



ISSN 1994-9480

ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

JOURNAL OF VOLGOGRAD
STATE MEDICAL UNIVERSITY

16+

2023

3

Т. 20, № 3 июль-сентябрь 2023



ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ QUARTERLY SCIENTIFIC JOURNAL

Том 20, № 3
ИЮЛЬ-СЕНТЯБРЬ
2023

**JOURNAL
OF VOLGOGRAD STATE
MEDICAL UNIVERSITY**

Учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

Петров Владимир Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)

Заместитель главного редактора

Стаценко Михаил Евгеньевич – д.м.н., профессор (Волгоград)

Научный редактор

Сиротенко Виктор Сергеевич (sirotenko.viktor@yandex.ru) – к.фарм.н., доцент (Волгоград)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бакулин Владимир Сергеевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Балалин Сергей Викторович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Батурин Владимир Александрович – д.м.н., профессор (Ставрополь)
Батушин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)
Бебуришвили Андрей Георгиевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Вейсгейм Людмила Дмитриевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Воробьев Александр Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Глыбочко Петр Витальевич – академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Гндоян Ирина Асатуровна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Ермилов Виктор Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Жаркин Николай Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Затолокينا Мария Алексеевна – д.м.н., профессор (Курск)
Иежица Игорь Николаевич – д.б.н., профессор (Малайзия)
Каплунов Олег Анатольевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Клаучек Сергей Всеволодович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Котельников Геннадий Петрович – академик РАН, д.м.н., профессор (Самара)
Краюшкин Александр Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Лапкин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор (Рязань)
Маланин Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Мандриков Виктор Борисович – д.п.н., профессор (Волгоград)
Маскин Сергей Сергеевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Михальченко Валерий Федорович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Михин Вадим Петрович – д.м.н., профессор (Курск)
Николенко Владимир Николаевич – д.м.н., профессор (Москва)
Островский Олег Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Перепелкин Андрей Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Перлин Дмитрий Владиславович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Полянцеv Александр Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Самусев Рудольф Павлович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Селихова Марина Сергеевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Смирнов Алексей Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Спасов Александр Алексеевич – академик РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)
Ткаченко Людмила Владимировна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Туманов Владимир Павлович – д.м.н., профессор (Москва)
Тюренков Иван Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)
Умрюхин Алексей Евгеньевич – д.м.н., профессор (Москва)
Фоменко Ирина Валерьевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Шемонаев Виктор Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Абенаволи Людовико – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Аквила Изабелла – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Паскаль Виола – кафедра экспериментальной и клинической медицины, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Сакко Маттео Антонио – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Chief editor

Vladimir I. Petrov – academician RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)

Deputy chief editor

Mikhail E. Statsenko – MD, PhD, professor (Volgograd)

Science editor

Victor S. Sirotenko (sirotenko.viktor@yandex.ru) – PhD, associate professor (Volgograd)

EDITORIAL BOARD

Vladimir S. Bakulin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey V. Balalin – MD, PhD (Volgograd)
Vladimir A. Baturin – MD, PhD, professor (Stavropol)
Mikhail M. Batyushin – MD, PhD, professor (Rostov-on-Don)
Andrey G. Beburishvili – MD, PhD, professor (Volgograd)
Lyudmila D. Veisheim – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Vorobiev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Petr V. Glybochko – academician RAS, MD, PhD, professor (Moscow)
Irina A. Gndoyan – MD, PhD, professor (Volgograd)
Victor V. Ermilov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Nikolay A. Zharkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Maria A. Zatolokina – MD, PhD, professor (Kursk)
Igor N. Iezhitsa – MD, PhD, professor (Malaysia)
Oleg A. Kaplunov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey V. Klauček – MD, professor (Volgograd)
Gennady P. Kotelnikov – academician RAS, MD, PhD, professor (Samara)
Alexander I. Kraushkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Mikhail M. Lapkin – MD, PhD, professor (Ryazan)
Dmitriy A. Malanin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Victor B. Mandrikov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey S. Maskin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vateriy F. Mikhachenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vadim P. Mikhin – MD, PhD, professor (Kursk)
Vladimir N. Nikolenko – MD, PhD, professor (Moscow)
Oleg V. Ostrovskiy – MD, PhD, professor (Volgograd)
Andrey I. Perepelkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Dmitriy V. Perlin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Polyantsev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Rudolf P. Samusev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Marina S. Selikhova – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexey V. Smirnov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Spasov – academician RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)
Lyudmila V. Tkachenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vladimir P. Tumanov – MD, PhD, professor (Moscow)
Ivan N. Tyurenkov – corresponding member RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexey E. Umryukhin – MD, PhD, professor (Moscow)
Irina V. Fomenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Viktor I. Shemonaev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Abenavoli Ludovico – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Aquila Isabella – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Pasquale Viola – Department of Experimental and Clinical Medicine, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Sacco Matteo Antonio – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)



Издательство
ВолГМУ
Волгоград
2023

ДОРОГОЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Третий номер 2023 года журнала «Вестник ВолгГМУ» посвящен актуальным вопросам фундаментальной и клинической медицины, а также оригинальным экспериментальным исследованиям.

Открывает номер рубрика «Лекция», посвященная дистанционному мониторингованию ЭКГ с применением телемедицинских технологий. Описаны методы дистанционного мониторингования показателей организма человека.

Первая обзорная статья сосредоточена на заболеваниях, поражающих слизистую оболочку полости рта и слюнные железы. Эти ткани представляют наибольший интерес для врачей-стоматологов всех профилей. Степень проявления соматических патологий в полости рта имеет прямую зависимость от тяжести данных заболеваний, так как физиологические процессы в организме приобретают патологический характер. Данная статья будет полезна врачам-стоматологам всех специальностей для формирования клинического мышления.

Во втором обзоре литературы представлена проблема нарушений ритма сердца и проводимости у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Характерное для НАЖБП структурное, электрическое и вегетативное ремоделирование сердца является потенциальной причиной его ритмогенного повреждения.

Третий литературный обзор обобщает данные исследований по изучению связи между высокочувствительным С-реактивным белком и различными аспектами сердечно-сосудистых событий, в частности хронической сердечной недостаточности. Авторами статьи проведен описательный синтез данных литературы с целью представления основных характеристик изучаемого биомаркера.

Четвертый обзор посвящен наиболее значимым современным аспектам в изучении морфофункциональных свойств различных типов жировой ткани, известных в настоящее время. Исследование различных типов жировой ткани является перспективным направлением, которое позволяет в дальнейшем углубить знания о патофизиологических механизмах метаболического синдрома.

В рубрике «В помощь практическому врачу» представлено исследование авторского прибора, который может быть использован для проведения гнатодинамометрии и электромиографии жевательных мышц человека. В разделе представлен клинический случай тяжелой двусторонней метастатической офтальмии, вызванной бактериальной инфекцией на фоне новой коронавирусной инфекции. Завершает рубрику описание случая редкой наследственной болезни Вильсона – Коновалова. Рассмотрено течение заболевания, проанализированы данные обследований, проведенных у пациентки в различных клиниках. Подчеркивается, что в течение 25 лет наблюдения и лечения удается предотвращать развитие цирроза печени.

Оригинальные статьи в этом номере предоставлены авторами из различных городов России: Астрахани, Волгограда, Воронежа, Донецка, Краснодара, Москвы, Орла, Самары, Санкт-Петербурга, Ставрополя, Хабаровска.

Редакционная коллегия благодарит авторов за предоставленные результаты своих научных исследований, желает всем авторам и читателям крепкого здоровья и надеется на дальнейшее плодотворное сотрудничество!

Искренне ваш
академик РАН



В. И. Петров



Научная статья

УДК 616-71

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-3-8>

Телемедицинские технологии и дистанционный электрокардиографический мониторинг. Реальность и перспективы. Взгляд функционалиста. Часть I

Альберт Киманович Пром , Виталий Владимирович Иваненко, Олег Владимирович Илюхин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия
Волгоградский областной клинический кардиологический центр Волгоград, Россия

Аннотация. В статье представлены методы телемедицины и дистанционного электрокардиографического (ЭКГ) мониторинга и возможности их применения. Цель работы – познакомить врачей общей практики и функциональной диагностики, организаторов здравоохранения с перспективами и возможными трудностями при внедрении цифровых технологий в повседневную практику. Показано состояние проблемы в настоящее время в мире и нашей стране. Обзор выполнен в двух частях. В первой части описаны общие методы дистанционного мониторинга показателей организма человека. Во второй части – дистанционная передача кардиограммы, возможности и перспективы удаленного мониторинга ЭКГ.

Ключевые слова: телемедицина, дистанционный телемониторинг, ЭКГ мониторинг, удаленное мониторирование ЭКГ

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-3-8>

Telemedicine technologies and remote electrocardiographic monitoring. Reality and prospects. Functionalist perspective. Part I

Albert K. Prom , Vitaly V. Ivanenko, Oleg V. Ilyukhin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia
Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia

Abstract. The article presents the methods and their options of telemedicine and remote electrocardiographic (ECG) monitoring. The purpose of the work is to acquaint general practitioners, functional diagnostics physicians and healthcare organizers with the prospects and possible difficulties in introducing digital technologies into everyday practice. The state of the problem today in the world and in our country is shown. The review is made in two parts. In the first part, general methods of remote monitoring of indicators of the human body are described. In the second part, the remote transmission of the cardiogram, the possibilities and prospects of remote ECG monitoring are presented.

Keywords: telemedicine, telehealth, remote telemonitoring, ECG monitoring, remote ECG monitoring

ВВЕДЕНИЕ

Такие термины, как удаленный мониторинг, беспроводной мониторинг, дистанционный телемониторинг, мобильное здравоохранение, телездоровоохранение, telehealth означают дистанционное предоставление услуг здравоохранения, которое включает постановку клинического диагноза и мониторинг состояния пациента на расстоянии, а также широкий круг неклинических функций, в том числе профилактику и укрепление здоровья. Чтобы обеспечить предоставление медицинских услуг каждому пациенту, здравоохранение переходит на специальные приложения для удаленного мониторинга здоровья. По определению Всемирной организации здравоохранения, «Цифровое здравоохранение – это широкое понятие, которое охватывает электронное здравоохранение, мобильное здра-

воохранение, телездоровоохранение» [1]. Вместе с тем все шире используется понятие «цифровое здоровье», которое подразумевает не только электронное здравоохранения как метод хранения и обработки данных о больных, но и использование передовых компьютерных знаний (программ, технологий), изучения человеческого генома и развитие искусственного интеллекта в медицине. Два года работы системы здравоохранения в жестких условиях пандемии COVID-19 изменили отношение к функциональным исследованиям. Пандемия показала роль и значение удаленных методов диагностики и лечения без непосредственного контакта врача и пациента. Одновременно произошел всплеск интереса к дистанционным методам обследования пациентов. С развитием современных коммуникационных технологий дистанционное взаимодействие субъектов друг

с другом все шире применяется не только в медицине, но и во всех сферах жизни (банковское обслуживание, получение государственных услуг, образовательные элементы и т. п.). Имеется тенденция к увеличению использования устройств, совместимых с дистанционными технологиями. Исчезают возрастные и социально-экономические различия в освоении современных девайсов. Прежде всего, это касается использования продвинутых смартфонов последнего поколения.

Цель работы – познакомить врачей общей практики, врачей функциональной диагностики и организаторов здравоохранения с возможностями дистанционных методов исследования, состоянием данной проблемы в мире и Российской Федерации.

Задачи исследования: изучение методов телемедицинских технологий, возможности их применения в практическом здравоохранении, анализ технических проблем, рассмотрение путей их решения, ограничений в использовании. В первой части обзора представлено мониторингирование некоторых показателей организма, во второй – дистанционная передача ЭКГ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели был проведён поиск статей по ключевым словам в медицинских базах MEDLINE/PubMed, Google scholar, а также в Российской электронной библиотеке Elibrary. В англоязычных базах запрос содержал ключевые слова «telemedicine telehealth» и «remote ECG monitoring».

В Elibrary ключевыми словами были «телемедицина» и «дистанционный мониторинг ЭКГ». Глубина поиска 10 лет. В MEDLINE/PubMed по запросу «telemedicine telehealth» найдено 22253 источника, из которых 1927 клинических исследований и обзоров. В русскоязычной базе по запросу «телемедицина» в тематике «Медицина и здравоохранение» не найдено ни одного источника. Запрос был изменен на ключевое слово «дистанционный», по которому найдено 2233 источника.

Критериями первичного отбора материала стали полный доступ к статье, возраст участников исследования (старше 18 лет), длительность наблюдения (более 6 месяцев). Из анализа исключались работы со ссылками на узко специфичные заболевания, явную этническую, гендерную и национальную принадлежность. В результате, 86 статей оценены как релевантные.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дистанционное мониторингирование или амбулаторный мониторинг показателей жизнедеятельности человека включает в себя наблюдение за многими показателями человеческого организма, в том числе, наиболее важными физиологическими параметрами. Имеются широкие возможности дистанционного наблюдения за системами организма в домашних условиях. Наиболее простыми для удаленного мониторингирования оказались 15 показателей [2]. Данные представлены в таблице.

Показатели для удаленного мониторинга и их клиническое значение

№	Показатель	Клиническое значение
1	Артериальное давление	Контроль артериальной гипертензии и течения гипертонической болезни
2	Сатурация кислорода	Оценка насыщения крови кислородом у пациентов с заболеваниями легких
3	Кардиореспираторные показатели во время фитнес-тренировок	Контроль состояния здоровья, оценка изменений в общей физической тренированности
4	Индекс массы тела	Контроль питания, побуждение к двигательной активности
5	Поверхностная электромиограмма для мониторингирования болевого синдрома	Мониторирование болевой чувствительности в госпитальных условиях для проведения превентивных обезболивающих мероприятий
6	Выделение пота	Контроль физической активности, мониторингирование параметров терморегуляции
7	Число дыхательных движений	Контроль основного показателя дыхательной системы
8	Температура тела	Мониторирование термометрии для определения температурной кривой
9	Характер сна для выявления апноэ и определения храпа	Исследования, связанные с проблемами сомнологии и сопутствующих патологий
10	Фотоплетизмография	Диагностика состояния сердечно-сосудистой системы
11	Уровень глюкозы в крови	Динамический контроль течения сахарного диабета
12	Физическая активность	Побуждение к активному образу жизни
13	Уровень электролитов	Наблюдение за гомеостазом человека
14	Масса тела	Модификация пищевых привычек
15	Перепад высот	Узко специфические исследования воздействия данного фактора на человека

Источник: разработано авторами.

Из представленных 15 показателей наиболее важными для клинического здравоохранения являются удаленное мониторирование АД, ЭКГ, физическая активность, кардиореспираторные показатели и масса тела, глюкоза крови, а также мониторинг боли. На них остановимся подробнее.

Удаленный мониторинг артериального давления (АД) изучают в мире и в нашей стране. На рынке есть надежные приборы для дистанционной регистрации АД аускультативным и осциллометрическим методами. Большинство из них имеют регистрационные удостоверения РФ и могут с успехом применяться в широкой клинической практике. Удаленный мониторинг АД актуален для некоторых социальных групп (водители) с целью качественного контроля показателей сердечно-сосудистой системы перед выездом на линию. Специальные мобильные приложения активно используются для контроля артериальной гипертензии (АГ). В Соединенных Штатах ежегодно происходит более 40 миллионов обращений за первичной медико-санитарной помощью среди людей с документально подтвержденной АГ. Переход от визитов в клинику к домашнему мониторингу АД существенно сокращает расходы на лечение гипертонической болезни и количество ненужных посещений. Технология дистанционного наблюдения за АД чаще всего включает в себя устройства для мониторинга АД, которые подключены к смартфону через канал связи (чаще всего Bluetooth), и управляется через специальное приложение с текстовыми напоминаниями о необходимости приема лекарств, кнопкой экстренной связи с врачом, информацией о диете с низким содержанием соли и т. п. Эти технологии могут способствовать снижению уровня АД с различной степенью эффективности и небольшому улучшению приверженности к лечению [3].

Телемедицина широко используется для диагностики и лечения застойной сердечной недостаточности (СН), которая поражает более 5,7 млн взрослых в США и связана с высоким уровнем обращения за медицинской помощью. Осложнения СН ежегодно приводят к примерно 1 млн госпитализаций, а частота повторных госпитализаций в течение 30 дней составляет 27 %, что является самым высоким показателем среди всех хронических заболеваний [4]. В России распространенность СН в 2019 г. только в Санкт-Петербурге на основании анализа данных о кодировании СН в электронных медицинских записях региональной информационной медицинской системы составила 1,4 %. Такие пациенты с СН оказывают высокую нагрузку на систему здравоохранения. Уровень их летальности достигает 15,7 % в год [5].

Применение дистанционных технологий может способствовать сокращению числа госпитализаций данного контингента больных. Программа «Сердечная

недостаточность имеет значение», представленная Европейским обществом кардиологов, является примером облачной платформы для наблюдения пациентов в домашних условиях. Пользователям предоставляются дневники симптомов, напоминания о приеме лекарственных средств, специальные таблицы для правильного питания и даже обучающие видеоролики о СН. Ежегодно программой пользуются более 2,5 млн человек. Однако эффективность этой программы не была подтверждена проспективно. Российское кардиологическое общество также организовало «Цифровую клинику ХСН» в рамках партнерских отношений с одной из фармацевтических компаний. Данный проект является одной из моделей дистанционной телемедицины, способной улучшить приверженность пациентов к лечению, а также развить профессиональные компетенции лечащих врачей.

Кардиореспираторные показатели **во время фитнес-тренировок и показатели** индекса массы тела удаленно регистрируются в наиболее популярных медицинских приложениях, направленных на модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а именно, на поощрение физической активности пациентов, борьбу с избыточным весом, отказом от курения. Данные технологии активно используются для больных с СН и другими болезнями системы кровообращения. В плане мониторинга движения пациентов технологии мобильного здравоохранения демонстрируют более высокую точность измерения нагрузок по сравнению с самоотчетами, которые обычно приводят к переоценке собственной физической активности. Из этой технологии вытекает важнейшее направление телемедицины – борьба с ожирением. Методики мобильного здравоохранения, направленные на борьбу с ожирением, включают персонализированный обмен текстовыми сообщениями между пациентом и врачом, уведомления о количестве пройденных шагов, видеосвязь по различным вопросам, касающимся здоровья пациентов, контроль диеты, создание групп по интересам в социальных сетях для повышения мотивации больных и различные финансовые стимулы, например, виртуальный приз за высокую двигательную активность. Эти мероприятия показали краткосрочный успех, но были неэффективны для поддержания снижения веса после 12 месяцев наблюдения. При этом одно исследование показало отсутствие различий в группах вмешательства и контрольной группе уже через 3 месяца [6]. В этой группе мобильных приложений вызывают интерес те, которые ориентированы на пищевое поведение пациентов. При использовании этих приложений на начальном этапе было отмечено соблюдение рекомендаций по питанию и устойчивое увеличение потребления фруктов и овощей, а также снижение потребления насыщенных жиров. Однако со временем

пациенты стали меньше пользоваться этими приложениями. А некоторые отказались от их использования уже в течение одного месяца.

Интересным примером использования технологий мобильного здравоохранения для динамического наблюдения пациентов с болезнями системы кровообращения можно назвать цифровые стетоскопы и ультразвуковые исследования с помощью мобильных телефонов. Особенностью некоторых цифровых стетоскопов является выбор разных частот для разных органов-мишеней. Например, частота стетоскопа в диапазоне от 20 до 420 Гц более специфична для тонов сердца, тогда как диапазон от 350 до 1900 Гц используется для аускультации легких [7]. УЗИ сердца с помощью мобильного телефона показывает надежную точность измерения фракции выброса левого желудочка и выявления ряда патологий, таких как гидронефроз, камни в желчном пузыре, аневризмы брюшной аорты и скопления внутрибрюшной жидкости. УЗИ с помощью мобильного телефона может иметь большое практическое значение в сельской местности, где высококлассные специалисты могут быть недоступны. Ограничения метода включают в себя узкое УЗИ-окно, плохую визуализацию паренхиматозных органов. Тем не менее, данная технология мобильного здравоохранения с успехом применяется во многих странах.

Удаленная регистрация **поверхностной** электромиограммы для мониторинга болевого синдрома стала предметом исследования, которое показало, что ключевым фактором, ограничивающим быстрое и повсеместное внедрение мобильных приложений, является время реагирования на полученные сигналы. Авторы предложили систему удаленного мониторинга боли на основе облачных вычислений. Сигналы поверхностной электромиограммы пациентов собираются и обрабатываются для обнаружения болевого синдрома. В предлагаемой модели информация о боли была доступна для удаленного просмотра через веб-приложение в течение минимального времени, что позволило своевременно оказывать медицинскую помощь пациентам. Предлагаемый подход предполагает использование одного облачного устройства (сервера) для одной больницы. Авторы предложили специальную систему для мониторинга боли, назвав ее «эффективной архитектурой на основе облачных вычислений в режиме реального времени». В настоящее время система ограничивается только мониторингом боли, но в будущем авторы надеются разработать и внедрить такую систему дистанционного мониторинга, которая будет способна отслеживать несколько датчиков, связанных с общим состоянием здоровья пациента [8].

