарственных средств, наружных эмолентов или глюкокортикостероидных препаратов. Упоминается об эффективности дополнительной стандартной ПУВА терапии (ПУВА – использование лекарственного фотосенсибилизатора в виде «псоралена», фотосенсибилизатор принимается за 1,5-2 часа до процедуры; и воздействие на кожу УФ-облучения спектра А) или ре-ПУВА-терапии (сочетание ПУВА с приёмом ретиноидов(изотретиноина)) при среднетяжелом и тяжелом течении [13]. При хронической экземе нередко применяют анксиолитики, с учетом психофизиологических особенностей пациентов с хроническими дерматозами, которые отлича-

ются доминирующими акцентуациями личности (болезненное восприятие внешних изъязнов, повышенная лабильность, тревожная мнительность и чрезмерная ранимость) [14].

В настоящее время во всех специальностях наблюдается смещение акцента с разработки лечения заболеваний на профилактику, включая дерматологические патологии. Касательно истинной экземы, на данный момент отсутствуют общепринятые стратегии профилактики. Это обусловлено недостатком научно-исследовательских навыков в проведении профилактических исследований, а также ограниченным набором достоверно идентифицированных рисков развития заболевания. Современная терапия преимущественно сосредоточена на предотвращении аллергенов, модуляции иммунной системы и различных методов защиты кожного барьера. Достижения в области особенностей микробиома, генетической составляющей экземы позволили предпринимать новые попытки успешной профилактики экземы. Необходимо отметить, что большая часть превентивных мер, которые были испробованы для предотвращения экземы не показали эффективности и применимости на крупных когортах больных. В целом, большая часть существующих исследований направлена на ретроспективную оценку эффективности грудного вскармливания; оценку влияния добавок с витамином Д, приема пробиотических препаратов; оценку диетической коррекции; борьбы с аллергенами – бытовые принадлежности, пыль, клещи и др.; разработку различных терапевтических комбинаций с использованием наружных кремов и мазей, призванных укреплять кожный барьер. В целом, к основным мерам первичной профилактики относят мероприятия, призванные снизить заболеваемость в общей популяции; вторичная же профилактика преимущественно сосредоточена на предотвращении перехода уже диагностированного заболевания в хроническую форму. Третичная профилактика направлена на просветительскую деятельность среди больных с уже сформированной хронической патологией, с целью снижения частоты рецидивов. Для улучшения клинической симптоматики и поддержания качества повседневной жизни или трудовой деятельность больным рекомендуется не использовать средства с отдушками для умывания или стирки вещей; работу по дому выполнять исключительно в хлопчатобумажных перчатках, а также с лечащим врачом подобрать средства для постоянного поддержания влажности кожного покрова [15].

Применение бальнеотерапии при истинной экземе, в особенности источника Аджи-су

Одним из эффективных методов лечения истинной экземы, призванных существенно прод-

левать ремиссию экземы без существенных финансовых затрат и пребывания в стационаре, является курортная терапия. Бальнеологическое лечение дерматозов с использованием сульфидных, радоновых, йодобромных минеральных вод, азотных терм и хлоридных натриевых вод изучается на протяжении длительного времени и отражено в публикациях отечественных и зарубежных ученых. Наибольшее внимание в отечественном научном пространстве уделяется анализу эффективности российских курортов, включая курортные факторы республики Дагестан (Талги), Приморского края, Бурятии, Камчатки, Алтайского края и др. [16].

Популярность использования факторов лечебных источников при дерматозах объясняется их химическим составом, способным стимулировать выделение биологически активных медиаторов. Состав минерального источника также опосредует температурные и гидростатические эффекты, раздражая рецепторы покровной ткани [17]. В частности, длительное раздражение кожных рецепторов возможно при применении хлоридно-натриевых вод, которые отличаются способностью формировать на коже «солевой плащ». Длительное раздражение рефлекторно воздействует на нервную систему, а дегидратация поверхностных тканей и повышение осмотического давления снижает степень нервной возбудимости. Посредством данных реакций кожи на хлоридно-натриевый состав снижается болевая чувствительность и усиливается капиллярный кровоток, являющийся важным предрасполагающим фактором для ликвидации воспалительного процесса на пораженных участках [18].

С целью улучшения кровообращения в капиллярном русле покровной ткани посредством раздражения экстрарецепторов прибегают к использованию сероводородных ванн. Механизм действия углеродных ванн в некоторой степени аналогичен, однако, при этом стимулируются тепловые рецепторы и тормозится влияние холодных рецепторов за счет углекислого газа, что существенно улучшает кровоток в микроциркуляторном русле. Кроме того, при применении углекислых ванн возможна активация ангио- и хеморецепторов за счет механического воздействия пузырьков, и последующей дилатацией капиллярных сосудов [19].

Радоновые ванны обуславливают улучшение микроциркуляции кожи за счет стимуляции двухфазной реакции капилляров: первичного кратковременного спазма сосудов с последующим их расширением. Помимо этого, стимулируют выделение медиаторов, способных воздействовать на клеточный обмен. Эффект ванн с кремнием проявляется в виде вяжущего действия или высуши-

вания характерных экссудативных очагов на коже; ванны с бромом, йодом или кальцием оказывают противовоспалительный эффект, стимулируют репаративные процессы в коже [18].

Грязевые аппликации также часто включаются в программы санаторно-курортного лечения хронических дерматозов. Механическое раздражение кожных рецепторов грязью опосредованно влияет на нервно-сосудистые и нервно-эндокринные механизмы, с успешной реализацией микроциркуляторных и метаболических эффектов на поверхности кожи. Кроме того, лечебная грязь призвана очищать кожный покров от патогенных микроорганизмов, ороговевшего эпидермиса и продуктов метаболизма, что также вносит положительный вклад в комплексное лечение ограниченных хронических дерматозов, в том числе истинной экземы [16].

Одним из известных минеральных источников для лечения дерматологических заболеваний, является источник Аджи-Су или «Черные воды» расположенный в Коккозской долине в Крыму, в верховьях реки Бельбек. Вода источника Аджи-Су слаборадиоактивная хлоридная натриево-кальциевая, отличается содержанием таких микроэлементов как йод, цинк, марганец, мышьяк, алюминий, никель, стронций, бром, фтор; и газов в виде азота, метана, углекислоты, кислорода, сероворода, тяжелых углеводов, а также аргона, ксенона, неона и гелия [20]. Помимо известного воздействия на центральную нервную систему, влияния на течение обменных процессов, факторы источника Аджи-Су за счет проникновения ионов хлора, кальция натрия через кожу образуют слой, раздражающий кожные рецепторы. Последующее улучшение микроциркуляции способствует ускорению рассасывания воспалительных очагов. Помимо этого, показана способность лекарственной воды модулировать иммунную систему путем ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов, и медиаторов воспаления - индуцированного TNF-а, интерлейкина-2, интерферон-гамма и экспрессии е-селектина и ICA [20]. Противовоспалительные механизмы объясняются как способностью экзогенного сероводорода снижать рост, пролиферацию и клеточную адгезию кератиноцитов, так и повышенным выделением соматостатина после лечения серной лечебной водой [20].

В работе Самотейкиной и коллег, также продемонстрирована позитивная динамика течения хронических дерматозов, таких как псориаз, нейродермит и экзема под воздействием комплексного лечения с использованием элементов климатотерапии и курса маломинерализованных вод и среднеминерализованной иловой сульфидной грязи минерального источника «Аджи-Су».

Терапевтическую эффективность подтверждали с помощью клинических данных и иммунологических исследований (уровень ЦИК, IgG, IgA, уровень Т-лимфоцитов, моноцитограмма). Авторы заявляют, как о симптоматическом улучшении, так и нормализации показателей иммунного статуса пациентов после бальнеологического лечения с использованием лечебных факторов источника «Аджи-Су» [21].

Также продемонстрирована эффективность комбинированного применения бальнеотерапии с магнитолазерной терапией у пациентов с истинной экземой. Лечение включало применение бальнеотерапии из источника «Аджи-Су» и магнитолазерной терапии на аппарате. Через 14 дней отмечалось клиническое улучшение в виде уменьшения воспаления в очагах, и разрешения элементов сыпи с образованием поствоспалительной гиперпигментации; а также нормализация лабораторных показателей в виде снижения интенсивности клеточной инфильтрации, нормализации иммунорегуляторного индекса, и соотношения популяций макрофагов [22: 23].

Физиотерапевтическое лечение истинной экземы

Лечение хронических дерматозов часто включает аппаратные физиотерапевтические методы, которые хорошо себя зарекомендовали в лечении истинной экземы. Физиотерапевтические методы отличаются универсальным воздействием на патологический очаг, доступностью, низким риском развития аллергических реакций, возможностью обширного сочетанного комбинирования с другими терапевтическими методами; демонстрируют ускоренное взаимодействие с кожным покровом и пролонгированный лечебный эффект после курсового применения. В комплексном лечении экземы предпочтение отдается магнитотерапии, ультразвуковому лечению, лазеротерапии; применяется также электросон и внутривенное лазерное облучение крови [24]. Имеются работы, демонстрирующие эффективность фототерапии, которая позволила удлинить период ремиссии заболевания практически до одного года [25].