Динамический удаленный контроль глюкозы крови с успехом применяется при лечении сахарного диабета. Прогноз и продолжительность жизни при своевременном лечении сахарного диабета первого и второго

типа значительно улучшились, благодаря достижениям в области создания искусственного инсулина и очистке свиного инсулина. Новые поколения глюкометров, в том числе трансдермальные пластыри для мониторинга гликемии, передают данные об уровне глюкозы автоматически, исключая ручной забор крови и необходимость документирования данных. Дистанционные методики позволили разработать специальные программные интерфейсы, которые обеспечивают персонализированное обучение пациентов на основе индивидуальных показателей измерений уровня глюкозы [9]. Новейшие технологии позволяют неинвазивно (спектроскопически) определять уровень глюкозы с точностью, сопоставимой со взятием крови из пальца с последующей передачей данных лечащему врачу.

Приборы (датчики), с помощью которых дистанционно регистрируют показатели человека, не поддаются точному количественному учету по причине их многочисленности. В 2020 г. на рынке было доступно около 237,1 млн носимых различных устройств дистанционной передачи данных. Поток данных от медицинских приложений, основанных на таком большом количестве биосенсоров, огромен и приблизительно равен 507,5 зеттабайтам. Предполагаемая доля рынка устройств, связанная с отраслью здравоохранения, составила \$117 млрд [10]. Однако во всем разнообразии продуктов для дистанционного мониторинга основными девайсами для амбулаторного мониторинга являются: смартфон, фитнес-браслет, наручные часы, специальный пластырь со встроенным датчиком, одежда с сенсорами, различные повязки, очки.

В России 73 млн человек (61 % взрослого населения РФ) пользуются интернетом на планшетах или смартфонах [11]. Многие используют простейшие программы дистанционного мониторинга показателей, например учет количества шагов за день. Данная опция бесплатная для большинства владельцев смартфонов и не требует установки дополнительных программ. При желании владелец мобильного телефона может установить себе на девайс дополнительные платные или бесплатные программы, позволяющие контролировать различные показатели жизнедеятельности. Только на американском рынке мобильных приложений в 2017 г. было доступно для загрузки более 318 000 мобильных медицинских приложений [12]. В этой связи появляется другая проблема использования дистанционных устройств. Медицинские приложения для дистанционного наблюдения за состоянием отдельных показателей организма, которые доступны и уже используются с коммерческой целью, практически никак не регулируются законодательно. К тому же в настоящее время нет единого подхода к использованию технологий мобильного здравоохранения. Несмотря на консенсус экспертов по цифровым медицинским технологиям, принятый Международным

обществом холтеровского мониторинга и неинвазивной электрокардиологии, Обществом сердечного ритма, Европейской Ассоциацией сердечного ритма, Азиатско-Тихоокеанским Обществом сердечного ритма в 2021 году, многие проблемы остались нерешенными. Например, нет ответа на важнейший вопрос об интернет-безопасности при работе с дистанционными методами регистрации показателей. Смарт-часы, портативные устройства, пластыри для кожи и пр. передают данные о пациентах в сеть в незащищенном виде и определенных случаях могут быть использованы злоумышленниками для незаконных целей. Это проблема, требующая развития специальной инфраструктуры для сбора данных и управления огромным объемом информации о пациентах, а также защиты и шифрования.

В 2019 г. было проведено исследование конфиденциальности в 24 медицинских приложениях, доступных для скачивания на платформе Android. Исследование показало, что 19 из них (79 %) передавали пользовательские данные за пределы приложения. Установлено, что производители программного обеспечения продавали пользовательские данные своим материнским компаниям, другим организациям, которые занимаются аналитикой или рекламой. Причем только 1,4 % из этих компаний принадлежали к сектору здравоохранения [13].

В 2014 г. Американская кардиологическая ассоциация (АНА) провела первый междисциплинарный форум с участием 130 ведущих ученых и 40 докладчиков, чтобы определить основу для внедрения мобильного здравоохранения в повседневную практику. После дискуссий были определены «Семь простых правил жизни» (Life's Simple 7), а именно: правильное питание, активный образ жизни, отказ от курения, контроль уровня холестерина, контроль артериального давления, снижение веса и снижение уровня сахара в крови. Заключительная рекомендация форума касалась использования этих семи правил для развития будущей модели мобильного здравоохранения для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Другими словами, именно эти показатели функционирования человеческого организма будут охвачены мобильным здравоохранением и возможностью дистанционного мониторинга. Определен вектор развития мобильных технологий для производителей девайсов и устройств для американского рынка. При этом особо отмечено, что безопасность использования этих устройств должна контролироваться медицинским сообществом. В нашей стране также идет работа по созданию программы экспериментального правового режима по использованию носимых электронных устройств, которые не являются медицинскими изделиями, для дистанционного наблюдения и контроля здоровья пациентов.

Выводы. Развитие телемедицины опережает развитие государственных институтов в области здравоохранения и общего правового режима не только в нашей

стране, но и в мире. Прогресс технологий в здравоохранении в обозримом будущем перейдет на цифровую платформу, и мы станем свидетелями (а может быть активными участниками) мобильного здравоохранения. Это реальный способ повысить приверженность пациентов к здоровому образу жизни, оказать помощь людям в принятии правильных тактических решений, связанных со здоровьем, и улучшить коммуникацию между пациентом и врачом. Парадоксально, но потенциальная проблема мобильного здравоохранения заключается в том, что инструменты дистанционного мониторинга выявляют большое количество людей, нуждающихся в консультации и лечении, что увеличивает спрос на медицинские и особенно кардиологические услуги, которые могут быть недоступны или ограничены в некоторых регионах нашей страны. К недостаткам мобильного здравоохранения относятся цена устройств, требования к техническим навыкам, отсутствие функциональной совместимости между разными устройствами, проблемы с конфиденциальностью и отсутствие нормальной технической поддержки. В реальной клинической практике гораздо большее значение имеют дистанционные методы регистрации ЭКГ, о которых пойдет речь во второй части обзора.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Цифровое здравоохранение: преобразование системы медицинского обслуживания и расширение его доступности. ВОЗ. URL: <https://www.who.int/ru> (дата обращения: 09.02.2022).
2. Sana F., Isselbacher E. M., Singh J. et al. Wearable Devices for Ambulatory Cardiac Monitoring: JACCState-of-the-ArtReview. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(13):1582–1592. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.046.
3. Varleta P., Acevedo M., Akel C. Mobile phone text messaging improves antihypertensive drug adherence in the community. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2017;19(12):1276–1284.
4. Jencks S.F., Williams M.V., Coleman E.A. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1418–1428. doi: 10.1056/NEJMsa0803563.
5. Соловьева А.Е., Ендубаева Г.В., Авдонина Н.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность согласно кодам МКБ-10 в электронных медицинских записях Санкт-Петербурга: распространенность, нагрузка на систему здравоохранения, исходы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4621. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4621.
6. Godino J.G., Merchant G., Norman G.J. Using social and mobile tools for weight loss in overweight and obese young adults (project smart): a 2 year, parallel-group, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):747–755.
7. Swarup S., Makaryus A.N. Digital stethoscope: technology update. *Medical Devices (Auckland, N.Z.)*. 2018;11:29–36. doi: 10.2147/MDER.S135882.

8. Hassan S.R., Ahmad I., Ahmad S. et al. Remote Pain Monitoring Using Fog Computing for e-Healthcare. *An Efficient Architecture. Sensors (Basel)*. 2020;20(22):6574. doi: 10.3390/s20226574. PMID: 33217896; PMCID: PMC7698725.

9. Klonoff D.C. The current status of mhealth for diabetes: Will it be the next big thing? *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2013;7(3):749–758.

10. Shukla S., Hassan M.F., Khan M.K. et al. An analytical model to minimize the latency in healthcare internet-of-things in fog computing environment. *PLOS ONE*. 2019;14:e0224934.

11. Исследование: доля пользующегося интернетом взрослого населения РФ выросла до 75,4 %. *TASS*. 15.01.2019. URL: <https://tass.ru/ekonomika/6001992> (дата обращения: 22.06.2022).

12. MacKinnon G.E., Brittain E.L. Mobile Health Technologies in Cardiopulmonary Disease. *Chest*. 2020;157(3):654–664. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.015.

13. Grundy Q., Chiu K., Held F. et al. Data sharing practices of medicines related apps and the mobile ecosystem: traffic, content, and network analysis. *BMJ*. 2019;364:1920. doi: 10.1136/bmj.1920.

REFERENCES

1. Digital health: Transforming the health care system and expanding its availability. *WHO*. (In Russ.) URL: <https://www.who.int/ru> (accessed: 09.02.2022).

2. Sana F., Isselbacher E. M., Singh J. Pet al. Wearable Devices for Ambulatory Cardiac Monitoring: JACCState-of-the-ArtReview. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(13):1582–1592. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.046.

3. Varleta P., Acevedo M., Akel C. Mobile phone text messaging improves antihypertensive drug adherence in the community. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2017;19(12):1276–1284.

4. Jencks S.F., Williams M.V., Coleman E.A. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service pro-

gram. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1418–1428. doi: 10.1056/NEJMsa0803563.

5. Soloveva A.E., Endubaeva G.V., Avdonina N.G. et al. ICD-10 code-based definition of heart failure in Saint Petersburg electronic health records: prevalence, health care utilization and outcomes. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3S):4621. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4621. (In Russ.).

6. Godino J.G., Merchant G., Norman G.J. Using social and mobile tools for weight loss in overweight and obese young adults (project smart): a 2 year, parallel-group, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):747–755.

7. Swarup S., Makaryus A.N. Digital stethoscope: technology update. *Medical Devices (Auckland, N.Z.)*. 2018;11:29–36. doi: 10.2147/MDER.S135882.

8. Hassan S.R., Ahmad I., Ahmad S. et al. Remote Pain Monitoring Using Fog Computing for e-Healthcare. *An Efficient Architecture. Sensors (Basel)*. 2020;20(22):6574. doi: 10.3390/s20226574. PMID: 33217896; PMCID: PMC7698725.

9. Klonoff D.C. The current status of mhealth for diabetes: Will it be the next big thing? *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2013;7(3):749–758.

10. Shukla S., Hassan M.F., Khan M.K. et al. An analytical model to minimize the latency in healthcare internet-of-things in fog computing environment. *PLOS ONE*. 2019;14:e0224934.

11. Study: the share of adults using the Internet in the Russian Federation increased to 75.4%. *TASS*. 15.01.2019. (In Russ.) URL: <https://tass.ru/ekonomika/6001992> (accessed: 22.06.2022).

12. MacKinnon G.E., Brittain E.L. Mobile Health Technologies in Cardiopulmonary Disease. *Chest*. 2020;157(3):654–664. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.015.

13. Grundy Q., Chiu K., Held F. et al. Data sharing practices of medicines related apps and the mobile ecosystem: traffic, content, and network analysis. *BMJ*. 2019;364:1920. doi: 10.1136/bmj.1920.

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

Информация об авторах

А.К. Пром – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой, функциональной и лабораторной диагностики, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий отделением функциональной диагностики № 1, Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия; albertprom2@gmail.com

В.В. Иваненко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой, функциональной и лабораторной диагностики, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; главный врач, Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия; dep_fd@vokkc34.ru

О.В. Илюхин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой, функциональной и лабораторной диагностики, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; врач-кардиолог 3-го кардиологического отделения, Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия; sim_ilyukhin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.03.2023; одобрена после рецензирования 26.05.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

A. K. Prom – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Radiation, Functional and Laboratory Diagnostics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; Head of the Department of Functional Diagnostics No. 1, Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia; albertprom2@gmail.com

V.V. Ivanenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Radiation, Functional and Laboratory Diagnostics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; Chief Physician, Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia; dep_fd@vokkc34.ru

O.V. Ilyukhin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Radiation, Functional and Laboratory Diagnostics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; Cardiologist of the 3rd Cardiology Department, Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia; sim_ilyukhin@mail.ru

The article was submitted 14.03.2023; approved after reviewing 26.05.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Обзорная статья

УДК 616.31-002-02

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-9-15>

Состояние слизистой полости рта и слюнных желез на фоне системных заболеваний

И.А. Костионова-Овод , О.Е. Симановская, М.А. Постников, А.К. Мокшин

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Аннотация. Цель настоящей статьи – дать краткий обзор проявлений в полости рта системных заболеваний у пациентов, таких как сахарный диабет, цирроз печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, железодефицитная анемия, на основании отечественных и зарубежных литературных данных за последние 10 лет. Обзор будет сосредоточен на заболеваниях, поражающих слизистую оболочку полости рта и слюнные железы, поскольку эти ткани представляют наибольший интерес для практикующих врачей стоматологов всех профилей. Патологические процессы, возникающие в организме человека в связи с системными заболеваниями, нередко проявляются через изменения слизистой оболочки либо органов полости рта и в большинстве случаев являются первыми клиническими признаками нарушений обменного характера, особенно при заболеваниях органов пищеварительной, эндокринной, кроветворной систем. Степень проявления соматических патологий в полости рта имеет прямую зависимость от тяжести данного заболевания, так как физиологические процессы в организме приобретают патологический характер. Данная статья будет полезна для практикующих врачей стоматологов всех специальностей, для формирования клинического мышления.

Ключевые слова: слизистая полости рта, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, железодефицитная анемия, цирроз печени

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-9-15>

The condition of the oral mucosa and salivary glands against the background of systemic diseases

I.A. Kostionova-Ovod , O.E. Simanovskaya, M.A. Postnikov, A.K. Mokshin

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract. The purpose of this article is to give a brief overview of the manifestations in the oral cavity of systemic diseases in patients, such as diabetes mellitus, cirrhosis of the liver, peptic ulcer of the stomach and duodenum, iron deficiency anemia, based on domestic and foreign literature data for the last 10 years. The review will focus on diseases affecting the oral mucosa and salivary glands, since these tissues are of the greatest interest to practicing dentists of all profiles. Pathological processes that occur in the human body due to systemic diseases are often manifested through changes in the mucous membrane or organs of the oral cavity and in most cases are the first clinical signs of metabolic disorders, especially in diseases of the digestive, endocrine, hematopoietic systems. The degree of manifestation of somatic pathologies in the oral cavity is directly dependent on the severity of the disease, since the physiological processes in the body acquire a pathological character. This article will be useful for practicing dentists of all specialties, for the formation of clinical thinking.

Keywords: oral mucosa, diabetes mellitus, gastric and duodenal ulcer, iron deficiency anemia, liver cirrhosis

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР) в настоящее время являются важной проблемой современной стоматологии, так как их диагностика составляет значительные трудности, а лечение данной патологии не всегда является успешным. Существующие взаимосвязи между поражениями слизистой оболочки рта, губ, языка и системной патологией должны настораживать не только пациентов, но и врачей стоматологического и соматического профилей [1, 2].

Органы и ткани ротовой полости находятся в тесной связи с различными внутренними органами и системами человека, поэтому большая группа поражений слизистых оболочек возникает вследствие заболевания тех или иных внутренних органов. Полость рта называют зеркалом, в котором отражается общее состояние организма. На слизистой оболочке проявляются ранние признаки многих инфекционных и неинфекционных, острых и хронических, специфических и неспецифических процессов [2, 3].

© Костионова-Овод И.А., Симановская О.Е., Постников М.А., Мокшин А.К., 2023

© Kostionova-Ovod I.A., Simanovskaya O.E., Postnikov M.A., Mokshin A.K., 2023

Патологические процессы, возникающие в организме человека в связи с системными заболеваниями, нередко проявляются через изменения слизистой оболочки либо органов полости рта и в большинстве случаев являются первыми клиническими признаками нарушений обменного характера, особенно при заболеваниях органов пищеварительной, эндокринной, кроветворной систем [4, 5]. Имеющая в отличие от других слизистых оболочек организма человека свои особенности в строении и функциях слизистая оболочка полости рта является мощным, обширным рецепторным полем, воспринимающим рефлекторные влияния с любого внутреннего органа [6, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить и оценить связь между системными заболеваниями и их особенностями проявлений в полости рта, основываясь на литературных данных.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании обзора литературных данных последних десяти лет проведен анализ структуры слизистой оболочки полости рта при наличии следующих заболеваний: сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, железодефицитная анемия, цирроз печени.

В ходе обзора литературы был проведен анализ более 50 научных публикаций из баз данных Scopus, eLaibrary, pubmed по тематике нашего исследования. Объем проведенной работы позволил выявить, оценить и проанализировать особенности состояния слизистой оболочки полости рта на фоне системных патологий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате литературного обзора выявлено множество системных заболеваний, проявления которых в полости рта было разнообразным. Поражения могут возникать как в результате патологического состояния одного органа, так и системы в целом. В работе рассматривались такие соматические патологии, как сахарный диабет, железодефицитная анемия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатит и цирроз печени.

Проявления поражений в полости рта при сахарном диабете

Одним из распространенных заболеваний, влияющим на пародонт, является сахарный диабет. При нем происходит поражение сосудистой системы, снижение местных иммунных реакций и активация резорбции костной ткани, на фоне которых развиваются изменения воспалительного, дистрофического и атрофического характера.

В этой связи лица, страдающие сахарным диабетом, предрасположены к развитию таких стоматологи-

ческих заболеваний, как гингивит, пародонтит, подвержены грибковым инфекциям, нередко страдают сухостью и жжением в полости рта, извращениям вкуса [8].

Поражения полости рта при сахарном диабете обнаруживаются уже с 16–19 лет. Наиболее часто выявляемой стоматологической патологией является катаральный гингивит – более 45 %. Уже в этом возрасте 25 % молодых людей имеют хронический генерализованный пародонтит. После 25–29 лет количество людей с хроническим генерализованным пародонтитом возрастает, и в 50 лет достигает 82 % [9].

У данных пациентов присутствует ксеростомия и глоссит, процент поражения которыми увеличивается с возрастом. Это связано со значительным ухудшением гигиенического состояния полости рта у больных сахарным диабетом. Достоверно значимая корреляционная зависимость выявлялась лишь между степенью тяжести пародонтита, частотой сердечно-сосудистой патологии и наличием или отсутствием диабетической нефропатии. Также выявлено, что у пациентов с диабетической ретинопатией потеря пародонтального прикрепления более выражена [10].

Замечено прогрессирование деструкции тканей пародонта у пациентов с плохим метаболическим контролем на фоне хронической гипергликемии. При этом у данной категории больных поражение пародонта часто сочеталось с увеличенным количеством зубного камня и выраженной потерей пародонтального прикрепления. Соответственно, потеря пародонтального прикрепления более значима у больных с длительностью сахарного диабета 10 лет и более [10, 11].

У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа высокая частота микрососудистых нарушений в тканях пародонта, связанная с гипергликемией, приводящей к изменению белков, индуцирующих процессы окисления в десне и увеличивающих деструкцию пародонта [12, 13].

Этиология пародонтита у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на фоне декомпенсации углеводного обмена может объясняться наличием селективной патогенной микрофлоры, присутствующей в пародонтальных карманах. Повышенная концентрация глюкозы в слюне, зубо-десневой жидкости, снижение саливации могут повышать процесс неферментативного гликирования белков (медиаторов воспаления, иммуноглобулинов). Этот процесс приводит к снижению иммунной защиты [11, 12, 13, 14].

Проявления поражений в полости рта при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Изменения в полости рта при заболеваниях органов системы пищеварения встречаются наиболее часто. Это объясняется общностью функций и единством всех отделов пищеварительного тракта. Чаще всего наблюдаются такие признаки, как изменение цвета, отек, налет на языке, сглаженность или гипертрофия нитевидных сосочков, очаговая десквамация эпителия, язвенные поражения.

Патологические изменения СОПР при язвенной болезни желудка так же, как и при гипоацидных состояниях обусловлены нарушениями кислотообразующей функции желудка. Показано, что обострение язвенной болезни желудка сопровождается снижением реактивности СОПР и снижением стойкости капилляров [15]. Имеется тесная связь секреции слюнных желез с секрецией желез желудка. В стадии обострения язвенной болезни у больных отмечается извращение реакции слюнных желез на механическое или химическое раздражение рецепторов желудка.

Helicobacter pylori является одним из ведущих факторов возникновения и развития как воспалительных заболеваний пародонта, так и язвенной болезни, вызывающий нарушение клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта и желудка. Показано, что эрадикация *Helicobacter pylori* у больных с указанной сочетанной патологией позитивно влияет на процесс наступления ремиссии как хронического гингивита, так и хронического пародонтита. Полость рта считается вторичным резервуаром *Helicobacter pylori*. Ученые считают, что увеличение активности фермента уреазы, продуцируемого *Helicobacter pylori*, в полости рта указывает на заболевания желудка [16, 17].