Фотомагнитоэлектрический эффект физиотерапии путем образования электродвижущей силы стимулирует ускорение биохимических реакций и последующее улучшение тканевого метаболизма. Магнитотерапия известна своими эффектами в виде ускоренного восстановления поврежденной ткани, активации трофических процессов и нормализации кровообращения. Отмечено, что магнитотерапия демонстрирует выраженный лечебный эффект даже при кратковременном воздействии или непродолжительном курсе процедур [26]. Считается, что эффективность магнитно-лазерной терапии при терапии

истинной экземы в первую очередь обусловлена повышенной чувствительностью центральной и вегетативной нервной системы к воздействию постоянного магнитного поля и лазерного излучения. Нейротрофические, антиаллергические, противовоспалительные эффекты опосредуются путем улучшения микроциркуляции и тканевого метаболизма при данном виде аппаратной физиотерапии. Помимо этого, магнитотерапия снижает интенсивность зуда, устраняет дисбаланс в гуморальном звене иммунной системы пациента [16]. Посредством положительного влияния на патогенетические звенья в прогрессировании истинной экземы магнитолазерная терапия способствует коррекции вегетативных дисфункций организма.

Известно, что использование постоянного магнитного поля в комбинации с лазерным излучением обеспечивает достаточную глубину проникновения в ткани для достижения более выраженного и долгосрочного клинического ответа. В работе Каракаевой и др. продемонстрирована большая эффективность электромагнитного излучения в стадии обострения хронической экземы при сравнении с традиционным медикаментозным лечением без использования физиотерапевтических процедур. Авторы отмечают, что очередное обострение экземы в группе физиотерапии наступило в значительно более поздние сроки, чем в группе сравнения, у 30% процентов участников после курса физиотерапии отмечалась стойкая ремиссия экзематозного процесса в долгосрочной перспективе, без побочных эффектов [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное научное сообщество определенно сходится во мнении о необходимости комплексного подхода к лечению истинной экземы посредством тщательного подбора комбинации лекарственных препаратов, физиотерапии и лечебных факторов санаторно-курортного лечения. Необходимость комплексного подхода обусловлена в первую очередь сложным патогенезом самого заболевания, который до сих пор частично остается неизвестен. При этом необходимо отметить, что изучение клинической эффективности сочетанного применения физиотерапевтических методов и бальнеотерапии является достаточно перспективным. Помимо этого, согласно литературным данным, для достижения длительной ремиссии заболевания и улучшения качества жизни пациентов следует обратить более пристальное внимание на лечебные факторы источника Аджи-Су и магнитно-лазерную терапию.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юсупова Л. А. и др. Современные особенности клиники, диагностики и терапии больных экземой. *Лечащий врач*. 2018;6:85-86.
2. Zhu J., Wang Z., Chen F. Association of Key Genes and Pathways with Atopic Dermatitis by Bioinformatics Analysis. *Medical Science Monitor*. 2019; 25:4353-4361. DOI: 10.12659/MSM.916525
3. Minzaghi D., Pavel P., Dubrac S. Xenobiotic Receptors and Their Mates in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4234. doi:10.3390./ijms20174234.
4. Беляева Т. М. Изучение ассоциаций гаплотипов полиморфизма гена FLG с развитием хронической истинной экземы у мужчин. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;2:160-171.
5. Rerknimitr P., et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017;37:14-15. doi:10.1186/s41232-017-0044-7.
6. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016.
7. Искра А. С. и др. Применение магнитотерапии в лечении и медицинской реабилитации атопического дерматита у детей и подростков. *Вопросы курортологии, физиотерапии и леч. физ. культуры*. 2022; 99 (3):66-74.
8. Беляева Т. М. Роль взаимодействия полиморфных локусов гена FLG в формировании хронической истинной экземы у женщин. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;4:5-18.
9. Денисова Я. Е. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах возникновения истинной экземы. *Актуальные проблемы медицины*. 2013;18 (161):5-13.
10. Болотная Л. А., Калашникова В. С. Роль цитокинов в патогенезе хронической экземы. *ДВКС*. 2007;1-4 (10):86-88
11. Перламутров Ю. Н., Катушенок Е. В. Новые возможности комплексной терапии у больных хронической истинной экземой с использованием физиотерапевтических средств. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;8(1):20-23.
12. Wüthrich B., Cozzio A., Roll A., Senti G., Kündig T., Schmid-Grendelmeier P. Atopic eczema: genetics or environment? *Ann Agric Environ Med*. 2007;14(2):195-201.
13. Старостенко В. В., Сидоренко О. А., Сизякина Л. П., Сидоренко Е. Е. Хроническая истинная экзема. Поиск терапии тяжёлых форм. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;1:72-78.
14. Тимофеева А. Н., Бобынцев И. И., Силина Л. В. Клиническая эффективность комплексной терапии хронической экземы с применением афобазола. *Человек и его здоровье*. 2010;2:138-141.
15. Бузина К. И. Современное представление об экземе кожи кистей. *Огарёв-Online*. 2021;13 (166):9-14.
16. Шеренговская Ю. В., Горлова Н. А. Санаторно-курортное лечение больных экземой. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2020;3:119-123.
17. Шибанов С. Э. Ведущие гигиенические проблемы курортов Крыма и пути их решения. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2023;29(2):108-108.
18. Серебренникова Ю. А., Саканян Е. И., Кабишев К. Э., Саканян К. М. Бальнеотерапия в современной медицинской практике. *Вестник ВГУ*. 2005;1:225-235.
19. Бобровницкий И. П., Ходасевич Л. С., Ибадова Г. Д., Куртаев О. Ш. Механизм действия сероводородной бальнеотерапии в свете представлений о синдроме системного воспалительного ответа. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2005;3: 47- 52
20. Горлова Н. А., Шеренговская Ю. В., Прохоров Д. В., Винцерская Г. А., Колоколов А. П. Термальные воды Аджи-су – возможности использования в дерматологии. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2020;1:70.
21. Самотейкина Л. В., Нгема М. В., Кривошеина И. М., Жукова Н. В. Эффективность применения лечебных факторов источника Аджи-су при заболеваниях кожи. *Материалы Международного научного конгресса и 62-й сессии Генеральной Ассамблеи Всемирной Федерации Водолечения и Климатолечения (ФЕМТЕК)*: 2009.
22. Шеренговская Ю. В., Горлова Н. А. Сравнительный анализ эффективности бальнеотерапии в сочетании с магнитолазерной терапией у больных истинной экземой. *Теоретические и практические аспекты современной медицины*. 2022:99-101.
23. Шеренговская Ю. В., Горлова Н. А., Прохоров Д. В. Актуальные возможности лечения больных с истинной экземой на курорте «черные воды». *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2023;29(2):107-108.
24. Цискаришвили Н. В., Кацитадзе А. Г., Бенделиани З. Д., Цискаришвили Н. П., Цискаришвили Ц. И. Комплексное фармако-физиотерапевтическое лечение экземы кистей. *Аллергология и иммунология*. 2012;11(3):226-228.
25. Арутюнян Э. Э. Динамика цитокинового профиля у пациентов с истинной экземой при курсовом комплексном применении надвенозного лазерного облучения крови и фототерапии. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*. 2023;3:71-80.

26. Heimall J., et al. Fillagrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8(2):189-97.

27. Каракаева А. В., Утц С. Р. Низкоинтенсивное электромагнитное излучение дециметрового диапазона в лечении экземы. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2014;3:546-551.

REFERENCES

1. Yusupova L. A., et al. Modern features of the clinic, diagnostics and therapy of patients with eczema. *Attending physician.* 2018;6:85-86 (In Russ.).

2. Zhu J., Wang Z., Chen F. Association of Key Genes and Pathways with Atopic Dermatitis by Bioinformatics Analysis. *Medical Science Monitor.* 2019; 25:4353-4361. DOI: 10.12659/MSM.916525

3. Minzaghi D., Pavel P, Dubrac S. Xenobiotic Receptors and Their Mates in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(17):4234. doi:10.3390./ijms20174234.

4. Belyaeva T. M. Study of associations of FLG gene polymorphism haplotypes with the development of chronic true eczema in men. *Scientific results of biomedical research.* 2020;2:160-171. (In Russ.).

5. Rerknimitr P., et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017;37:14-15. doi:10.1186/s41232-017-0044-7.

6. Federal clinical guidelines. *Dermatovenerology* 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., revised. and add. Moscow: Delovoy Express; 2016. (In Russ.).

7. Iskra A. S. Application of magnetic therapy in treatment and medical rehabilitation of atopic dermatitis in children and adolescents. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical education.* 2022;99(3):66-74. (In Russ.).