В период обострения язвенной болезни наблюдается отек слизистой оболочки полости рта, гиперемия и гипертрофия сосочков языка. Одновременно установлено накопление гистаминов в крови, снижение активности гистаминазы и увеличение активности гиалуронидазы. У больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки происходит гипертрофия только грибовидных сосочков, которые возвышаются над поверхностью в виде точечных образований ярко-красного цвета. Гипопластический глоссит проявляется атрофическим изменением сосочков, отсутствием налета, размеры языка несколько меньше среднего. При резко выраженной атрофии сосочков язык приобретает вид «лакированного», что нередко наблюдается при гастритах, язвенной болезни и гастроэнтеритах. При этом атрофия сосочков языка вызывает ряд субъективных ощущений у больного: жжение, покалывание, чувство неловкости, боль при еде [15, 18].

У 20 % больных при обострении язвенной болезни СОПР характеризуется наличием воспалительной инфильтрации и всеми клиническими признаками, присущими язве. При заживлении их остаются поверхностные белесоватые рубцы, не изменяющие архитектуру слизистой оболочки. Сроки ремиссии, как правило, не превышают 2–3 мес., чаще же наблюдается перманентное течение заболевания, когда эпителизация одних очагов поражения слизистой оболочки сменяется появлением новых. Больные, страдающие хроническими рецидивирующими формами язвенной болезни со стойким нарушением секреторной функции, наиболее часто

предъявляют жалобы на жжение и болезненность в языке, ощущение «обожженного» языка, усиливающиеся к вечеру [17, 19].

Проявления поражений в полости рта при железодефицитной анемии

Железо считается незаменимым элементом, входит в состав гемоглобина, миоглобина, цитохромов, участвует в ряде окислительно-восстановительных реакций, играет важную роль в процессах кроветворения.

У больных железодефицитной анемией происходит недостаточное насыщение органов и тканей кислородом, как следствие – нарушение их трофики, нарушается функция слюнных желез. Это приводит к уменьшению его секреции и уменьшению буферной емкости. В результате отмечаются различные стоматологические признаки, в частности, увеличивается количество кариозных зубов, отмечается пигментирование и патологическая стираемость эмали, наблюдаются парестезии слизистой оболочки рта, сухость, атрофия слизистой оболочки языка [3, 20].

Слизистая оболочка полости рта при объективном осмотре не имеет видимых глазу нарушений, так как подлежит изменениям только ее цвет, она становится бледно-розового цвета, бескровной, анемичной. Жалобы пациентов основаны на том, что во время употребления острого или кислого возникают боли в языке и по всей поверхности слизистой, также наблюдаются сухость в полости рта и парестезии – это жжение в области кончика языка, пощипывание, покалывание и расправление языка, затруднение при глотании [21, 22].

Распространенным проявлением является множественное кариозное поражение зубов, а также повышенная стираемость зубов и потеря природного блеска эмали вследствие нарушения обменных процессов. Слизистая оболочка губ, щек и десен анемичная, отечная. Язык тоже отечен, за счет атрофии сосочков, локализованных преимущественно в передней его половине [23, 24]. Наряду с этим, кончик языка становится крайне чувствительным ко всем механическим и химическим раздражениям. В то же время язык становится ярко-красным и гладким, будто отполированным (этот признак выявляется у 50 % больных при легкой анемии, а при тяжелой – у всех), при этом на нем появляются глубокие складки. В некоторых случаях могут наблюдаться кровоизлияния. Поражаются уголки рта, возникают трещинки – ангулярный стоматит, в среднем у 15 % больных [22, 25].

Проявления поражений в полости рта при циррозе печени

Многообразие функций печени в организме определяет анатомио-физиологические особенности ее связи с полостью рта. При циррозе печени слизистая оболочка полости рта всегда вовлекается в патологический процесс. В диагностике цирроза печени

различные патологические проявления в полости рта имеют симптоматическое значение и описываются, как правило, среди множества других клинических признаков [4, 5].

При циррозе печени выявлена повышенная проницаемость сосудов, что связывается с усилением активности системы фибринолиза и накоплением в крови биологически активных веществ. У больных циррозом печени страдает не только печеночный иммунный «барьер», но и формируется своеобразный синдром «полиорганной дисрегуляции» иммунной системы, характеризующийся, в частности, достоверным изменением показателей иммунитета в сосудах, отводящих кровь от непарных органов брюшной полости [26].

При циррозе печени пациенты жалуются на чувство жжения в области мягкого и твердого нёба, вестибулярной поверхности губ и различных отделов языка, на извращение вкуса, ощущение горечи во рту, особенно по утрам, желтушность слизистой оболочки мягкого нёба, покалывания в языке, на нёбе, повышенную чувствительность твердых тканей зуба. Горечь во рту часто возникает от ношения металлических или пластмассовых зубных протезов [25, 26].

При объективном обследовании в ранних стадиях цирроза печени отмечается иктеричный оттенок в области слизистой оболочки мягкого нёба, проявляется сосудистый рисунок в области мягкого нёба. В развившихся стадиях цирроза печени соответственно общей симптоматике отмечается изменение окраски слизистой оболочки, она становится бледно-розового цвета с цианотичным оттенком, вены языка расширены. Отмечается очаговое или диффузное помутнение эпителия, местами его мацерация вплоть до образования микроэрозий. В местах травмирования слизистой оболочки отмечаются наряду с гиперкератозом, трещины и длительно не заживающие эрозии. Слизистая оболочка сухая, десна бледно-розового цвета, маргинальный край атрофичен, единичные афты либо явления кандидоза, длительно не заживающие трещины в углах рта. Иногда слизистая оболочка десны с цианотичным оттенком, могут наблюдаться геморрагии. В стадии обострения патологического процесса в полости рта могут отмечаться одинаково часто явления гипер- и гипосаливации. На поздних этапах появляются эрозии, афты и язвы в различных участках слизистой оболочки полости рта [27].

Наиболее частым симптомом для всех заболеваний печени является поражение тканей пародонта. Слизистая оболочка десневого края ярко гиперемирована, отечна, клиническая картина изменения соответствует катаральному гингивиту. Нередко отмечается выраженная кровоточивость десен. В случае тяжелого осложнения – дистрофического изменения печеночной паренхимы, изменения слизистой оболочки полости рта из катаральных могут переходить в язвенно-некротические [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения практически любой системы организма могут негативно сказаться на ротовой полости. Оральные проявления могут быть: 1) первым, единственным или наиболее серьезным признаком системного заболевания; 2) основным направлением терапии; и/или 3) доминирующей причиной снижения качества жизни пострадавшего человека. Особенности полости рта, которые может наблюдать врач-стоматолог, часто зависят от характера его клинической практики.

Безусловно, посещение пациентов с общесоматической патологией врача-стоматолога, является обязательной частью комплексной диагностики и лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Capodiferro S., Limongelli L., Favia G. Oral and maxillofacial manifestations of systemic diseases: an overview. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):271. doi: 10.3390/medicina57030271. PMID: 33809659; PMCID: PMC8002330.
2. Casamassimo P.S., Flaitz C.M., Hammersmith K. et al. Recognizing the relationship between disorders in the oral cavity and systemic disease. *Pediatric Clinics of North America*. 2018;65(5):1007–1032. doi: 10.1016/j.pcl.2018.05.009. PMID: 30213346.
3. Fi C., Wo W. Periodontal disease and systemic diseases: an overview on recent progresses. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2021;35(Suppl. 1):1–9. PMID: 33463138.
4. Porter S.R., Mercadante V., Fedele S. Oral manifestations of systemic disease. *British Dental Journal*. 2017;223(9):683–691. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.884. PMID: 29123296.
5. Al-Zahrani M.S., Alhassani A.A., Zawawi K.H. Clinical manifestations of gastrointestinal diseases in the oral cavity. *Saudi Dental Journal*. 2021;33(8):835–841. doi: 10.1016/j.sdentj.2021.09.017. PMID: 34938023; PMCID: PMC8665164.
6. Фадеев Р.А., Войтяцкая И.В., Михайлова В.В. Проявления соматической патологии в полости рта у стоматологических больных, нуждающихся в ортопедическом лечении: учебно-методическое пособие. СПб.: Издательство Человек, 2020. 48 с. EDN ZHCGNB.
7. Свечникова М.В., Селезнева И.А., Постников М.А. Принципы местной терапии пациентов с химиоузкозитами с учетом иммунологического статуса. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;4(76):53–55. doi: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-53-55. EDN YTDKRC.
8. Gaddey H.L. Oral manifestations of systemic disease. *General Dentistry*. 2017;65(6):23–29. PMID: 29099362.
9. Mirfarsi S., Stoopler E.T., Sun H.H., Elo J.A. Common Oral Manifestations of Select Systemic Diseases: Anemia, Diabetes Mellitus and HIV. *Journal of the California Dental Association*. 2016;44(9):553–539. PMID: 28742295.
10. Недельская Л.А. Зависимость состояния тканей пародонта, гигиены полости рта от сахарного диабета. *Forcipe*. 2019;2(S1):791–792. EDN PSTBJZ.
11. Гречихин С.С. Местный иммунитет полости рта при сахарном диабете. *Региональный вестник*. 2020;1(40):7–9. EDN ASUUWS.

12. Napeñas J.J., Brennan M.T., Elad S. Oral Manifestations of Systemic Diseases. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2020; 38(4):495–505. doi: 10.1016/j.det.2020.05.010. PMID: 32892858.

13. Орехова Л.Ю., Мусаева Р.С., Лобода Е.С. и др. Особенности гигиенического и пародонтологического статуса полости рта у женщин с сахарным диабетом в различные trimestры беременности. *Медицина: теория и практика*. 2019;4:408–409. EDN OZYUTR.

14. Ulrich J., Liokatis P., Pannenbäcker L. The oral cavity – manifestations of systemic diseases. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2022;164(16):52–53. (In German) doi: 10.1007/s15006-022-1820-0. PMID: 36123487.

15. Духовская Н.Е., Химица И.Н., Островская И.Г. и др. Взаимосвязь стоматологических проявлений с патологиями желудочно-кишечного тракта. *CATHEDRA – кафедра. Стоматологическое образование*. 2017;61.

16. Тхазаплизева М.Т., Балкаров А.О., Шерегов А.Х. и др. Состояние полости рта и потребность в стоматологической помощи у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики*. 2019;6-2:165–168.

17. Hasan S., Ahmed S., Panigrahi R. et al. Oral cavity and eating disorders: An insight to holistic health. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9(8):3890–3897. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_608_20. PMID: 33110784; PMCID: PMC7586628.

18. Кравченко В.А., Юркевич А.В., Ушницкий И.Д. и др. Клинико-морфологические исследования реакций слизистой оболочки рта у пациентов с патологией пищеварительной системы. *Медицинский алфавит*. 2019;1:58–62. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-5(380)-58-62.

19. Ермолаева Л.А., Пчелин И.Ю., Федотов Д.Ю. и др. Проявления основных соматических заболеваний на слизистой оболочке полости рта. СПб., 2022. 48 с. doi: 10.32415/scientia_978-5-6045762-4-3. EDN RCEWEK.

20. Стоматологическая помощь больным с общесоматической патологией (онкологические заболевания полости рта, головы и шеи, заболевания системы крови, сахарный диабет). Проблемы. Пути решения. *Опухоли головы и шеи*. 2015;5(3):64. EDN VEDBMN.

21. Газданова А.А., Пономаренко Т.М., Соловьева С.А. и др. Стоматологические проявления соматических заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2022;251;104–110. doi: 10.17116/profmed20225011104. EDN QLRFEK.

22. Zhang S., Zhu J., Zhu Y. et al. Oral manifestations of patients with systemic sclerosis: a meta-analysis for case-controlled studies. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):250. doi: 10.1186/s12903-021-01603-2. PMID: 33971854. PMCID: PMC8108335.

23. Норбутаев А.Б., Мелибаев Б.А., Назарова Н.Ш. Роль содержания железа в развитии заболеваний парадонта и слизистой оболочки полости рта. *Вестник науки и образования*. 2020;21–1(99):84–91. doi: 10.24411/2312-8089-2020-12103. EDN ADMARB.

24. Абрамкина Э.С., Петрова Т.Г., Поспелова Т.И. и др. Особенности баланса цитокинов в ротовой жидкости у больных желездефицитной анемией и воспалительными заболе-

ваниями пародонта. *Пародонтология*. 2022;27(2):142–147. doi: 10.33925/1683-3759-2022-27-2-142-147. EDN YBRTQV.

25. Костионова-Овод И.А., Симановская О.Е., Трунин Д.А. и др. Проявление агранулоцитоза в полости рта (случай из клинической практики). *Актуальные проблемы медицины*. 2022;45(3);273–280. doi: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-273-280. EDN YEANZS.

26. Вохидов А.В., Косимов М.М., Бурхонов С.Б., Якубова З.Х. Влияние желездефицитной анемии на состояние слизистой оболочки полости рта у беременных женщин. *Здравоохранение Таджикистана*. 2021;2:35–40. doi: 10.52888/0514-2515-2021-349-2-35-40. EDN TZKNIZ.

27. Еремин А.В., Савина Е.А., Еремин О.В. Патология пародонта у пациентов с циррозами печен. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;3(199):15–25. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-15-25. EDN COEJGM.

28. Жданова М.Л. Поражения полости рта при системных заболеваниях и нарушениях обменных процессов. *Заболевания слизистой оболочки полости рта*. Нижний Новгород : Нижегородская государственная медицинская академия, 2017:397–446. EDN YNCWUT.

REFERENCES

1. Capodiferro S., Limongelli L., Favia G. Oral and maxillo-facial manifestations of systemic diseases: an overview. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):271. doi: 10.3390/medicina57030271. PMID: 33809659; PMCID: PMC8002330.

2. Casamassimo P.S., Flaitz C.M., Hammersmith K. et al. Recognizing the relationship between disorders in the oral cavity and systemic disease. *Pediatric Clinics of North America*. 2018; 65(5):1007–1032. doi: 10.1016/j.pcl.2018.05.009. PMID: 30213346.

3. Fi C., Wo W. Periodontal disease and systemic diseases: an overview on recent progresses. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2021;35(Suppl. 1):1–9. PMID: 33463138.

4. Porter S.R., Mercadante V., Fedele S. Oral manifestations of systemic disease. *British Dental Journal*. 2017;223(9):683–691. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.884. PMID: 29123296.

5. Al-Zahrani M.S., Alhassani A.A., Zawawi K.H. Clinical manifestations of gastrointestinal diseases in the oral cavity. *Saudi Dental Journal*. 2021;33(8):835–841. doi: 10.1016/j.sdentj.2021.09.017. PMID: 34938023; PMCID: PMC8665164.

6. Fadeev R.A., Voityatskaya I.V., Mikhailova V.V. Manifestations of somatic pathology in the oral cavity in dental patients in need of orthopedic treatment: Educational and methodological manual. St. Petersburg, Man Publishing House, 2020. 48 p. (In Russ.) EDN ZHCGNB.

7. Svechnikova M.V., Selezneva I.A., Postnikov M.A. Principles of local therapy of patients with chemiomicosis, taking into account the immunological status. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;4(76): 53–55. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-53-55. EDN YTDKRC.

8. Gaddey H.L. Oral manifestations of systemic disease. *General Dentistry*. 2017;65(6):23–29. PMID: 29099362.

9. Mirfarsi S., Stoopler E.T., Sun H.H., Elo J.A. Common Oral Manifestations of Select Systemic Diseases: Anemia, Diabetes Mellitus and HIV. *Journal of the California Dental Association*. 2016;44(9):553–539. PMID: 28742295.
10. Nedelskaya L.A. Dependence of the state of periodontal tissues, oral hygiene on diabetes mellitus. *Forcipe*. 2019;2(S1):791–792. (In Russ.) EDN PSTBJZ.
11. Grechikhin S.S. Local immunity of the oral cavity in diabetes mellitus. *Regional'nyi vestnik = Regional Bulletin*. 2020;1(40):7–9. EDN ASUUWS. (In Russ.).
12. Napeñas J.J., Brennan M.T., Elad S. Oral Manifestations of Systemic Diseases. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2020; 38(4):495–505. doi: 10.1016/j.det.2020.05.010. PMID: 32892858.
13. Orekhova L.Yu., Musaeva R.S., Loboda E.S. et al. Features of hygienic and periodontological oral status in women with diabetes mellitus in different trimesters of pregnancy. *Meditsina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice*. 2019;4:408–409. (In Russ.) EDN OZYUTR.
14. Ulrich J., Liokatis P., Pannenbäcker L. The oral cavity – manifestations of systemic diseases. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2022;164(16):52–53. (In German) doi: 10.1007/s15006-022-1820-0. PMID: 36123487.
15. Dukhovskaya N.E., Khimina I.N., Ostrovskaya I.G., Sokhov S.T., Mitronin V.A. The relationship of dental manifestations with pathologies of the gastrointestinal tract. *CATHEDRA – kafedra. Stomatologicheskoe obrazovanie = CATHEDRA. Dental education*. 2017:61. (In Russ.).
16. Tkhasaplizheva M.T., Balkarov A.O., Sheregov A.Kh. et al. The state of the oral cavity and the need for dental care in patients with gastrointestinal diseases – intestinal tract. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki = Modern science: actual problems of theory and practice*. 2019;6-2: 165–168. (In Russ.).
17. Hasan S., Ahmed S., Panigrahi R. et al. Oral cavity and eating disorders: An insight to holistic health. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9(8):3890–3897. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_608_20. PMID: 33110784; PMID: PMC7586628.
18. Kravchenko V.A., Yurkevich A.V., Usnitskii I.D. et al. Clinical and morphological studies of reactions of oral mucosa patients with digestive system disorders. *Meditsinskii alfavit = Medical alphabet*. 2019;1:58-62. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-5(380)-58-62.
19. Ermolaeva L.A., Pchelin I.Yu., Fedotov D. Yu. et al. Manifestations of the main somatic diseases on the oral mucosa. St. Petersburg, 2022. 48 p. (In Russ.) doi: 10.32415/scientia_978-5-6045762-4-3. EDN RCEWEK.
20. Dental care for patients with general somatic pathology (oncological diseases of the oral cavity, head and neck, diseases of the blood system, diabetes mellitus). *Problems. Solutions. Problemy. Puti resheniya. Opukholi golovy i shei = Tumors of the head and neck*. 2015;5(3):64. EDN VEDBMN. (In Russ.).
21. Gazdanova A.A., Ponomarenko T.M., Solovieva S.A. et al. Dental manifestations of somatic diseases. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive medicine*. 2022;251;104–110. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed202225011104. EDN QLRFEK.
22. Zhang S., Zhu J., Zhu Y. et al. Oral manifestations of patients with systemic sclerosis: a meta-analysis for case-controlled studies. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):250. doi: 10.1186/s12903-021-01603-2. PMID: 33971854. PMID: PMC8108335.
23. Norbutaev A.B., Melibaev B.A., Nazarova N.Sh. The role of iron content in the development of diseases of the periodontal and oral mucosa. *Vestnik nauki i obrazovaniya = Bulletin of science and education*. 2020;21–1(99):84–91. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-8089-2020-12103. EDN ADMARB.
24. Abramkina E.S., Petrova T.G., Pospelova T.I. et al. Features of the balance of cytokines in the oral fluid in patients with iron deficiency anemia and inflammatory periodontal diseases. *Parodontologiya = Periodontology*. 2022;27(2):142–147. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-3759-2022-27-2-142-147. EDN YBRTQV.
25. Kostionova-Ovod I.A., Simanovskaya O.E., Trunin D.A. et al. The manifestation of agranulocytosis in the oral cavity (a case from clinical practice). *Aktual'nye problemy meditsiny = Actual problems of medicine*. 2022;45(3):273–280. (In Russ.) doi: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-273-280. EDN YEANZS.
26. Vohidov A.V., Kosimov M.M., Burkhonov S.B., Yakubova Z.Kh. The effect of iron deficiency anemia on the state of the oral mucosa in pregnant women. *Zdravookhranenie Tadjikistana = Health of Tajikistan*. 2021;2:35–40. (In Russ.) doi: 10.52888/0514-2515-2021-349-2-35-40. EDN TZKNIZ.
27. Eremin A.V., Savina E.A., Eremin O.V. Periodontal pathology in patients with liver cirrhosis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;3(199):15–25. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-15-25. EDN COEJGM.
28. Zhdanova M.L. Lesions of the oral cavity in systemic diseases and metabolic disorders. *Zabolevaniya slizistoi obolochki polosti rta = Diseases of the oral mucosa*. Nizhny Novgorod; Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2017:397–446. EDN YNCWUT. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Ирина Анатольевна Костионова-Овод – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; i.a.kostionova-ovod@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6104-3528>

Оксана Евгеньевна Симаповская – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; svemo72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7741-272X>,

Михаил Александрович Постников – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; m.a.postnikov@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3284-5609>

Александр Константинович Мокшин – врач-стоматолог отделения стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; aelxmokshin@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 03.04.2023; одобрена после рецензирования 30.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Irina A. Kostionova-Ovod – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia; i.a.kostionova-ovod@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6104-3528>,

Oksana E. Simanovskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia; svemo72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7741-272X>

Mikhail A. Postnikov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia; m.a.postnikov@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3284-5609>

Alexander K. Mokshin – Dentist of the Department of Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia; aelxmokshin@gmail.com

The article was submitted 03.04.2023; approved after reviewing 30.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Высокочувствительный С-реактивный белок в качестве предиктора, индикатора тяжести течения и прогностического показателя хронической сердечной недостаточности

Р.Е. Токмачев, А.Я. Кравченко, А.А. Федорцов , Е.А. Пугачева, А.В. Кусливая, А.Г. Малютин, В.В. Малютина

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Аннотация. Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются одной из наиболее серьезных проблем современной медицины как во всем мире, так и в Российской Федерации, что связано с их широкой распространенностью и высоким риском летального исхода. Весомый вклад в показатели госпитализации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вносит хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Ключевым стратегическим направлением, позволяющим снизить смертность от ХСН и увеличить продолжительность жизни населения, является поиск методик, направленных на профилактику и более раннюю диагностику сердечной недостаточности. В данном литературном обзоре обобщены данные исследований по изучению связи между высокочувствительным С-реактивным белком (вч-СРБ) и различными аспектами сердечно-сосудистых событий (ССС) (риск развития, тяжесть течения, прогноз заболевания), в частности, хронической сердечной недостаточности. Авторами статьи проведен описательный синтез данных литературы с целью представления основных характеристики изучаемого биомаркера (цель измерения, связь с клиническим течением заболеваний, другими лабораторными и инструментальными показателями; категории пациентов, для которых он является наиболее информативным). В ходе написания литературного обзора проанализировано 25 исследований, отражающих влияние уровня вч-СРБ на течение ССЗ. Пороговая концентрация данного биомаркера (>3 мг/л) ассоциируется с повышенным риском развития ХСН, при этом тяжесть течения сердечной недостаточности, так же как и риск прогрессирования и летального исхода, прямо коррелируют со степенью повышения СРБ.

Ключевые слова: высокочувствительный С-реактивный белок, хроническая сердечная недостаточность, риск развития, тяжесть состояния, прогноз заболевания

REVIEW ARTICLES

Review article

High-sensitivity C-reactive protein as a predictor, indicator of severity and prognostic indicator of chronic heart failure

R.E. Tokmachev, A.Ya. Kravchenko, A.A. Fedortsov , E.A. Pugacheva, A.V. Kuslivaya, A.G. Malyutin, V.V. Malyutina

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Abstract. Cardiovascular diseases (CVD) are one of the most serious problems of modern medicine both throughout the world and in the Russian Federation, due to their high prevalence and high risk of death. A significant contribution to the rates of hospitalization and mortality from cardiovascular diseases is made by chronic heart failure (CHF), which is a severe pathology. The key strategic direction to reduce mortality from CHF and increase life expectancy of the population is the search for methods aimed at prevention and early detection of heart failure. This literature review summarizes research data on the relationship between high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and various aspects of cardiovascular events (CVS) (risk of development, severity of the condition, disease prognosis), in particular chronic heart failure. The authors of the article carried out a descriptive synthesis of the literature to present the main characteristics of the studied biomarker, including the purpose of the measurement, the relationship with other risk factors (RF), laboratory and instrumental indicators; categories of patients for whom it is the most informative. The study was able to analyze 25 literature sources for the availability of information showing the effect of hs-CRP values in the blood of patients on the course of CVD. A threshold concentration of this biomarker (>3 mg/l) was established, which is associated with an increased risk of developing CHF, while the severity of its course directly correlated with the degree of CRP increase, as well as the risk of its progression and death from this disease (complications).

Keywords: high-sensitivity C-reactive protein, chronic heart failure, risk of development, severity of the condition, disease prognosis

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются одной из наиболее серьезных проблем современной медицины как во всем мире, так и в Рос-

сийской Федерации, что связано с их широкой распространенностью и высоким риском летального исхода [1, 2]. Весомый вклад в показатели госпитализации

и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вносит хроническая сердечная недостаточность (ХСН), представляющая собой тяжелую патологию, выявляемую у 1–7 % взрослого населения планеты и достигающую распространенности в 70 % у лиц старше 90 лет [3, 4]. ХСН является причиной весомых финансовых затрат как для самого больного, так и для государства в целом, что обусловлено прогрессирующим течением заболевания, его тенденцией к декомпенсации и, как следствие, многократным госпитализациям, ранней инвалидизацией и дорогостоящему продолжительному лечению [1]. Ключевым стратегическим направлением, позволяющим снизить смертность от ХСН и увеличить продолжительность жизни населения, является поиск биомаркеров, направленных на раннее выявление сердечной недостаточности [1, 5]. С этой целью в последние годы интенсивно изучается С-реактивный белок (СРБ), уровень в крови которого характеризует процессы воспаления и тканевого повреждения [6].

Под термином СРБ понимают молекулу полипептида, имеющую специфические участки, которые служат для распознавания чужеродных агентов, задействованных в активации классического пути системы комплемента и усиления фагоцитоза. Активная форма СРБ ускоряет агрегацию тромбоцитов, секрецию серотонина, моделирует метаболизм арахидоновой кислоты, более эффективно активирует систему комплемента, вызывает быстрое увеличение концентраций компонентов воспалительного ответа, способна связывать липопротеины низкой плотности, что усиливает их поглощение макрофагами [7]. С-реактивный белок синтезируется различными клетками организма, в том числе гладкомышечными клетками атеросклеротической бляшки при высокой концентрации аминокислот в ней. Функцию образования СРБ индуцируют и регулируют различные медиаторы воспаления [8].

Внедрение в лабораторную практику нового метода – высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением – позволило определять СРБ в концентрации менее 5 мг/л и выявлять базовую концентрацию СРБ (тот его уровень, который стабильно выявляется у практически здоровых лиц, а так же у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса и вне обострения заболевания). Данный метод увеличил диагностические возможности биомаркера, благодаря чему стало возможным использование СРБ для изучения патогенеза сердечно-сосудистых патологий [9].

В данном литературном обзоре обобщены данные исследований по изучению связи между высокочувствительным С-реактивным белком (вч-СРБ) и различными аспектами ССС (риск развития, тяжесть течения, прогноз заболевания), в частности хронической сердечной недостаточности.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Авторами статьи проведен описательный синтез литературы для представления основных характеристик изучаемого биомаркера, включая цель измерения, связь с клиническим состоянием пациента, другими лабораторными и инструментальными показателями, информативность использования в различных категориях пациентов. Основным методологическим ориентиром во время написания статьи явилось расширение PRISMA для систематического исследования *scoring review* (ScR). Поиск статей осуществлялся в пяти основных российских и зарубежных базах данных в области здравоохранения и социальных наук: eLibrary, КиберЛенинка, PubMed, NIH, ScienceDirect. Данные также были получены с официального сайта Всемирной организации здравоохранения и из клинических рекомендаций европейского и российского кардиологических обществ. Набор литературы начался 16 июля 2021 года. Стратегия поиска была ограничена опубликованной и рецензируемой литературой. Оригинальные и обзорные статьи включались, если они были: опубликованы в период с 1997 по 2020 год, написаны на русском и/или английском языках, описывали данные по уровню С-реактивного белка у пациентов кардиологического профиля. Статьи исключались, если они описывали уровни СРБ у пациентов с не кардиологическими патологиями, у пациентов до 18 лет; авторы не смогли получить доступ к полному тексту работ.

I. Ассоциация риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка

Важнейшим аспектом изучения вч-СРБ является определение его прогностической значимости в вопросах развития заболеваний сердца и сосудов у здоровых лиц и людей из групп риска [10]. В метаанализе проспективных популяционных исследований, где сравнивался риск ССС у пациентов из верхнего и нижнего тертилей, сформированных по уровню вч-СРБ, был определен комбинированный коэффициент риска, равный 1,7 (95%-й ДИ, 1,4–2,1). При этом разница уровней вч-СРБ в плазме крови между указанными тертилями составляла 1,4 мг/л (2,4 и 1,0 мг/л, соответственно). Прогностическая способность сохранялась после поправки на возраст, уровни общего холестерина, холестерина ЛПВП, индекс массы тела, наличие в анамнезе диабета, гипертензии и курения, а также уровень физической нагрузки и отягощенный наследственный анамнез ишемической болезни сердца [11, 12, 13, 14]. Кроме того, была проведена стратификация риска на низкий (при уровне вч-СРБ <1 мг/л), средний (при уровне вч-СРБ от 1 до 3 мг/л) и высокий (при уровне вч-СРБ >3 мг/л) [7, 10, 15]. При этом уровень, превышающий 10 мг/л, требует исключения инфекционно-воспалительных процессов [7, 15].

В исследовании John S. Gottdiener и соавт. отражена связь между показателями СРБ крови и относительным риском (ОР) развития ХСН [16]. Так было продемонстрировано, что при концентрации СРБ $\geq 7,38$ мг/л ОР развития ХСН выше в 1,91 раза, чем в группе пациентов с уровнем СРБ $\leq 0,95$ мг/л [16]. При сравнении уровней вч-СРБ в крови у пациентов с ХСН с различной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и лиц без ХСН были получены неоднородные результаты. Среди пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) не было зафиксировано статистически значимого повышения уровней биомаркера при сравнении с контрольной группой. Однако в группе пациентов со сниженной фракцией выброса (ХСНснФВ) это значение статистически превышало таковое у лиц без ХСН [17]. В группе пациентов с ХСН оценка уровня вч-СРБ позволяла установить трехлетний риск госпитализаций по поводу указанной нозологии, ОР = 2,1 (95%-й ДИ, 1,2–3,6) у пациентов с СРБ >3 мг/л с поправкой на традиционные ФР, события, связанные с инфарктом миокарда и индуцируемой ишемией, а также ФВ ЛЖ в состоянии покоя и индексом конечно-диастолического объема ЛЖ. Обнаружена корреляция между уровнем вч-СРБ и выраженностью диастолической дисфункции ЛЖ, которая определялась как нарушение релаксации, псевдонормальные или ограничительные паттерны наполнения при доплеровской эхокардиографии (ОР = 1,21; 95%-й ДИ 1,06–1,38, $p = 0,005$ для каждого увеличения стандартного отклонения \log CRP при однофакторной логистической регрессии) [18].

II. Связь тяжести течения сердечно-сосудистой патологии с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка

Помимо определения эффективности использования вч-СРБ в роли предиктора развития ССЗ были изучены и другие возможности его применения. Так, целая группа исследований была направлена на изучение его значений для определения тяжести течения патологий сердечно-сосудистой системы [17, 19, 20, 21, 22]. Динамическая оценка биомаркера у госпитализированных пациентов с ХСН с учетом их функционального класса (ФК) по NYHA позволила сформировать прогностическую модель, в которой по уровню вч-СРБ можно было установить вероятность повторной госпитализации и смерти. Зависимость ФК ХСН и уровня вч-СРБ была неоднократно подтверждена рядом исследований [17, 20, 21, 22]. В одном из исследований была обнаружена статистически значимая разница в значениях вч-СРБ между пациентами разных функциональных классов (ФК) ХСН по классификации NYHA: I ФК – (0,74 \pm 0,69) мг/л, II ФК – (3,78 \pm 3,76) мг/л, III ФК – (7,4 \pm 8,65) мг/л, IV ФК – (12,20 \pm 15,27) мг/л [20]. В исследовании Ewa A. Jankowska [21], имевшем

цель – определение изменений уровня железа сыворотки крови параллельно с прогрессированием ХСН и его связь с долгосрочным прогнозом заболевания, также указываются данные по уровню вч-СРБ при разных ФК ХСНснФВ. Были получены следующие результаты по концентрации С-реактивного белка: 1) у здоровых людей его средний уровень составил 0,9 мг/л (0,5–1,3), а у пациентов с ХСН – 2,6 мг/л (1,3–6,8); 2) по классам NYHA было следующее распределение: I ФК – 1,54 мг/л (1,19–4,02), II ФК – 2,15 мг/л (1,30–5,63), III ФК – 4,89 мг/л (1,41–9,05), IV ФК – 7,84 мг/л (1,24–15,0) [21]. Также следует обратить внимание на работу Yifei Xu и соавт. [22], где выявлено, что средний уровень СРБ пациентов без органического поражения сердца составил (3,85 \pm 7,99) мг/л; пациентов, имеющих ХСН с коронарным стенозом, – (14,77 \pm 24,84) мг/л; пациентов с сердечной недостаточностью без коронарного стеноза – (13,80 \pm 27,27) мг/л. При этом в неишемической группе было следующее распределение концентрации СРБ в зависимости от ФК по NYHA: II – (4,98 \pm 4,43) мг/л; III – (9,11 \pm 12,07) мг/л; IV – (27,43 \pm 45,96) мг/л [22]. По другим данным, высокий уровень вч-СРБ является достоверным показателем тяжелой ХСНснФВ, где определяется значимая корреляция между этим биомаркером и ФК по NYHA, начиная с III [17].

III. Прогноз течения сердечно-сосудистой патологии в зависимости от уровня исходного высокочувствительного С-реактивного белка

В ряде исследований имеются данные, что уровень вч-СРБ также может быть использован для прогнозирования исхода заболевания, смертности и выживаемости. В трех анализируемых исследованиях были поставлены схожие цели: определить риск сердечно-сосудистых событий и повторных госпитализаций в зависимости от уровня вч-СРБ [20, 23, 24]. В работе J.L. Alonso-Martínez и соавт. [20] изучались пациенты с ХСН в независимости от выраженности симптомов. Выяснилось, что в течение 18 месяцев наблюдения 43 % пациентов нуждались в повторной госпитализации из-за обострения ХСН. Уровень СРБ в этой группе составил (5,24 \pm 5,46) мг/л, тогда как 57 % пациентов не нуждались в повторной госпитализации при уровне СРБ (4,01 \pm 6,70) мг/л. При этом обследуемые с уровнем СРБ $>0,9$ мг/л были повторно госпитализированы раньше, чем пациенты с уровнем $<0,9$ мг/л [20]. В исследовании Christian Mueller и соавт. [23] было выявлено, что пациенты с высоким уровнем СРБ (18,67–25,0 мг/л) на 19 % чаще нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии и на 13 % чаще умирали в стационаре по сравнению с пациентами, имеющими низкий уровень СРБ (6,00–12,33 мг/л), а их 24-месячные показатели смертности относились друг к другу, как 1,6 : 1 [23].

Исследование Nicolas Lamblin и соавт. [24] содержит информацию о пациентах, имеющих клинически стабильное течение ХСН с ФВ < 45 %. Результаты указывают на прямую связь концентрации вч-СРБ и сердечно-сосудистой смертности. При уровне вч-СРБ >3 мг/л смертность была значительно выше, чем при более низких концентрациях, и статистическая значимость данного вывода сохранялась даже после проведения многомерного анализа. Однако было отмечено, что у пациентов с неишемической ХСН уровень вч-СРБ > 3 мг/л не был достоверно связан с сердечно-сосудистой смертностью [24]. Из данных исследования следует, что субклиническое сосудистое воспаление играет значимую роль в прогнозе долгосрочной смертности у пациентов с клинически выраженной ХСН, а высокий уровень СРБ – независимый предиктор негативного прогноза [20, 23, 24].

Анализ литературы показал, что вч-СРБ является значимым биологическим маркером в кардиологической практике. Определение его уровня в крови лиц, не имеющих заболеваний сердечно-сосудистой системы, позволяет достоверно предсказать риск развития ХСН и других ССЗ в качественном отношении (вч-СРБ >3 мг/л – предиктор развития ССЗ); при этом степень выраженности риска прослеживается менее отчетливо, так как, по одним данным, значение СРБ, равное 2,7 мг/л, соотносится с ОР 2,4 (95%-й ДИ, 1,58–3,66) развития ХСН [25], а по другим – лица с уровнем СРБ 6,17–36,29 мг/л имеют ОР, равный 1,7 (95%-й ДИ, 1,14–2,53) для данного заболевания [11].

В то же время нельзя не отметить, что во всех работах повышение уровня СРБ прямо коррелировало с риском ССЗ, а в большинстве статей уровень вч-СРБ >3 мг/л уже говорит о приблизительно двукратном увеличении риска развития патологии сердца [12, 13, 14, 18]. Оценивая высокий уровень данного белка в качестве показателя тяжести течения ХСН, можно утверждать об обнаруженной прямой корреляции между его концентрацией в крови и ФК ХСН по NYHA. Обобщение данных из отобранных статей позволило рассчитать среднюю концентрацию СРБ для каждого функционального класса ХСН: I ФК – (1,14 ± 0,57) мг/л, II ФК – (3,64 ± 1,42) мг/л, III ФК – (5,75 ± 3,26) мг/л, IV ФК – (12,28 ± 10,99) мг/л [17, 20, 21, 22]. Также отмечено, что прогноз течения ХСН и других ССЗ становится более точным, если учитывать исходный уровень вч-СРБ на момент начала ведения пациента. При пороговом значении СРБ в 2,64 мг/л увеличивается вероятность появления новых симптомов в уже имеющейся клинической картине ХСН, а при уровне данного белка в плазме крови более 7,42 мг/л достоверно возрастает риск развития летального исхода у пациентов с ХСН [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пороговая концентрация вч-СРБ >3 мг/л ассоциируется с повышенным риском развития сначала скрытой, а затем и клинически выраженной хронической сердечной недостаточности. Отмечается прямая корреляция между тяжестью течения сердечно-сосудистой патологии (ФК ХСН) и уровнем вч-СРБ в плазме крови. Высококочувствительный С-реактивный белок может быть использован у пациентов с сердечной недостаточностью в качестве прогностического показателя течения, декомпенсации и летального исхода.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Определение и эпидемиология (сообщение 1). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2006;3:93–97.
2. Сердечно-сосудистые заболевания. ВОЗ. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 09.05.2023).
3. Каграманова С.Р., Чичерина Е.Н. Современное представление о распространенности хронической сердечной недостаточности. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019;3:96–100. doi: 10.35177/1994-5191-2019-3-96-100.
4. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
5. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8:7–13.
6. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Ким З.Ф., Гайфуллина Р.Ф. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме крови и прогностическое значение. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12:79–85.
7. Кириченко А.А., Полякова О.А. С-реактивный белок и сердечно-сосудистые заболевания. *Поликлиника*. 2020;6:50–53.
8. Жукова В.А., Шальнова С.А., Метельская В.А. С-реактивный белок: современное состояние проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10:90–95.
9. Минаев С.В., Исаева А.В., Обедин А.Н. и др. С-реактивный белок – главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011;2:95–99.
10. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003;107(3):499–511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
11. Bekwelem W., Lutsey P. L., Loehr L. R. et al. White Blood Cell Count, C-Reactive Protein, and Incident Heart Failure in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Annals of Epidemiology*. 2011;21(10):739–748. doi: 10.1016/j.annepidem.2011.06.005.
12. Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol

in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:2007–2011.

13. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813–1818.

14. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 347:1557–1565.

15. Вельков В.В. С-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. *Научно-практический журнал*. 2008; 2(21):37–48.

16. Gottdiener J.S., Arnold A.M., Aurigemma G.P. et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(6):1628–1637. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00582-9.

17. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T. et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):861–869. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.018.

18. Williams E., Shah S.J., Ali S. et al. C-reactive protein, diastolic dysfunction, and risk of heart failure in patients with coronary disease: *Heart and Soul Study*. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10(1):63–69. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.11.003.

19. Ушакова С.А., Петрушина А.Д., Кляшев С.М. Высокочувствительный С-реактивный белок как маркер системного воспаления у подростков с артериальной гипертензией и ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17:27–28.

20. Alonso-Martínez J., Llorente-Diez B., Echegaray-Agara M. et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4(3):331–336. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00021-1.

21. Jankowska E.A., Malyszko J., Ardehali H. et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(11):827–834. doi: 10.1093/eurheartj/ehs377.

22. Xu Y., Lin H., Zhou Y. et al. Ceruloplasmin and the extent of heart failure in ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients. *Mediators of Inflammation*. 2013; 2013:1–7. doi: 10.1155/2013/348145.

23. Mueller C., Laule-Kilian K., Christ A. et al. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *American Heart Journal*. 2006;151(4):845–850. doi: 10.1016/j.ahj.2005.06.046.

24. Lamblin N., Mouquet F., Hennache B. et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *European Heart Journal*. 2005;26(21):2245–2250. doi: 10.1093/eurheartj/ehi501.

25. Cesari M., Penninx B.W., Newman A.B. et al. Inflammatory Markers and Onset of Cardiovascular Events. *Circulation*. 2003;108(19):2317–2322. doi: 10.1161/01.cir.0000097109.90783.fc.