8. Belyaeva T. M. The role of interaction of polymorphic loci of the FLG gene in the formation of chronic true eczema in women. *Scientific results of biomedical research.* 2019;4:5-18. (In Russ.).

9. Denisova Ya. E. Modern concepts of molecular genetic mechanisms of occurrence of true eczema. *Actual problems of medicine.* 2013;18(161):5-13. (In Russ.).

10. Bolotnaya L. A., Kalashnikova V. S. The role of cytokines in the pathogenesis of chronic eczema. *DVKs.* 2007;1-4(10):86-88. (In Russ.).

11. Perlamutrov Yu. N., Katushenok E. V. New possibilities of complex therapy in patients with chronic true eczema using physiotherapeutic means. *Clinical dermatology and venereology.* 2010;8(1):20-23. (In Russ.).

12. Wüthrich B., Cozzio A., Roll A., Senti G., Kündig T., Schmid-Grendelmeier P. Atopic eczema:

genetics or environment? *Ann Agric Environ Med.* 2007;14(2):195-201.

13. Starostenko V. V., Sidorenko O. A., Sizyakina L. P., Sidorenko E. E. Chronic true eczema. Search for therapy for severe forms. *Medical Bulletin of the South of Russia.* 2019;1:72-78. (In Russ.).

14. Timofeeva A. N., Bobyntsev I. I., Silina L. V. Clinical efficacy of combination therapy for chronic eczema using afobazole. *Man and his health.* 2010;2:138-141. (In Russ.).

15. Buzina K. I. Modern understanding of hand skin eczema. *Ogarev-Online.* 2021;13 (166):9-14. (In Russ.).

16. Sherenovskaya Yu. V., Gorlova N. A. Sanatorium and spa treatment of patients with eczema. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology.* 2020;3:119-123. (In Russ.).

17. Shibanov S. E. Leading hygienic problems of Crimean resorts and ways to solve them. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology.* 2023;29(2): 108-108. (In Russ.).

18. Serebrennikova Yu. A., Sakanyan E. I., Kabishev K. E., Sakanyan K. M. Balneotherapy in modern medical practice. *Vestnik VSU.* 2005;1:225-235. (In Russ.).

19. Bobrovniksky I. P., Khodasevich L. S., Ibadova G. D., Kurtayev O. Sh. Mechanism of action of hydrogen sulfide balneotherapy in light of concepts of systemic inflammatory response syndrome. *Issues of balneology, physiotherapy and exercise therapy.* 2005;3:47- 52. (In Russ.).

20. Gorlova N. A., Sherenovskaya Yu. V., Prokhorov D. V., Vintserskaya G. A., Kolokolov A. P. Thermal waters of Adji-su – possibilities of use in dermatology. *Bulletin of physiotherapy and balneology.* 2020;1: 70. (In Russ.).

21. Samoteikina L. V., Ngema M. V., Krivosheeva I. M., Zhukova N. V. Efficiency of using therapeutic factors of the Adji-su source for skin diseases. *Proceedings of the International Scientific Congress and the 62nd session of the General Assembly of the World Federation of Hydrotherapy and Climatotherapy (FEMTEK);* 2009. (In Russ.).

22. Sherenovskaya Yu. V., Gorlova N. A. Comparative analysis of the effectiveness of balneotherapy in combination with magnetic laser therapy in patients with true eczema. *Theoretical and practical aspects of modern medicine.* 2022: 99-101. (In Russ.).

23. Sherenovskaya Yu. V., Gorlova N. A., Prokhorov D. V. Actual treatment options for patients with true eczema at the Black Waters resort. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology.* 2023; 29 (2):107-108. (In Russ.).

24. Tsiskarishvili N. V., Katsitadze A. G., Bendeliani Z. D., Tsiskarishvili N. P., Tsiskarishvili Ts. I. Complex pharmaco-physiotherapeutic treatment

of hand eczema. Allergology and immunology. 2012;11(3):226-228. (In Russ.).

25. Arutyunyan E. E. Dynamics of the cytokine profile in patients with true eczema during a course of complex use of intravenous laser blood irradiation and phototherapy. Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. 2023;3:71-80. (In Russ.).

26. Heimall J., et al. Fillagrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(2):18997.

27. Karakaeva A. V., Utz S. R. Low-intensity electromagnetic radiation of the decimeter range in the treatment of eczema. Saratov Scientific Medical Journal. 2014;3:546-551. (In Russ.).

Подписано в печать 24.03.2026 г.

Дата выхода в свет: 11.06.2026 г.

Формат 60x84/8. Печать офсетная. Заказ № 814.

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