REFERENCES

1. Kalyagin A.N. Chronic heart failure: modern understanding of the problem. Definition and epidemiology (message 1). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2006;3:93–97. (In Russ.).

2. Cardiovascular diseases. WHO. (In Russ.) URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed: 09.05.2023).

3. Kagramanova S.R., Chicherina E.N. Modern understanding of the prevalence of chronic heart failure. *Dal'nevostochnyy Meditsinskiy Zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2019;3:96–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2019-3-96-100>

4. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.

5. Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;8:7–13. (In Russ.).

6. Abdrakhmanova A.I., Amirov N.B., Kim Z.F., Gaifulina R.F. C-reactive protein in acute coronary syndrome: plasma levels and prognostic value. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2019;12: 79–85. (In Russ.).

7. Kirichenko A.A., Polyakova O.A. C-reactive protein and cardiovascular diseases. *POLIKLINIKA*. 2020;6:50–53. (In Russ.).

8. Zhukova V.A., Shalnova S.A., Metelskaya V.A. C-reactive protein: current state of the problem. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10:90–95. (In Russ.).

9. Minaev S.V., Isaeva A.V., Obedin A.N. C-reactive protein – the main marker of the dynamics of the course of acute inflammatory processes in clinical conditions. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2011;2:95–99. (In Russ.).

10. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003;107(3):499–511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.

11. Bekwelem W., Lutsey P.L., Loehr L.R. et al. White Blood Cell Count, C-Reactive Protein, and Incident Heart Failure in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Annals of Epidemiology*. 2011;21(10):739–748. doi: 10.1016/j.annepidem.2011.06.005.

12. Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:2007–2011.

13. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813–1818.

14. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 347:1557–1565.

15. Velkov V.V. C-reactive protein – in the laboratory diagnosis of acute inflammation and in the assessment of the risks of vascular pathologies. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal = Scientific and practical journal*. 2008;2,(21):37-48. (In Russ.).

16. Gottdiener J.S., Arnold A.M., Aurigemma G.P. et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(6):1628–1637. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00582-9.

17. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T. et al. Pentraxin 3 Is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):861–869. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.018.

18. Williams E., Shah S. J., Ali S. et al. C-reactive protein, diastolic dysfunction, and risk of heart failure in patients with coronary disease: Heart and Soul Study. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10(1):63–69. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.11.003.

19. Ushakova S.A., Petrushina A.D., Klyashev S.M. Highly sensitive C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in adolescents with arterial hypertension and obesity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17:27–28. (In Russ.).

20. Alonso-Martínez J., Llorente-Diez B., Echegaray-Agara M. et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4(3):331–336. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00021-1.

21. Jankowska E.A., Malyszko J., Ardehali H. et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(11):827–834. doi: 10.1093/eurheartj/ehs377.

22. Xu Y., Lin H., Zhou Y. et al. Ceruloplasmin and the extent of heart failure in ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients. *Mediators of Inflammation*. 2013; 2013:1–7. doi: 10.1155/2013/348145.

23. Mueller C., Laule-Kilian K., Christ A. et al. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *American Heart Journal*. 2006;151(4):845–850. doi: 10.1016/j.ahj.2005.06.046.

24. Lamblin N., Mouquet F., Hennache B. et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *European Heart Journal*. 2005;26(21):2245–2250. doi: 10.1093/eurheartj/ehi501.

25. Cesari M., Penninx B.W., Newman A.B. et al. Inflammatory Markers and Onset of Cardiovascular Events. *Circulation*. 2003; 108(19):2317–2322. doi: 10.1161/01.cir.0000097109.90783.fc.

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

Информация об авторах

Роман Евгеньевич Токмачев – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; r-tokmachev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>

Андрей Яковлевич Кравченко – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; a.kravchenko@vrngmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0297-1735>

Александр Александрович Федорцов – студент 6-го курса лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; 89202250714@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7132-776X>

Екатерина Алексеевна Пузачева – студентка 6-го курса лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ekpugacheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8565-151X>

Анастасия Вячеславовна Кусливая – студентка 6-го курса лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; anastasiadorohina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7593-0590>

Александр Геннадьевич Малютин – студент 6-го курса педиатрического факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; alex.mal.99@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1437-3344>

Виктория Витальевна Малюткина – студентка 6-го курса педиатрического факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; musavika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7272-0371>

Статья поступила в редакцию 21.06.2023; одобрена после рецензирования 11.08.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Roman E. Tokmachev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; r-tokmachev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>

Andrey Ya. Kravchenko – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; a.kravchenko@vrngmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0297-1735>

Alexander A. Fedortsov – 6th year student of the Faculty of Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; 89202250714@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7132-776X>

Ekaterina A. Pugacheva – 6th year student of the Faculty of Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ekpugacheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8565-151X>,

Anastasia V. Kusliyaya – 6th year student of the Faculty of Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; anastasiadorohina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7593-0590>

Alexander G. Malyutin – 6th year student of the Faculty of Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; alex.mal.99@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1437-3344>

Victoria V. Malyutina – 6th year student of the Faculty of Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; musavika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7272-0371>

The article was submitted 21.06.2023; approved after reviewing 11.08.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: изучение состояния проблемы

М.Е. Стаценко, О.Ю. Свириденко, М.Н. Устинова ✉, В.С. Сергеев,
А.В. Тумаренко, А.М. Стрельцова, А.О. Свириденко

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) связана с повышенным риском развития желудочковых аритмий (ЖА) и нарушений сердечной проводимости, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Связь между НАЖБП и повышенным риском возникновения фибрилляции предсердий (ФП) не зависит от общих кардиометаболических факторов риска и традиционных факторов риска ФП. Характерное для НАЖБП структурное, электрическое и вегетативное ремоделирование сердца является потенциальной причиной его аритмогенного повреждения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желудочковые аритмии, фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа

Cardiac arrhythmias and conduction disorders of heart in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a study of the state of the problem

М.Е. Statsenko, O.Y. Sviridenko, M.N. Ustinova ✉, V.S. Sergeev,
A.V. Tumarenko, A.M. Streltsova, A.O. Sviridenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with an increased risk of ventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders, especially in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). The association between NAFLD and an increased risk of atrial fibrillation (AF) does not depend on common cardiometabolic risk factors and traditional AF risk factors. Structural, electrical and vegetative remodeling of the heart, characteristic of NAFLD, is a potential cause of its arrhythmogenic damage.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) охватывает широкий спектр заболеваний печени, начиная от изолированного стеатоза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и заканчивая выраженным фиброзом с возможным прогрессированием в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному. Более 25 % населения планеты страдают НАЖБП, в связи с чем данная патология стала наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире [1]. Имеются убедительные доказательства, что наличие и тяжесть НАЖБП тесно связаны с повышенным риском серьезных сердечно-сосудистых событий и других сердечных осложнений [2, 3, 4, 5, 6].

Накопленные исследовательские данные указывают на то, что НАЖБП тесно связана с риском сердечных аритмий, независимо от других традиционных кардиометаболических сопутствующих заболеваний. Многими авторами выявлено, что аритмии, обнаруживающиеся наиболее часто в связи с НАЖБП, такие как фибрилляция предсердий (ФП) и желудочковые аритмии (ЖА),

могут предрасполагать этих пациентов к внезапной сердечной смерти [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Хотя точная причинно-следственная связь между НАЖБП и сердечными аритмиями не установлена, новые клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о нескольких предполагаемых механизмах, посредством которых НАЖБП может способствовать развитию аритмического синдрома. При НАЖБП в печени происходят изменения, которые потенциально могут влиять на взаимодействие между печенью и сердцем: нарушение регуляции метаболизма глюкозы и липидов, нарушение иммунологического гомеостаза и повышенное высвобождение провоспалительных, профиброгенных и прооксидантных молекул (например, цитокинов, гепатокинов, оксидантов). НАЖБП может также усугублять системную инсулинорезистентность (ИР) и способствовать накоплению эпикардального жира. Эти изменения, связанные с НАЖБП, потенциально могут действовать синергетически, вызывая структурное, электрическое и вегетативное ремоделирование сердца.

Доказано, что НАЖБП связана с таким повышенным риском структурного ремоделирования сердца, как диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), увеличение левого предсердия (ЛП). Van Wagner и соавт. провели популяционное исследование и обнаружили, что НАЖБП, диагностированная с помощью компьютерной томографии, была связана с повышенной систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ и ремоделированием миокарда, оцененным с помощью эхокардиографии, независимо от известных сердечно-сосудистых факторов риска [14]. Метаанализ 12 поперечных исследований, включающих 280 645 человек, показал в 2 раза более высокий риск диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с НАЖБП, чем у пациентов без НАЖБП [15, 16].

Kocabaу G. и соавт. провели небольшое перекрестное исследование с применением 2-мерной спекл-трекинговой эхокардиографии для оценки функции ЛП. По сравнению со здоровым контролем у пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП и с нормальной систолической функцией были нарушены параметры деформации ЛП, такие как пиковая скорость деформации ЛП во время систолы предсердий [17].

Известно также, что наличие системного и сердечного окислительного стресса связано с аритмическими состояниями. Различные показатели измененного окислительно-восстановительного статуса в сыворотке или плазме (например, малоновый диальдегид, нитротирозин и конечные продукты перекисного окисления липидов) повышены у пациентов с ФП. Окислительный стресс считается ключевым проаритмическим признаком при различных состояниях. Хронический окислительный стресс, наблюдаемый при НАЖБП, СД, сердечной недостаточности, связан с аритмогенезом посредством как структурного, так и электрического ремоделирования сердца [18, 19, 20, 21].

Имеются данные о связи между НАЖБП и вегетативной дисфункцией сердца. Сердечная вегетативная дисфункция считается мощным фактором риска сердечных аритмий и внезапной сердечной смерти. Повышение тонуса блуждающего нерва неравномерно укорачивает предсердный рефрактерный период по всему предсердию, в то время как повышение адренергического тонуса усиливает триггерную активность, которая активирует фибриллярную активность. Новые данные продемонстрировали значительную индукцию вегетативной дисфункции сердца у пациентов с НАЖБП [22, 23, 24, 25, 26, 27].

Хотя прямых доказательств связи НАЖБП с патологическими электрическими свойствами сердца недостаточно, установлено, что такие изменения, связанные с НАЖБП, как системное воспаление и окислительный стресс, могут запускать электрическое ремоделирование сердца. Вместе структурное, элек-

трическое и вегетативное ремоделирование, связанное с НАЖБП, потенциально может вызвать аритмогенное повреждение сердца [28, 29, 30].

Увеличение эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) также служит связью между НАЖБП и сердечными аритмиями. Клинические исследования показали, что объем или толщина перикардиального жира связаны с более высокой распространенностью и тяжестью ФП независимо от других факторов риска ФП и стандартных показателей ожирения, таких как индекс массы тела (ИМТ) или площадь поверхности тела. Кроме того, связь между риском ФП и перикардиальным жиром была больше, чем абдоминальной и общей жировой тканью [29, 31, 32].

Прилегая к подлежащему миокарду, ЭЖТ может непосредственно инфильтрировать его. ЭЖТ также способна активно секретировать многочисленные провоспалительные цитокины и адипокины, способные неблагоприятно воздействовать на миокард паракринным и эндокринным путем. Кроме того, ЭЖТ содержит большое количество ганглиозных сплетений, которые способствуют аритмогенезу посредством стимуляции вегетативной нервной системы (ВНС). Таким образом, ЭЖТ потенциально способствует развитию ФП через несколько механизмов, включая жировую инфильтрацию предсердий, воспаление, выработку и высвобождение активных форм кислорода (АФК) и дисфункцию ВНС [33].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Активные гетеротопии у пациентов с НАЖБП

В 2013 г. в исследовании, включавшем более 3700 взрослых без ФП на исходном уровне, авторы Framingham Heart Study обнаружили, что повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) были независимо связаны с повышением риска возникновения ФП в течение 10 лет наблюдения [34]. Интересно, что эти ассоциации оставались значимыми после поправки на множественные факторы риска ФП и другие потенциальные искажающие факторы [34]. Почти идентичные результаты были получены Alonso и соавт. [35] из другого крупного популяционного исследования; в частности, умеренно повышенные уровни гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) были тесно связаны с увеличением заболеваемости ФП в среднем за 12 лет. Эта связь также сохранялась после корректировки нескольких кардиометаболических факторов и других потенциально смешанных переменных [35].

В поперечном исследовании, включавшем 702 госпитализированных пациента с сахарным диабетом СД2 без рака и терминальной стадии заболевания, Targher и соавт. [36] показали, что пациенты с НАЖБП, выявленной с помощью УЗИ, имели более высокую распространенность постоянной/персистирующей ФП, чем без поражения печени. В многофакторном регрессионном анализе было обнаружено, что эта связь между НАЖБП

и риском распространенной постоянной/персистирующей ФП не зависит от нескольких сердечно-сосудистых факторов риска, связанных с СД переменных, и других потенциальных искажающих факторов. Когда пациенты были стратифицированы одновременно по среднему значению уровня ГГТ в сыворотке и статусу НАЖБП, у пациентов со стеатозом печени, независимо от уровня ГГТ в сыворотке, была самая высокая распространенность постоянной/персистирующей ФП [36].

В последующем лонгитюдном исследовании, включавшем 400 амбулаторных пациентов с СД2 и исходно отсутствующей ФП, при наблюдении в течение 10 лет у пациентов с НАЖБП был выявлен более высокий риск развития впервые выявленной ФП, чем у пациентов с СД2 без НАЖБП. Было также обнаружено, что эта связь не зависит от возраста, пола, АГ, интервала PR на электрокардиограмме (ЭКГ), гипертрофии левого желудочка и других соответствующих переменных, включенных в 10-летнюю оценку риска ФП, полученную в Framingham Heart Study [37].

В настоящее время нет точной информации о лежащих в основе биологических механизмах, которые связывают НАЖБП с повышенным риском ФП у пациентов с НАЖБП. Хорошо известно, что патологическая предсердная проводимость может играть решающую роль в патофизиологии ФП. Небольшое исследование Ozveren и соавт. [38] по оценке характеристик предсердной проводимости у пациентов с НАЖБП (случай – контроль) обнаружило, что пациенты с НАЖБП, у которых не было АГ, СД или известных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), имели более длинные межпредсердные и внутрипредсердные электромеханические интервалы задержки (по данным тканевой доплерэхокардиографии) и более высокую дисперсию зубца Р по сравнению с теми, у кого не было поражения печени, что позволяет предположить наличие нарушения предсердной проводимости у пациентов с НАЖБП. Важно подчеркнуть, что в недавнем перекрестном исследовании, включавшем более 300 амбулаторных пациентов с СД2, которым проводили 24-часовое холтеровское мониторирование, Mantovani и соавт. [39] обнаружили, что пациенты с НАЖБП имели более высокую распространенность ФП и большее количество преждевременных предсердных комплексов по сравнению с пациентами без поражения печени.

Чтобы лучше определить связь между НАЖБП и ФП, недавно было проведено 3 метаанализа [40, 41, 42].

Wijarnpreecha K. и соавт. провели метаанализ 5 исследований 2017 г. (2 перекрестных исследования и 3 когортных исследования) с участием 238 129 человек, который показал, что у людей с НАЖБП значительно более высокий риск ФП, чем без НАЖБП, с объединенным коэффициентом риска 2,06 (95%-й ДИ, 1,10–3,85) [40].

Sai X и соавт. провели метаанализ 6 когортных исследований, включающих 614 673 человека. Медиана

продолжительности наблюдения составила 10 лет с 7271 случаем возникновения ФП. По сравнению с моделями без НАЖБП минимально скорректированные модели без поправки на кардиометаболические факторы риска показали, что НАЖБП связана с повышенным риском ФП (ОР 1,65, 95%-й ДИ 1,23–2,20, $I^2 = 63,0\%$). После поправки на множественные кардиометаболические факторы риска связь между НАЖБП и риском ФП все еще была выше, чем при отсутствии НАЖБП (ОР 1,19, 95%-й ДИ 1,04–1,31, $I^2 = 54,0\%$). Отмечалась значительная неоднородность риска ФП между минимально и максимально скорректированными моделями ($I^2 = 77,1\%$, P неоднородности = 0,04). По сравнению с пациентами без НАЖБП абсолютное увеличение риска ФП при НАЖБП составило 1,3 (95%-й ДИ 0,5–2,1) на 1000 человеко-лет [41].

В 2019 г. Mantovani A. et al. провели еще один метаанализ, в который вошли 9 исследований (5 поперечных и 4 лонгитюдных) с участием 364 919 человек. Объединенный анализ 5 поперечных исследований показал, что НАЖБП была значительно связана с более высоким риском распространенной ФП (ОШ, 2,07 [95%-й ДИ, 1,38–3,10]), независимо от нескольких важных факторов риска ФП. Более того, этот риск особенно высок у лиц с СД (исследование $n = 1$; ОШ 5,17 [95% ДИ 2,05–13,02]). Объединенный анализ 4 лонгитюдных исследований показал, что НАЖБП была независимо связана с более высоким риском развития ФП у пациентов с СД2 (исследование $n = 1$; HR, 4,96 [95%-й ДИ, 1,42–17,28]), но эта связь была незначительной у пациентов без диабета (ОР, 1,16 [95%-й ДИ, 0,91–1,48]) [42].

Хотя уже установлено, что пациенты с заболеваниями печени имеют более высокий риск ФП, однако неизвестно, может ли индекс фиброза печени быть предиктором риска ФП. Медицинские записи здорового населения, проходящего плановые медицинские осмотры в Центре системы здравоохранения Каннам в больнице Сеульского национального университета, были рассмотрены ретроспективно исследователями Park H и соавт. После исключения субъектов с заболеваниями печени в анамнезе и известными ССЗ были оценены 74 946 пациентов с НАЖБП. ФП была обнаружена у 380 (0,5 %) человек. При однофакторном анализе с учетом показателей: возраст, мужской пол, ИМТ, артериальная гипертензия (АГ), НАЖБП и СД были значительно связаны с ФП. Индекс фиброза 4 (FIB 4) показал значительную корреляцию с ФП [нескорректированное отношение шансов (OR) 3,062 и 95%-й ДИ (CI) 2,605–3,600, $p = 0,000$; скорректированное ОШ 2,255 и 95%-й ДИ 1,744–2,915, $p = 0,000$, с поправкой на кардиометаболические факторы риска]. Пациенты с НАЖБП с более высоким индексом фиброза FIB 4 были связаны с повышенным риском ФП. Таким образом, неинвазивное определение показателей фиброза печени может иметь

клиническое значение для раннего выявления НАЖБП у пациентов с риском развития ФП [43].

Kang M.K. и соавт. [44] в перекрестном ретроспективном поперечном исследовании 53 704 больных, проведенном под контролем Институционального наблюдательного совета больницы Юннамского университета, оценили связь между ФП и прогрессирующим фиброзом печени у пациентов с НАЖБП с января 2010 г. по декабрь 2017 г. Жировая дистрофия печени определялась с помощью ультразвукового аппарата EPIQ 5 и EPIQ 7 (Philips, Амстердам, Нидерланды). Расширенный фиброз у пациентов с НАЖБП был выявлен с использованием неинвазивных систем оценки, основанных на клинических лабораторных тестах: NFS (NAFLD fibrosis score) и индексе Fib-4 с пороговыми значениями (COV), которые были получены для определения риска прогрессирующего фиброза, классифицированный как низкий, промежуточный и высокий риск в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации исследований по НАЖБП [1]. Данное исследование показало взаимосвязь между ФП и прогрессирующим фиброзом печени Fib-4, определяемым двойными пороговыми значениями (COV). Скорректированная модель не была стратифицирована по возрасту, АСТ, АЛТ и количеству тромбоцитов, которые являются компонентами индекса Fib-4. Корректировка по полу, СД, АГ и ожирению (ОШ 2,67; 95%-й ДИ 1,58–4,49; $p < 0,001$) после дальнейшей корректировки профилей липидов, включая общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности (ОШ, 2,67; 95%-й ДИ, 1,58–4,49; $p < 0,001$) и после дополнительной корректировки на сывороточный альбумин, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТ) и С-реактивный белок (СРБ) (ОШ, 2,49; 95%-й ДИ, 1,47–4,21, $n = 0,001$), не ослабляла связь между ФП и прогрессирующим фиброзом печени, классифицируемым по низкому COV. Связь между ФП и выраженным фиброзом при использовании COV с высоким NFS также сохранялась после последовательной корректировки на основе модели 1 (ОШ 5,53; 95%-й ДИ 1,93–15,85; $p = 0,001$), модели 2 (ОШ 5,53; 95%-й ДИ, 1,93–15,85; $p = 0,001$) и модели 3 (ОШ 3,84; 95%-й ДИ 1,29–11,43; $p = 0,016$) [44].

Wang Z. и соавт. включили в исследование 345 пациентов с ФП и НАЖБП, перенесших аблацию *de novo* в период с 2019 по 2020 г. в двух больницах Китая. Рецидив ФП определяли как возникновение предсердной аритмии более 30 с по данным ЭКГ или 24-часового мониторинга по Холтеру после первых 3 мес. аблации. Были оценены прогностические значения шкалы фиброза неалкогольной жировой болезни печени (NFS) и шкалы Fibrosis-4 (FIB-4) для ФП и рецидива после аблации. Через 1 год после аблации у 38,8% пациентов наблюдался рецидив ФП. Пациенты с рецидивом, которые имели более высокие баллы FIB-4 и NFS, с большей вероятностью имели перси-

стирующую ФП и продолжительность ФП ≥ 3 лет. В анализе Каплана – Мейера пациенты с промежуточной и высокой категориями риска NFS и FIB-4 имели более высокий риск рецидива ФП. По сравнению с пациентами с низким риском, средний и высокий риск NFS и FIB-4 были независимо связаны с рецидивом ФП в многомерном регрессионном анализе Кокса (высокий риск: NFS, отношение рисков (ОР): 3,11, 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,68 ~ 5,76, $p < 0,001$, FIB-4, HR: 3,91, 95%-й ДИ: 2,19 ~ 6,98, $p < 0,001$, промежуточный риск: NFS, HR: 1,85, 95%-й ДИ: 1,10 ~ 3,10, $p = 0,020$; FIB-4, ОР: 2,08, 95%-й ДИ: 1,27 ~ 3,41, $p = 0,003$). Авторы делают вывод, что шкалы NFS и FIB-4 для распространенного фиброза печени связаны с ФП. Прогрессирующий фиброз печени независимо связан с рецидивом ФП после аблации. Расширенный фиброз печени может иметь значение для классификации риска у пациентов после аблации относительно ФП [45].

В настоящее время прямых доказательств связи стеатоза сердца в кардиомиоцитах человека с клинически значимыми изменениями морфологии миокарда или сердечной дисфункции все еще недостаточно. Более того, остается неясным, связана ли НАЖБП со стеатозом кардиомиоцитов человека независимо от кардиометаболических факторов риска. Новые клинические данные указывают на то, что пациенты с НАЖБП (с СД или без него) имеют аномальный метаболизм миокарда, проявляющийся снижением поглощения миокардом глюкозы и снижением энергетического метаболизма миокарда по данным ^{31}P -магнитно-резонансной спектроскопии. Содержание триглицеридов в печени, измеренное с помощью ^1H -магнитно-резонансной спектроскопии, может точно предсказать наличие аномального метаболизма миокарда, независимо от сопутствующих кардиометаболических факторов риска, включая висцеральную жировую ткань у пациентов с СД2. Предполагается, что нарушение метаболизма миокарда вызывает функциональные и структурные последствия в миокарде, которые могут повышать аритмогенность. Одним из предполагаемых механизмов, лежащих в основе аномального метаболизма миокарда при НАЖБП, является то, что ИР кардиомиоцитов может вызывать снижение поглощения и утилизации глюкозы и нарушение регулируемой инсулином метаболической передачи сигналов в связи с регулирующей жирных кислот с отрицательной обратной связью в метаболизме глюкозы [46].

Поперечное исследование, включающее 400 амбулаторных пациентов с СД2 и без документально подтвержденной истории ФП, показало, что умеренные или тяжелые пороки сердца, заболевания печени, употребление алкоголя, а также наличие и тяжесть НАЖБП на УЗИ были связаны примерно с двухкратно более высоким риском удлинения интервала QTc (скорректированного по частоте сердечных сокращений QT), независимо от возраста, пола, гипертонии,

переменных, связанных с диабетом, и других известных сердечно-сосудистых факторов риска. Кроме того, авторы продемонстрировали значительную и градуированную взаимосвязь между тяжестью НАЖБП и частотой пациентов с удлинением интервала QTc (QT) [47].

В недавнем исследовании Hung et al. [48] выявили связь между НАЖБП и удлинением интервала QTc в общей взрослой популяции. Авторы сообщили, что тяжесть НАЖБП была связана с более высоким риском удлинения интервала QTc, даже после поправки на несколько кардиометаболических факторов риска и других важных сопутствующих заболеваний. Примечательно, что такая ассоциация была обнаружена во всех проанализированных подгруппах пациентов, включая пациентов с СД2 [48].

Поскольку НАЖБП характеризуется вялотекущим воспалением с повышенной продукцией провоспалительных медиаторов, цитокинов либо из системного кровообращения, либо локально продуцируемых в перикардиальной жировой ткани, она может влиять на миокард, модулируя специфические ионные каналы, что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия, что, в свою очередь, увеличивает продолжительность интервала QTc. Удлинение интервала QTc стандартной ЭКГ в 12 отведениях является общепризнанным фактором риска желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти [49, 50].

Имеющиеся научные данные связывают НАЖБП с удлинением интервала QTc у людей с СД2 и в общей популяции. В 2014 г. перекрестное исследование 400 амбулаторных пациентов с СД2 впервые показало, что наличие НАЖБП, диагностированной с помощью УЗИ, было значимо связано с увеличением интервала QTc (ОШ, 2,26 [95%-й ДИ, 1,4–3,7]) после корректировки для нескольких установленных факторов риска и потенциальных искажающих факторов, таких как индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хроническое заболевание почек (ХБП), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) [48, 49].

В поперечном исследовании, включавшем 330 амбулаторных пациентов с СД2 и без предшествующей ФП, терминальной стадии почечной недостаточности или известных заболеваний печени, которым по клиническим показаниям было проведено 24-часовое амбулаторное холтеровское мониторирование, Mantovani и соавт. [51] установили, что НАЖБП (диагностированная с помощью УЗИ) была связана с 3-кратным увеличением риска желудочковых аритмий (определяемых как наличие неустойчивой желудочковой тахикардии, ≥ 30 преждевременных желудочковых комплексов в час или и то, и другое). Примечательно, что эта связь оставалась значимой даже после поправки на возраст, пол, ИМТ, АГ, курение, фракцию выброса ЛЖ, прием лекарств, ИБС в анамнезе, диабетическую невропатию, ХБП и другие

важные сопутствующие заболевания. Авторы обнаружили, что у пациентов с НАЖБП отмечается повышенная распространенность желудочковой экстрасистолии (19,3 % против 6,5 % у пациентов без НАЖБП, $p < 0,005$) и неустойчивой желудочковой тахикардии (14,7 % против 4,3 %, $p < 0,005$). Повышенный риск желудочковой тахикардии оставался значительным после поправки на другие факторы риска (скорректированное ОШ 3,01, 95%-й ДИ 1,26–7,17; $p = 0,013$) [51].

Chen X. и соавт. в недавнем исследовании 358 стационарных пациентов с ИМ, которым проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование после чрескожного коронарного вмешательства, обнаружили взаимосвязь между НАЖБП и ЖА. По сравнению с группой без НАЖБП, в группе НАЖБП была значительно более высокая частота желудочковых экстрасистол в час > 5 (32,0 против 9,3 %, $p < 0,001$), желудочковая тахикардия (22,1 против 5,9 %, $p < 0,001$) и остановка синусового узла (7,4 против 1,3 %, $p = 0,002$). Авторы обнаружили, что НАЖБП была тесно связана с возникновением желудочковой тахикардии [нескорректированное отношение шансов (ОШ) 4,507, 95%-й ДИ 2,263–8,974, $p < 0,001$] и SA (ОШ 6,186, 95%-й ДИ 1,643–23,291, $p = 0,007$). После поправки на возраст, пол, ИМТ и другие смешанные факторы вышеуказанные различия по-прежнему оставались статистически значимыми (VT: ОШ 4,808, 95%-й ДИ 2,254–10,253, $p < 0,001$; SA: ОШ 9,589, 95%-й ДИ 2,027–45,367, $p = 0,004$) [52].

Пассивные гетеротопии у пациентов с НАЖБП

Имеются несколько исследований относительно ассоциации НАЖБП с дефектами проводимости. В опорном перекрестном исследовании с участием более 2000 молодых мужчин, которым была проведена стандартная ЭКГ в 12 отведениях для общего скрининга здоровья молодых людей, Işcen и соавт. [53] обнаружили, что наличие блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) было значимо связано с повышенной распространенностью НАЖБП.

В недавнем ретроспективном исследовании Mangi M.A. и соавт. было описано увеличение распространенности дефектов проводимости у пациентов с НАЖБП (ОШ 2,38, 95%-й ДИ 1,51–3,73, $p < 0,0001$). Авторы этого исследования предположили, что пациенты с НАЖБП, определяемой при визуализации, имеют более высокий риск отложения жира в сердечных мышцах и сосудах, что приводит к дефектам проводимости [54].

Получены доказательства связи между НАЖБП и выявленными на ЭКГ нарушениями сердечной проводимости, включая АВ-блокаду, полную блокаду левой ножки пучка Гиса, блокаду правой ножки пучка Гиса, левую переднюю или левую заднюю гемиблокаду. В 2017 г. Mantovani и соавт. провели перекрестное исследование 751 госпитализированного пациента с СД2. Авторы продемонстрировали, что диагностиро-

ванная с помощью ультразвука НАЖБП и ее тяжесть были связаны с почти в 3 раза более высоким риском нарушений сердечной проводимости на ЭКГ (особенно персистирующей левой передней гемблокадой, АВ-блокадой I степени или блокадой правой ножки пучка Гиса). Следует отметить, что связь между НАЖБП и риском любых стойких нарушений сердечной проводимости оставалась статистически значимой после поправки на потенциальные искажающие факторы, такие как возраст, пол, связанные с диабетом переменные. В соответствии с этим выводом ретроспективное исследование случай – контроль выявило НАЖБП (диагностированную с помощью УЗИ или компьютерной томографии) как фактор риска дефектов проводимости на ЭКГ (ОШ 2,38 95%-й ДИ 1,51–3,73) у 700 госпитализированных пациентов без известного заболевания сердца или печени. Более того, эта ассоциация не зависела от факторов риска дефектов проводимости, включая возраст, пол, сахарный диабет, застойную сердечную недостаточность и гипертрофию желудочков [55, 56].

Важно отметить, что имеющиеся в настоящее время данные о взаимосвязи НАЖБП и нарушений ритма сердца ограничивают возможность определения НАЖБП как непосредственной причины сердечных аритмий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что НАЖБП является фактором риска развития ФП, особенно у пациентов с СД. Связь между НАЖБП и повышенным риском возникновения ФП, по-видимому, не зависит от общих кардиометаболических факторов риска и традиционных факторов риска ФП. Кроме того, НАЖБП связана с повышенным риском удлинения интервала QTc, желудочковыми аритмиями и нарушениями сердечной проводимости. Необходимы крупномасштабные проспективные исследования с соответствующим дизайном и достаточной мощностью, чтобы получить более убедительные доказательства полученных предварительных результатов.

Следует упомянуть ограниченность проведенных исследований, где оценивался стеатоз печени с использованием различных диагностических методов, включая УЗИ, КТ, индексы стеатоза и фиброза печени, что могло внести неоднородность в анализ исследований. В дальнейших исследованиях целесообразно будет проследить взаимосвязь выраженности стадийных изменений в печени при НАЖБП по данным биопсии с нарушениями сердечного ритма.

Необходимо отметить, что в большинстве исследований для диагностики аритмий использовалась стандартная ЭКГ покоя, а не 24-часовое холтеровское мониторирование; поэтому у некоторых участников могли быть пропущены пароксизмальные сердечные аритмии, нарушения проводимости сердца.

Таким образом, НАЖБП является достаточно перспективной областью исследований для изучения путей, участвующих в возникновении сердечных аритмий, которые могли бы стать терапевтической целью для лечения в аспекте предотвращения ремоделирования сердца и электрофизиологических нарушений.

По имеющимся литературным данным наиболее часто в практике встречается ассоциация НАЖБП с активными аритмиями, среди которых превалирует ФП. Большинство исследователей отмечает зависимость аритмогенного аспекта НАЖБП с увеличением продолжительности QT, что может потенцироваться многими лекарственными препаратами и должно учитываться в группах риска.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). Easl-easd-easo clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;64(1):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
2. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. et al. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69:1691–1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
3. Anstee Q.M., Mantovani A., Tilg H., Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15:425–439. doi: 10.1038/s41575-018-0010-0.
4. Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S.K. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:948–963. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.050/
5. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2016;65:589–600.
6. Kasper P., Martin A., Lang S. et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(7):921–937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7. PMID: 32696080; PMCID: PMC8238775.
7. Adams L., Anstee Q., Targher G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66:1138–1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884.
8. Sinn D., Kang D., Chang Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut*. 2017;66:323–329. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311854.
9. Mantovani A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of cardiac arrhythmias: a new aspect of the liver-heart axis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017;5:134–141. doi: 10.14218/JCTH.2017.00005.
10. Käräjämäki A.J., Hukkanen J., Ukkola O. The association of non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: a review. *Annals of Internal Medicine*. 2018;50:371–380.

11. Lazerini P., Capocchi P., Laghi-Pasini F. Long QT syndrome: an emerging role for inflammation and immunity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2015;2:26. doi: 10.3389/fcvm.2015.00026.
12. Kim H., Lee D., Lee S., Koh G. A relationship between serum potassium concentration and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Urology and Nephrology*. 2015;47:991–999. doi: 10.1007/s11255-015-1001-5.
13. Mangi M.A., Rehman H., Minhas A.M. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Association with Cardiac Arrhythmias. *Cureus*. 2017;9(4):e1165. doi: 10.7759/cureus.1165. PMID: 28507837; PMCID: PMC5429146.
14. VanWagner L.B., Wilcox J.E., Colangelo L.A. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology*. 2015;62:773–783. doi: 10.1002/hep.27869.
15. Wijampreecha K., Lou S., Panjawan P. et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2018;50:1166–1175. doi: 10.1016/j.dld.2018.09.004.
16. Kocabay G., Karabay C.Y., Colak Y. et al. Left atrial deformation parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a 2D speckle tracking imaging study. *Clinical science (London)*. 2014;126:297–304. doi: 10.1042/CS20130298.
17. Jeong E.M., Liu M., Sturdy M. et al. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52:454–463. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.018.
18. Sovari A.A. Cellular and molecular mechanisms of arrhythmia by oxidative stress. *Cardiology Research and Practice*. 2016;2016:9656078. doi: 10.1155/2016/9656078.
19. Adameova A., Shah A.K., Dhalla N.S. Role of oxidative stress in the genesis of ventricular arrhythmias. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:4200.
20. Zhang P., Zhang X.J., Zhao Y.C. et al. The ubiquitin E3 ligase TRAF6 exacerbates pathological cardiac hypertrophy via TAK1-dependent signalling. *Nature Communications*. 2016;7:11267. doi: 10.1038/ncomms11267.
21. Shen M.J., Zipes D.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circulation Research*. 2014;114:1004–1021. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302549.
22. Liu L., Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *American Journal of Physiology*. 1997;273:H805–H816. doi: 10.1152/ajpheart.1997.273.2.H805.
23. Newton J.L., Jones D.E., Henderson E. et al. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut*. 2008;57:807–813. doi: 10.1136/gut.2007.139303.
24. Liu Y.C., Hung C.S., Wu Y.W. et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on autonomic changes evaluated by the time domain, frequency domain, and symbolic dynamics of heart rate variability. *PLoS One*. 2013;8:e61803. doi: 10.1371/journal.pone.0061803.
25. Cho K.I., Jo E.A., Cho S.H., Kim B.H. The influence of epicardial fat and nonalcoholic fatty liver disease on heart rate recovery in metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2017;15:226–232. doi: 10.1089/met.2016.0132.
26. Houghton D., Zalewski P., Hallsworth K. et al. The degree of hepatic steatosis associates with impaired cardiac and autonomic function. *Journal of Hepatology*. 2019;70:1203–1213. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.035.
27. Targher G., Mantovani A., Grandi C. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and impaired cardiac sympathetic/parasympathetic balance in subjects with and without type 2 diabetes-The Cooperative Health Research in South Tyrol (CHRIS)-NAFLD sub-study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2021;31(12):3464–3473. doi: 10.1016/j.numecd.2021.08.037. PMID: 34627696.
28. Cai J., Zhang X.J., Ji Y.X. et al. Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases. *Circulation research*. 2020;126:679–704. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316337.
29. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69:1691–1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
30. Anstee Q.M., Mantovani A., Tilg H., Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15:425–439. doi: 10.1038/s41575-018-0010-0.
31. Wong C.X., Abed H.S., Molaee P. et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:1745–1751. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.045.
32. Wong C.X., Sun M.T., Oduyayo A. et al. Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation. *Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9:e004378.
33. Goudis C.A., Vasileiadis I.E., Liu T. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms, clinical implications and potential therapies. *Current medical research and opinion*. 2018;34:1933–1943. doi: 10.1080/03007995.2018.146278.
34. Sinner M.F., Wang N., Fox C.S. et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2013;111:219–224.
35. Alonso A., Misialek J.R., Amiin M.A. et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart*. 2014;100:1511–1516.
36. Targher G., Mantovani A., Pichiri I. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clinical science (London)*. 2013;125:301–309.
37. Targher G., Valbusa F., Bonapace S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8:e57183.
38. Ozveren O., Izgi C., Eroglu E. et al. Doppler tissue evaluation of atrial conduction properties in patients with non-alcoholic fatty-liver disease. *Ultrason Imaging*. 2016;38:225–235.

39. Hu Y.F., Chen Y.J., Lin Y.J., Chen S.A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nature reviews. Cardiology*. 2015;12:230–243. doi: 10.1038/nrcardio.2015.2.
40. Käräjämäki A., Päätsi O., Savolainen M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middle-aged population (opera study). *PLoS ONE*. 2015;10:e0142937. doi: 10.1371/journal.pone.0142937.
41. Cai X., Zheng S., Liu Y. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of atrial fibrillation. *Liver international*. 2020;40:1594–1600. doi: 10.1111/liv.14461.
42. Mantovani A., Dauriz M., Sandri D. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: an updated meta-analysis. *Liver international*. 2019;39:758–769. doi: 10.1111/liv.14044.
43. Park H.E., Lee H., Choi S.Y. et al. The risk of atrial fibrillation in patients with non-alcoholic fatty liver disease and a high hepatic fibrosis index. *Scientific reports*. 2020;10(1):5023. doi: 10.1038/s41598-020-61750-4. PMID: 32193478; PMCID: PMC7081198.
44. Kang M.K., Park J.G., Kim M.C. Association between Atrial Fibrillation and Advanced Liver Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Yonsei medical journal*. 2020;61(10):860–867. doi: 10.3349/ymj.2020.61.10.860. PMID: 32975060; PMCID: PMC7515788.
45. Wang Z., Wang Y., Luo F. et al. Impact of advanced liver fibrosis on atrial fibrillation recurrence after ablation in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9:960259. doi: 10.3389/fcvm.2022.960259. PMID: 36277780; PMCID: PMC9583404.
46. Lautamäki R., Borra R., Iozzo P. et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2006;291:E282–E290. doi: 10.1152/ajpendo.00604.2005.
47. Targher G., Valbusa F., Bonapace S. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2014;24:663–669.
48. Hung C.S., Tseng P.H., Tu C.H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with QT prolongation in the general population. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4:e001820.
49. Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L. et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:362–367. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.067.
50. Wijarnpreecha K., Boonpheng B., Thongprayoon C. et al. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2017;41:525–532. doi: 10.1016/j.clinre.2017.08.001.
51. Mantovani A., Rigamonti A., Bonapas S. et al. Non-alcoholic inflammatory liver disease with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes, aimed at identifying 24-hour Holter monitoring. *Diabetes care*. 2016;39:1416–1423. doi: 10.2337/dc16-0091.
52. Chen X., Zhao X., Wu H. et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Ventricular Tachycardia and Sinus Arrest in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *International heart journal*. 2022;63(5):814–820. doi: 10.1536/ihj.22-113. PMID: 36104232.
53. İçsen S. RBBB is associated with an increased risk of NAFLD in young healthy individuals. *International journal of cardiology*. 2013;168:4056–4057.
54. Mangi M.A., Minhas A.M., Rehman H. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with conduction defects on the electrocardiogram. *Cureus*. 2017;9:1107.
55. Mantovani A., Rigolon R., Pichiri I. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased risk of heart block in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12:e0185459. doi: 10.1371/journal.pone.0185459.
56. Mangi M.A., Minhas A.M., Rehman H. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with conduction defects on electrocardiogram. *Cureus*. 2017; 9:e1107.

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

Информация об авторах

Михаил Евгеньевич Стаценко – заведующий кафедрой внутренних болезней, доктор медицинских наук, профессор, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mestatsenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Маргарита Николаевна Устинова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ustinovavolgmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7161-0381>,

Олег Юрьевич Свириденко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sviridenko_53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1564-0599>

Александр Владимирович Тумаренко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; al.volga2017@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5947-7992>

Владимир Станиславович Сергеев – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; Sergeev_V@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3594-0820>

Анастасия Михайловна Стрельцова – ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; nastyc03@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9016-3011>

Антон Олегович Свириденко – ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sviridenko.antVOKB@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1077-5489>

Статья поступила в редакцию 14.07.2023; одобрена после рецензирования 10.08.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Mikhail E. Statsenko – Head of the Department of Internal Medicine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mestatsenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Margarita N. Ustinova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ustinovavolgmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7161-0381>

Oleg Yu. Sviridenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sviridenko_53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1564-0599>

Alexander V. Tumarenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; al.volga2017@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5947-7992>

Vladimir S. Sergeev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Sergeev_V@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3594-0820>

Anastasia M. Streltsova – Assistant of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; nastyc03@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9016-3011>

Anton O. Sviridenko – Assistant of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sviridenko.antVOKB@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1077-5489>

The article was submitted 14.07.2023; approved after reviewing 10.08.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Морфофункциональное значение различных типов жировой ткани (обзор литературы)

А.Г. Сирак, А.Н. Григорова ✉, Е.И. Пашнева, М.О. Жеурова, М.А. Долгашова,
Е.И. Пискарева, А.П. Арутюнова, О.В. Любанская

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Аннотация. В статье представлены наиболее значимые современные аспекты в изучении морфофункциональных свойств различных типов жировой ткани известных в настоящее время (белая, бурая, бежевая). **Цель работы** – обобщить и расширить знания о морфофункциональных особенностях в строении и происхождении каждого типа. **Материал и методы.** Проведен анализ данных, взятых из 50 литературных источников и наиболее популярных поисковых систем научного цитирования российской и зарубежной платформы (РИНЦ, PubMed, Web of Science). **Результаты.** Исследования жировой ткани посвящены в основном развитию метаболического синдрома, адаптации организма к низкой температуре, физическим нагрузкам, регуляции термогенеза. Однако роль каждого типа жировой ткани и изучение ее морфофункциональных изменений при восстановлении тканей требуют особого научно-исследовательского подхода. **Заключение.** Изучение выделяемых адипонектинов, как факторов роста, открывают новые звенья в регенерации и регулировании активности эпителиальных стволовых клеток, скорости прогрессирования цикла роста волос, регенерации ран и в регуляции гемопоэза. Исследование различных типов жировой ткани является перспективным направлением, которое позволяет в дальнейшем углубить знания о патофизиологических механизмах метаболического синдрома.

Ключевые слова: жировая ткань, гистология жировой ткани, типы жировой ткани, бежевая жировая ткань, бурая жировая ткань, белая жировая ткань

Histological significance of various types of adipose tissue (literature review)

A.G. Sirak, A.N. Grigorova ✉, E.I. Pashneva, M.O. Zheurova, M.A. Dolgashova,
E.I. Piskareva, A.P. Arutyunova, O.V. Lyubanskaya

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract. The article presents the most significant modern aspects in the study of morphofunctional properties of various types of adipose tissue currently known (white, brown, beige). **The purpose** of the work is to generalize and expand knowledge about morphofunctional features in the structure and origin of each type. **Material and methods:** The analysis of data taken from 50 literary sources and the most popular scientific citation search engines of the Russian and foreign platforms (RSCI, PubMed, Web of Science) was carried out. **Results:** Studies of adipose tissue are mainly devoted to the development of metabolic syndrome, adaptation of the body to low temperature, physical exertion, regulation of thermogenesis. However, the role of each type of adipose tissue and the study of its morphofunctional changes in tissue repair require a special research approach. **Conclusion:** The study of secreted adiponectins as growth factors opens up new links in the regeneration and regulation of the activity of epithelial stem cells, the rate of progression of the hair growth cycle, wound regeneration and in the regulation of hematopoiesis. The study of various types of adipose tissue is a promising direction that allows us to further deepen knowledge about the pathophysiological mechanisms of metabolic syndrome.

Keywords: adipose tissue, histology of adipose tissue, types of adipose tissue, beige adipose tissue, brown adipose tissue, white adipose tissue

ВВЕДЕНИЕ

Современные данные о морфофункциональной особенности жировой ткани крайне разнообразны. В частности, представление о строении и функциональной взаимосвязи адипоцитов с регуляторными механизмами нашего организма раскрывают патофизиологические основы нарушения жирового обмена [1, 2, 3].

Жировая ткань в нашем организме составляет около 20–30 %, но имеет индивидуальный характер в зависимости от возраста, пола и конституциональных особенностей. В общепринятом смысле определение

жировой ткани звучит так: «Жировая ткань представляет собой особую разновидность соединительных тканей со специальными свойствами, в которой основной объем занимают жировые клетки – адипоциты (липоциты)» [4]. Также на просторах поисковых систем можно встретить различные определения жировой ткани, в зависимости от функционального значения, которое хотели донести авторы. Например, «Жировая ткань – ассоциация клеток – адипоцитов, обеспечивающих энергетические потребности организма теплокровных животных, включая человека» [5]. Конечно, исторически

сложилось так, что изучение жировой ткани было сосредоточено вокруг ее основной функции, связанной с метаболизмом потребляемых питательных веществ. В связи с этим функции белой жировой ткани были предметом многочисленных обзоров, в том числе у Tchkonja (2013) and Rosen (2014) [6]. Однако необходимо отметить, что функции жировой ткани напрямую зависят от типа исследуемой ткани.

Принято выделять три типа жировой ткани: белая (white adipose tissue, WAT), бурая (brown adipose tissue, BAT) и бежевая (beige/brite (brown in white)) [7]. В отношении адипоцитов во взрослом организме приходится 100–200 белой жировой ткани к 1 адипоциту бурой. Бежевый (beige) тип жировой ткани является третьей разновидностью, также именуемый переходным типом, функции которой окончательно не установлены [8]. Морфофункционально бежевый адипоцит похож на незрелый белый адипоцит или малоактивными бурый. В цитоплазме этих клеток содержится крупная центральная липидная капля и по периферии несколько мелких капель. Митохондрий меньше, но при этом содержат и UCP1 белок и участвуют в клеточном дыхании. Поэтому бежевая жировая ткань участвует как в терморегуляции, так и в энергообразовании [9, 10].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В настоящее время при установлении типа жировой ткани или принадлежности адипоцита внедряется использование селективных маркеров, показывающие экспрессию в них кодируемых генов. В WAT центральную роль в функционировании генных сетей обмена липидов имеют факторы транскрипции C/EBP-а и PPAR-g [11, 12]. Депо WAT определяются экспрессией маркеров клеточной поверхности CD34, CD29 и Sca1. Среди адипоцитов WAT клетки CD24+ представляют популяцию стволовых клеток адипоцитов (ASC), в то время как клетки CD24 являются коммитированными преадипоцитами [13].

Преобладающим типом в организме взрослого человека является белая жировая ткань, которая от общего количества составляет 85%. Эмбриональный источник ее развития – мезенхима, а в постнатальном периоде – малодифференцированные фибробласты. Основными депо белой жировой ткани в организме являются висцеральное депо жира и подкожное депо. Висцеральное депо жира включает сальниковую, брыжеечную, забрюшинную, гонадную и перикардиальную область накопления [14]. Подкожное жировое депо расположено в нижних квадрантах передней брюшной стенки и ягодично-бедренной областях тела. Доказано, что подкожное жировое депо оказывает некоторое благотворное влияние на общий метаболизм. Свою «жировую» функцию WAT несет в молочной железе, где питает секреторный аппарат железы во время лактации, а также в сердце, где эпикардиальный WAT питает соседний миокард [15].

Адипоциты WAT имеют округлую форму, ядро и цитоплазма смещены на периферию и лежат под плазмолеммой, всю центральную часть клетки занимает крупная жировая капля, при электронно-микроскопическом исследовании в цитоплазме могут визуализироваться не окруженные мембраной мельчайшие капли жира. В норме адипоциты могут содержать около 0,5–1,0 мкл жира.

При метаболическом синдроме наблюдаются морфологические изменения белой жировой ткани, которое проявляется гипертрофией и гиперплазией адипоцитов. Циклическое их изменение является результатом как гипертрофии старых адипоцитов, так и пролиферацией предшественников адипоцитов, впоследствии дифференцирующихся в насыщенные липидами клетки. Увеличение доли жира приводит к эктопическому отложению жира в других тканях и развитию феномена липотоксичности [16]. Установлено, что одним из этапов патогенеза метаболического синдрома является гиперплазия адипоцитов, которая в дальнейшем ведет к появлению малых адипоцитов, поскольку рост старой жировой клетки ограничен. При этом «новые» адипоциты обладают большей способностью к накоплению жира и более чувствительны к инсулину [17].

В настоящее время WAT рассматривают не только как трофическое и энергетическое депо, но и орган, обладающий ауто-, пара- и эндокринной функциями. Адипоциты способны секретировать адипоцитокينات, которые являются белковыми факторами и гормоноподобными пептидами с различными биологическими эффектами [18]. Идентифицировано более 50 адипоцитокиннов: адипонектин, адипсин, лептин, ретинолсвязывающий белок 4 (RBP4), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18), трансформирующий фактор роста (TGF- β), резистин, остеоонектин, висфатин, ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), ангиотензин и др. [19, 20, 21].

Также рядом исследований на мышах установлено взаимосвязь гипертрофии и гиперплазии адипоцитов подкожного слоя белой жировой ткани с циклом роста волос, которая регулируется эпителиальной активностью внутриклеточных Wnt и сигналами Shh [22]. Установлено, что дермальные предшественники адипоцитов (APs) вступают в цикл роста новых волос с помощью телогенных эпителиальных клеток волосяного фолликула (HF). Активация Wnt *in vitro* эпителиальных клеток потенциально регулируют механизм, с помощью которого эпителиальные клетки могут контролировать экспансию подкожной WAT, способствуя секреции проадипогенных факторов. В дополнение к местным триггерам объем подкожной WAT может расширяться в ответ на системный холодовой стресс [23, 24]. Механизм, с помощью которого WAT реагирует на холодовую нагрузку, является актуальным направлением исследования в этой области [25].

Роль дермальных адипоцитов WAT в этапах заживления ран также является перспективной исследования, поскольку она играет важную роль в этапах регенерации раневых поверхностей. Регенерация адипоцитов и синтез HFs возникают во время заживления обширных кожных поверхностей, благодаря их сократительным фибробластам, известным как миофибробласты. Образование новых адипоцитов в ответ на сигналы от HFs обеспечивает дополнительную поддержку концепции двунаправленной передачи сигналов между эпителиальными и адипоцитарными линиями. Это, в свою очередь, индуцирует адипогенез фибробластами в келоидных рубцах человека *in vitro* [15, 26]. Так трансплантация гетерогенных популяций мезенхимальных клеток, полученных из жировой ткани, в кожные раны ускоряет регенерационные процессы, путем ускорения отложения внеклеточного матрикса и дифференцировку фибробластов, вероятно, посредством паракринной сигнализации.

Среди других важных для кожи функций WAT установлена ее роль во врожденном иммунном ответе на местную бактериальную инфекцию. При бактериальном воспалении происходит заметное и быстрое увеличение в размерах WAT, сопровождающееся увеличением секреции кателицидина (антимикробного пептида) [27].

Бурая жировая ткань у взрослых встречается в небольшом количестве. Лучше она развита у новорожденных детей. Бурую жировую ткань можно встретить вдоль позвоночника, над ключицами, в области шеи, в подмышечной, перикардиальной, околопочечной, межреберной и мезентериальной областях, а также она образует комочки Биша на лице младенцев [5, 28]. Основной функцией BAT является теплопродукция [29, 30]. При этом выявить активность BAT получается только при позитронно-эмиссионной томографии клеток надключичных областей, так как термогенный эффект получается за счет тонических сокращений скелетных мышц шеи [31, 32].

Эмбриональным источником развития BAT служит участок параксиальной мезодермы – миотомы сомитов. Регуляторами в эмбриогенезе являются миеогенные факторы *Myf5* и *Pax7*, для дифференцировки липоцитов бурой жировой ткани, при их отсутствии произойдет развитие WAT [33].

По строению адипоциты BAT не похожи на WAT, так как содержат центрально расположенное ядро, в цитоплазме несколько небольших капель жира и большое количество митохондрий. В митохондриях содержится железосодержащий фермент – цитохром. Адипоциты BAT в световой микроскоп имеют разные цветовые оттенки: светло-кофейный цвет, темно-шоколадный или буровато-красноватый [17]. Клетки густо оплетены как кровеносными сосудами, так и нервными окончаниями, ведь метаболическая активность

BAT регулируется симпатическим отделом автономной нервной системы [16, 18, 34].

В митохондриях BAT содержится около 30 % митохондриального белка UCP1, который обеспечивает регуляцию несократительного термогенеза при умеренном охлаждении [35]. Проведенный ряд исследований выявил прямую корреляцию активности BAT при метаболическом синдроме [36]. BAT стимулирует β -3 адренергические рецепторы, которые в свою очередь приводят к повышению продукции гормонов щитовидной железы, что активирует термогенез. Данный процесс обеспечивается фосфорилированием жирных кислот и глюкозой при выходе из митохондрий белка UCP1 [37, 38].

На основании этого выявлена морфофункциональная гипотеза двухуровневой организации термогенеза жировых тканей млекопитающих, в частности за счет UCP1-зависимого термогенеза жировой ткани. Первый уровень включает скопления типичного бурого жира и бежевые адипоциты подкожного депо и является частью функциональной системы терморегуляции, в основном участвуя в поддержании температуры тела в относительно широком диапазоне значений. Второй же уровень образован висцеральными бежевыми адипоцитами с относительно низкой суммарной мощностью теплообразования, обеспечивающими локальную настройку температурных оптимумов для процессов клеточного обновления [38, 39].

Рядом авторов установлен факт трансдифференцировки адипоцитов бурой жировой ткани в белую жировую ткань, проходя бежевый тип. При низких температурах окружающей среды происходит стимуляция β 3-адренорецепторов, которые в свою очередь являются регулятором термогенеза и энергетического обмена, запуская механизм феномена «коричневения» белой жировой ткани [40, 41]. Некоторые авторы отмечают возможность перехода белой жировой ткани в бурую, под действием гормона иризина (ирисин), вырабатываемого скелетной мышечной тканью в ответ на физические упражнения или под действием низкой температуры [42]. Иризин – продукт протеолитического распада белка, кодируемого геном *FNDC5* (fibronectin type III domain containing 5), наращивается экспрессией белка UCP1. Так, существует теория механизма «сжигания жира», при выработке иризина, которая активизирует процесс преобразования белой жировой ткани в бурую или бежевую жировую ткань. Этот процесс способствует уменьшению массы тела и предотвращает отложение жира, что, в свою очередь, положительно влияет на метаболический синдром [43].

В настоящее время является также перспективным изучение влияния BAT на ангиогенез при повышении уровня потребления кислорода скелетной мускулатурой при физической нагрузке, и может быть

легко обнаружено с помощью специфических молекулярных маркеров [44].

Хотелось бы выделить отдельно костный мозг, как орган, содержащий специализированный вид жировой ткани (bmAT), который рассматривается многими авторами отдельно от общего представления о строении жировой ткани. Адипоцитам свойственна морфофункциональная характеристика как коричневой, так и белой жировой ткани [45, 46]. Выделяют в функциональном значении два вида жировой ткани – конститутивный и регулируемый [47, 48, 49]. Конститутивный (желтый) bmAT образуется на ранних стадиях постнатального развития в дистальных отделах скелета, в то время как регулируемый (красный) bmAT формируется позже и содержит в основном гемопоэтические клетки [50, 51]. Увеличение размеров bmAT и его функциональной активности пропорционально критическому уменьшению калорийности поступаемых питательных веществ, при старении организма, ожирении и дефиците гормона роста. Уменьшение в размерах bmAT может происходить в ответ на воздействие холода. Так, рядом исследований было выявлено, что bmAT красного костного мозга функционирует как эндокринный орган [52, 53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение выделяемых адипонектинов, как факторов роста, открывает новые звенья в регенерации и регулировании активности эпителиальных стволовых клеток, скорости прогрессирования цикла роста волос, регенерации ран и в регуляции гемопоэза.

Исследование различных типов жировой ткани является перспективным направлением, которое позволяет в дальнейшем углубить знания о патофизиологических механизмах метаболического синдрома.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Яглов В.В., Яглова Н.В. Основы цитологии, эмбриологии и общей гистологии. М.: Колос С, 2011. 432 с. (In Russ.)
2. Frigolet M.E., Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose tissue. *Gaceta médica de México*. 2020;156(2):142–149. doi: 10.24875/GMM.M20000356.
3. Kwok K., Lam K., Xu A. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. *Experimental & molecular medicine*. 2016;48:e215. doi:10.1038/emm.2016.5.
4. Longo M., Zatterale F., Naderi J. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(9):2358. doi:10.3390/ijms20092358.
5. Хадарцев А.А., Токарева С.В. Бурый жир в жизнедеятельности человека (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022;2:3–4. (In Russ.) doi: 10.24412/2075-4094-2022-2-3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/3-4.pdf>.
6. Rosen E.D., Spiegelman B.M. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014;156(1–2):20–44. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012.
7. Tchkonja T., Thomou Th., Zhu Yi. et al. Mechanisms and Metabolic Implications of Regional Differences among Fat Depots. *Cell Metabolism*. 2013;17(5):644–656. doi:10.1016/j.cmet.2013.03.008.
8. Fujii M., Setoyama D., Gotoh K. et al. TFAM expression in brown adipocytes confers obesity resistance by secreting extracellular vesicles that promote self-activation. *Science*. 2022;25(9):104889. doi: 10.1016/j.isci.2022.104889.
9. Nedergaard J., Cannon B. UCP1 mRNA does not produce heat // *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1831(5):943–949. doi: 10.1016/j.bbap.2013.01.009.
10. Shabalina I.G., Petrovic N., de Jong J. et al. UCP1 in Brite/Beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. *Cell Reports*. 2013;5(5):1196–1203. doi: 10.1016/j.celrep.2013.10.044.
11. Huang W., Wu X., Xiang S. et al. Regulatory of miRNAs in tri-lineage differentiation of C3H10T1/2. *Stem cell research & therapy*. 2022;13(1):521. doi: 10.1186/s13287-022-03205-3.
12. Wojciechowicz K., Gledhill K., Ambler C.A. et al. Development of the mouse dermal adipose layer occurs independently of subcutaneous adipose tissue and is marked by restricted early expression of FABP4. *PLoS One*. 2013;8:e59811. doi: 10.1371/journal.pone.0059811.
13. Wojciechowicz K., Markiewicz E., Jahoda C.A. C/EBPalpha identifies differentiating preadipocytes around hair follicles in foetal and neonatal rat and mouse skin. *Experimental dermatology*. 2008;17:675–680. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00689.x.
14. McCready J., Arendt L.M., Glover E., Iyer V., Briendel J.L. et al. Pregnancy-associated breast cancers are driven by differences in adipose stromal cells present during lactation. *Breast cancer research*. 2014;16:R2. doi: 10.1186/bcr3594.
15. Park H.K., Kwak M.K., Kim H.J., Ahima R.S. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *The Korean journal of internal medicine*. 2017;32(2):239–247. doi:10.3904/kjim.2016.229.
16. Park M., Joung M., Park J.H. et al. Role of postbiotics in diet-induced metabolic disorders. *Nutrients*. 2022;14(18):3701. doi: 10.3390/nu14183701.
17. Larson C.J. Translational pharmacology and physiology of brown adipose tissue in human disease and treatment. *Handbook of experimental pharmacology*. 2019;251:381–424. doi: 10.1007/164_2018_184/
18. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Sympathetic hyperactivity in obesity. How affect the energy homeostasis? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2011;17(2):102–107. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2011--2.
19. Lepper C., Fan C.M. Inducible lineage tracing of Pax7-descendant cells reveals embryonic origin of adult satellite cells. *Genesis*. 2010;48(7):424–436. doi:10.1002/dvg.20630.
20. Feldon S.E., O'Loughlin Ch.W., Ray D.M. et al. Activated human t lymphocytes express cyclooxygenase-2

and produce proadipogenic prostaglandins that drive human orbital fibroblast differentiation to adipocytes. *The American Journal of Pathology*. 2006;169(4):1183–1193. doi: 10.2353/ajpath.2006.060434.

21. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature reviews. Immunology*. 2006;6(10):772–783. doi: 10.1038/nri1937.

22. Donati G., Proserpio V., Lichtenberger B.M. et al. Epidermal Wnt/beta-catenin signaling regulates adipocyte differentiation via secretion of adipogenic factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(15):1501–1509. doi: 10.1073/pnas.1312880111.

23. Ito M., Yang Z., Andl T. et al. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature*. 2007;316–320. doi: 10.1038/nature05766.

24. Kruglikov I.L., Scherer Ph.E. Dermal Adipocytes: From Irrelevance to Metabolic Targets? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016;27(1):1–10. doi: 10.1016/j.tem.2015.11.002.

25. Nikolic M., Novakovic J., Ramenskaya G. et al. Cooling down with Entresto. Can sacubitril/valsartan combination enhance browning more than coldness? *Diabetology & metabolic syndrome*. 2022;14(1):175. doi: 10.1186/s13098-022-00944-4.

26. Rivera-Gonzalez G.C., Shook B.A., Andrae J. et al. Skin adipocyte stem cell self-renewal is regulated by a PDGFA/AKT-signaling axis. *Cell stem cell*. 2016;19:738–751. doi: 10.1016/j.stem.2016.09.002.

27. Pavlovich A.L., Manivannan S., Nelson C.M. Adipose stroma induces branching morphogenesis of engineered epithelial tubules. *Tissue Engineering Part A*. 2010;16(12):3719–3726. doi: 10.1089/ten.tea.2009.0836.

28. Afanaskina L.N., Derevtsova S.N., Sineeveva L.V. et al. Brown Adipose Tissue: Features of Biology, Participation in Energy Metabolism and Obesity (Literature Review). *Vestnik Rossijskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):326–330. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn1316.

29. Koksharova E.O., Mayorov A.Yu., Shestakova M.V., Dedov I.I. Metabolic characteristics and therapeutic potential of brown and "beige" adipose tissues. *Sakharnyi diabet = Diabetes mellitus*. 2014;17(4):5–15. (In Russ.) doi: 10.14341/DM201445-15.

30. Медведев Л.Н., Елсукова Е.И. Бурая жировая ткань: молекулярно-клеточные основы регулируемого термогенеза. Красноярск: Альмагама, 2002. 528 с. (In Russ.)

31. Elsuikova E.I., Medvedev L.N. A new type of thermogenic adipocytes: origin, properties and functions. *V Mire Nauchnykh Otkrytii = Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2016;80(8):97–127. (In Russ.) doi: 10.12731/wsd-2016-8-97-127.

32. Okamatsu-Ogura Y., Fukano K., Tsubota A. et al. Thermogenic ability of uncoupling protein 1 in beige adipocytes in mice. *PLoS One*. 2013;8(12):e84229. doi: 10.1371/journal.pone.0084229.

33. Zammit P.S. Function of the myogenic regulatory factors Myf5, MyoD, Myogenin and MRF4 in skeletal muscle,

satellite cells and regenerative myogenesis. *Seminars in cell & developmental biology*. 2017;72:19–32. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.11.011.

34. Yoneshiro T., Saito M. Activation and recruitment of brown adipose tissue as anti-obesity regimens in humans. *Annals of medicine*. 2015;47(2):133–141. doi: 10.3109/07853890.2014.911595.

35. Lee P., Smith S., Linderman J. et al. Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014;22:II:DB_140513.

36. Marlatt K.L., Chen K.Y., Ravussin E. Is activation of human brown adipose tissue a viable target for weight management? *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2018;315(3):479–483. doi: 10.1152/ajpregu.00443.2017.

37. Li Q., Li C., Jin J. et al. Clinical significance of neuregulin 4, afamin, and serpinb1 in gestational diabetes mellitus and their relationship with insulin resistance. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2022:e2829662. doi: 10.1155/2022/2829662.

38. Yoneshiro T., Saito M. Transient receptor potential activated brown fat thermogenesis as a target of food ingredients for obesity management. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2013;16(6):625–631. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283653ee1.

39. Lee P., Werner C.D., Kebebew E., Celi F.S. Functional thermogenic beige adipogenesis is inducible in human neck fat. *International Journal of Obesity*. 2014;38(2):170–176. doi: 10.1038/ijo.2013.82

40. Елсукова Е.И. Двухуровневая организация термогенеза жировых тканей – морфофункциональная гипотеза. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2019;5(55):339–347. (In Russ.) doi: 10.1134/S0044452919050073.

41. Козлов А.В., Сонькин В.Д. Инфракрасная тепловизионная диагностика подкожных термогенераторов несократительного теплообразования. *Физиология человека*. 2019;45(6):86–102. (In Russ.) doi: 10.1134/S0131164619060079.

42. Bjørndal B., Burri L., Staalesen V. et al. Different Adipose Depots: Their Role in the Development of Metabolic Syndrome and Mitochondrial Response to Hypo-lipidemic Agents. *Journal of Obesity*. 2011:e490650. doi: 10.1155/2011/490650.

43. Munoz I.Y.M., Romero E.S.C., García J.J.G. Irisin a Novel Metabolic Biomarker: Present Knowledge and Future Directions. *International Journal of Endocrinology*. 2018;7:7816806.

44. Мяделец О.Д., Мяделец В.О., Соболевская И.С., Кичигина Т.Н. Белая и бурая жировые ткани: взаимодействие со скелетной мышечной тканью. *Вестник ВГМУ*. 2014;13(5):32–44. URL: https://vestnik.vsmu.by/downloads/2014/5/2014_13_5_32-44.pdf.

45. Horowitz M.C., Berry R., Holtrup B. et al. Bone marrow adipocytes. *Adipocyte*. 2017;6(3):193–204. doi:10.1080/21623945.2017.1367881.

46. Pachón-Peña G., Bredella M.A. Bone marrow adipose tissue in metabolic health. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2022;33(6):401–408. doi: 10.1016/j.tem.2022.03.003.
47. Aaron N., Costa S., Rosen C.J., Qiang L. The Implications of Bone Marrow Adipose Tissue on Inflammaging. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022;13:853765. doi: 10.3389/fendo.2022.8537.
48. Ambrosi T.H., Schulz T.J. The emerging role of bone marrow adipose tissue in bone health and dysfunction. *Journal of molecular medicine (Berl)*. 2017;95(12):1291–1301. doi: 10.1007/s00109-017-1604-7.
49. Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2007;293:444–452. doi: 10.1152/ajpendo.00691.2006.
50. Crane G., Jeffery E., Morrison S. Adult haematopoietic stem cell niches. *Nature reviews. Immunology*. 2017;17:573–590. doi: 10.1038/nri.2017.53.
51. Sakellariou P., Valente A., Carrillo A.E. et al. Chronic l-menthol-induced browning of white adipose tissue hypothesis: A putative therapeutic regime for combating obesity and improving metabolic health. *Medical hypotheses*. 2016;93: 21–26. doi: 10.1016/j.mehy.2016.05.006.
52. Li Z., Hardij J., Bagchi D.P. et al. Development, regulation, metabolism and function of bone marrow adipose tissues. *Bone*. 2018;110:134–140. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.008.
53. Zhang X., Hassan M.G., Scheller E.L. Neural regulation of bone marrow adipose tissue. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2021;35(4):101522. doi: 10.1016/j.beem.2021.101522.

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

Информация об авторах

Алла Григорьевна Сирак – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; sergejsirak@yandex.ru

Алина Николаевна Григорова – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; alina.mashchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5020-232X>

Елена Ивановна Пашнева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; lelchik33@mail.ru

Мария Олеговна Жеурова – ассистент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; dr.maria.didenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5277-3625>

Марина Александровна Долгашова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; dolgashova@mail.ru

Евгения Ивановна Пискарева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; ivga.stgma@mail.ru

Алина Павловна Арутюнова – ассистент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; aalina77100@yandex.ru

Ольга Викторовна Любанская – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; olgalubanska@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.05.2023; одобрена после рецензирования 21.07.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alla G. Sirak – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; sergejsirak@yandex.ru

Alina N. Grigороva – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; alina.mashchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5020-232X>

Elena I. Pashneva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; lelchik33@mail.ru

Maria O. Zheurova – Assistant of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; dr.maria.didenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5277-3625>

Marina A. Dolgashova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; dolgashova@mail.ru

Evgeniya I. Piskareva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; ivga.stgma@mail.ru

Alina P. Arutyunova – Assistant of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; aalina77100@yandex.ru

Olga V. Lyubanskaya – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; olgalubanska@mail.ru


The article was submitted 16.05.2023; approved after reviewing 21.07.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Научная статья

УДК 612.06:57.05

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-37-44>

Эндогенная обусловленность склонности человека к рискованному поведению

Н.О. Назаров¹, Ю.А. Шатыр², И.В. Улесикова³, А.Н. Долецкий⁴,
А.С. Бунтовская³, А.Е. Трандина³, А.Б. Мулик³ 

¹ Клиническая больница № 5, Волгоград, Россия

² Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Целью работы являлось выявление факторов генетической и фенотипической обусловленности склонности человека к рискованному поведению. В исследовании участвовали 300 человек: мужчины и женщины 18–25-летнего возраста, жители 6 регионов РФ. Психологический статус участников исследования определялся посредством оценки показателей Фрайбургского многофакторного личностного опросника, акцентуаций характера, поведенческой и социальной активности. Функциональный статус оценивали по уровню общей неспецифической реактивности организма. Генетическое исследование выполнялось методом ПЦР. Исследовались генотипы полиморфизмов rs6923492 в гене GRM1, rs6280 в гене DRD3, rs1851048 в гене CACNA2D3, rs2562456 в гене ZNF. В результате исследования обоснована системность организации генетических и фенотипических механизмов формирования склонности человека к рискованному поведению. В результате выполненных исследований обоснована системность организации генетических и фенотипических механизмов индивидуального формирования склонности человека к рискованному поведению. Предрасположенность к поведению риска у мужчин и женщин обусловлена SNP rs1851048 (CACNA2D3), а также повышенным уровнем раздражительности, невротичности, реактивной агрессивности, эмоциональной лабильности, обидчивости и выраженностью кардиотипа А.


Ключевые слова: рискованное поведение, генетический статус, фенотип, психологический статус

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации проекта «Оценка рисков развития агрессивных и суицидальных форм поведения в экстремальных условиях профессиональной деятельности у представителей различных популяционных групп населения» по программе стратегического лидерства «Приоритет – 2030».

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-37-44>

Endogenous conditioning of a persons propensity for risky behavior

N.O. Nazarov¹, Yu.A. Shatyr², I.V. Ulesikova³, A.N. Doletsky⁴,
A.S. Buntovskaya³, A.E. Trandina³, A.B. Mulik³ 

¹ Clinical Hospital No. 5, Volgograd, Russia

² Volgograd State University, Volgograd, Russia

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

⁴ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The aim of the work was to identify factors of genetic and phenotypic conditionality of a person's propensity for risky behavior. The study involved 300 people, men and women aged 18–25, residents of 6 regions of the Russian Federation. Psychological status of the study participants by evaluating the indicators of the Freiburg multifactorial personality questionnaire, character accentuations, suggestibility, frustration, irritability and resentment, adventurousness, behavior and social activity. The functional status was assessed by the level of general non-specific reactivity of the organism. Genetic research was carried out by PCR. Investigate the genotypes of polymorphisms rs6923492 (GRM1), rs6280 (DRD3), rs1851048 (CACNA2D3), rs2562456 (ZNF). As a result of the study, the systematic organization of genetic and phenotypic mechanisms for the formation of a person's propensity for risky behavior is substantiated. As a result of the performed studies, the systematic organization of genetic and phenotypic mechanisms of the individual formation of a person's propensity for risky behavior is substantiated. The predisposition to risk behavior in men and women is due to the SNP rs1851048 (CACNA2D3), as well as increased levels of irritability, neuroticism, reactive aggressiveness, emotional lability, resentment, and the severity of cardiotype A.

Keywords: risky behavior, genetic status, phenotype, psychological status

Funding: the work was carried out within the framework of the project "Risk assessment of the development of aggressive and suicidal forms of behavior in extreme conditions of professional activity among representatives of various population groups" under the program of strategic leadership "Priority – 2030".

ВВЕДЕНИЕ

Склонность к риску является естественным элементом индивидуальной специфики целенаправленного поведения. В зависимости от вида деятельности рискованное поведение может обуславливать достижение как положительного, так и получение отрицательного результата. С медицинской точки зрения, рискованное поведение однозначно оценивается как негативное, угрожающее жизни и здоровью человека. Научное изучение рискованного поведения изначально базируется на его негативной оценке, где склонность к риску определяется как саморазрушающее поведение, обусловленное, в том числе, низкими адаптационными возможностями индивида [1].

В психологии, при изучении рискованного поведения, выделяют два основных подхода: ситуативный, направленный на выявление внешних факторов, обуславливающих специфику действий индивида в каждой конкретной ситуации и, личностный подход, обеспечивающий определение устойчивых индивидуальных особенностей и качеств человека, характеризующих его способность к рискованному поведению. К внешним факторам, предопределяющим рискованное поведение, относят конкретный социокультурный контекст, правила и нормы общественной жизни, а также возможность безнаказанного нарушения законов, принятых в обществе. Внутренние факторы – половые, возрастные и поведенческие особенности, специфика протекания индивидуальных биологических, эмоциональных и когнитивных процессов, установки и убеждения человека [2]. При этом, несмотря на определенную значимость экзогенных факторов, потенциально провоцирующих индивида на рискованные действия, все же, вероятность реализации рискованного поведения при любых обстоятельствах, прежде всего, зависит от индивидуальных психофизиологических и психологических особенностей человека [3].

Вопросы биологической детерминации рискованного поведения остаются менее изученными в науке. Широко известная антропологическая теория Ч. Ломброзо, пытавшаяся обосновать связь между преступным поведением и соматотипическими характеристиками человека, нашла свое продолжение в конституциональных теориях Э. Кречмера и У. Шелдона [4], но дальнейшего широкого развития не получила. В настоящее время данное направление развивается в сторону исследований генетической детерминированности различных форм отклоняющегося поведения [5]. В основе современной психогенетики лежит открытие У. Пирсона связи лишней Y-хромосомы у мужчин с предрасположенностью к криминальному

насилию. Наиболее популярны генетические исследования предрасположенности человека к потреблению психоактивных веществ, к развитию агрессии, к депрессии и суицидальному поведению. Кроме этого, активно изучаются нейроморфологические и нейрофизиологические корреляты девиантного поведения. Однако биологические концепции отклоняющегося, в частности рискованного поведения не имеют системной, комплексной разработанности в современной науке. Отсутствуют генетически детерминированные интегративные показатели склонности человека к конкретным формам рискованного поведения. Как правило, игнорируется роль пола при поиске факторов инициации поведения риска.

В результате ранее выполненных собственных исследований обосновано свойство интегративности уровня общей неспецифической реактивности организма (УОНРО), комплексно отражающее генетический, функциональный, психофизиологический и психологический статус человека. Обоснована возможность приборной экспресс-оценки УОНРО посредством учета порога болевой чувствительности (ПБЧ) [6]. Доказана генетическая детерминированность УОНРО, определен ряд однонуклеотидных полиморфизмов связанных с ПБЧ и психологическим статусом человека [7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить факторы генетической и фенотипической обусловленности склонности человека к рискованному поведению.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 300 клинически здоровых мужчин и женщин 18–25-летнего возраста, отобранных методом случайной выборки из 1800 студентов, представителей европеоидной расы, коренных жителей 6 основных территорий России: 1 – Северо-Запад (Карелия, Архангельская, Ленинградская, Вологодская области), 2 – Центр (Самарская, Воронежская, Саратовская области), 3 – Юг (Ставропольский край, Волгоградская область), 4 – Крым, 5 – Урал – Сибирь (Челябинская область, Горный Алтай), 6 – Дальний Восток (Приморский край). Все работы проводили в соответствии с принципами Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека: статьи 4 (благо и вред), 5 (самостоятельность и индивидуальная ответственность), 6 (согласие) и 9 (неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность) [8]. До начала исследования от каждого обследуемого было получено письменное информированное согласие.

Психологический статус участников исследования определялся посредством оценки показателей Фрайбургского многофакторного личностного опросника – FPI (И. Фаренберг, Х. Зарг, Р. Гампел), акцентуаций темперамента и характера (К. Леонгард) [9], поведенческой, социальной, профессиональной, экономической, политической активности и социальной деструктивности (Ю.А. Шатыр и др.) [10].

Определяли рост и массу тела участников исследования. Оценку УОНРО выполняли посредством выявления времени экспозиции инфракрасного излучения, оказывающего пороговое ноцицептивное воздействие на кожу тыльной поверхности дистальной фаланги среднего пальца, используя лабораторный алгезиметр типа UgoBasile (Италия). В момент рефлекторного устранения кисти от теплового раздражителя в автоматическом режиме фиксировали время в секундах, соответствующее ПБЧ. Высокому УОНРО соответствуют минимальные значения ПБЧ, низкому УОНРО – максимальные, а среднему УОНРО – промежуточные значения ПБЧ [6].

Лабораторное генетическое исследование биологического материала проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов про-

изводства Синтол (Россия) и real-time амплификатора RotorGene 6000 (Corbett Research, Австралия). Геномную ДНК выделяли из Buccalного эпителия, посредством адсорбции на магнитных частицах. Исследовались полиморфизмы, перспективные в отношении связи с УОНРО и склонностью к рискованным формам поведения: rs6923492 в гене GRM1, rs6280 в гене DRD3, rs1851048 в гене CACNA2D3, rs2562456 в гене ZNF [11].

Для выполнения статистического анализа были использованы пакеты pandas, matplotlib.pyplot, phik, numpy, seaborn, scipy языка программирования Python. Корреляционный анализ выполнялся методом Phi K Correlation и Global Correlations с расчетом коэффициентов ϕ_k и g_k . Сравнение полиморфизмов выполнялось непараметрическим методом – критерий Крускала – Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления основных, максимально выраженных системных связей анализируемых показателей, были рассчитаны коэффициенты глобальной корреляции по выборочным совокупностям мужчин (рис. 1) и женщин (рис. 2).

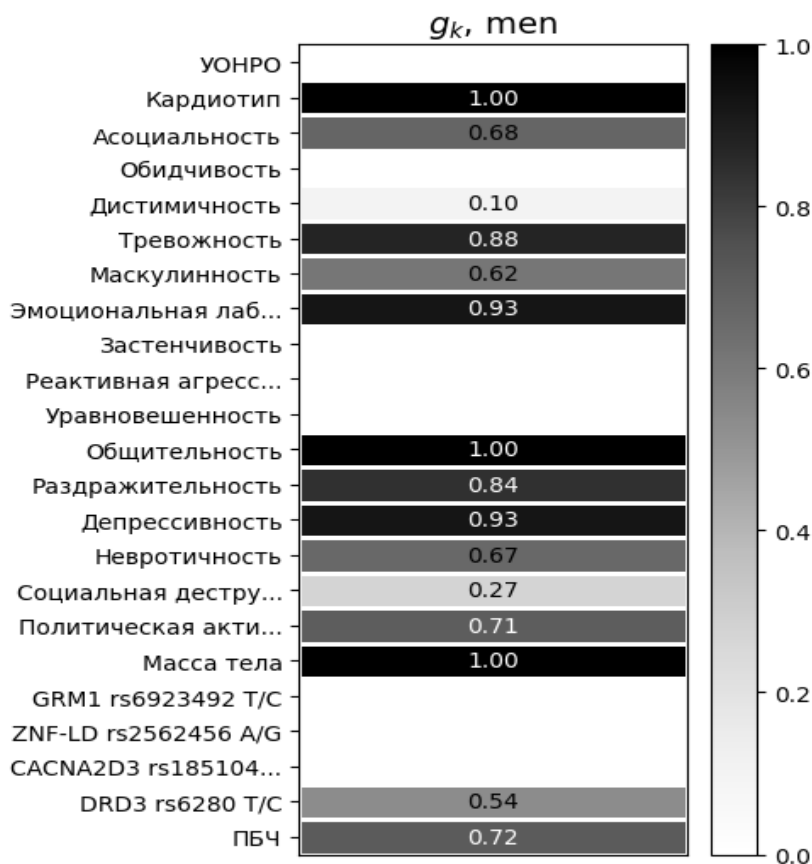


Рис. 1. Коэффициенты глобальной корреляции эндогенных факторов рискованного поведения у мужчин



Рис. 2. Коэффициенты глобальной корреляции эндогенных факторов рискованного поведения у женщин

По всей совокупности представленных данных выделили перечень генетических показателей (4 SNP) и совокупность показателей фенотипа, наиболее значимых с точки зрения потенциального влияния на инициацию различных форм рискованного поведения. К фенотипическим показателям, препятствующим рискованному поведению, были отнесены: низкий УОНРО, масса тела, застенчивость, общительность, тревожность, уравновешенность, эмоциональная лабильность. В перечень показателей, провоцирующих рискованное поведение, вошли: высокий УОНРО, асоциальность, депрессивность, дистимичность, кардиотип (психотип) А, маскулинность, невротичность, обидчивость, политическая активность, раздражительность, реактивная агрессивность, социальная деструктивность.

Следующий этап работы был посвящен оценке потенциального влияния анализируемых однонуклеотидных полиморфизмов на фенотипические пока-

затели склонности человека к рискованному поведению. Для этого по каждому генотипу исследуемых SNP (rs6280 в гене DRD3, rs6923492 в гене GRM1, rs1851048 в гене CACNA2D3, rs2562456 в гене ZNF) произвели распределение медиан выделенных показателей фенотипа с учетом пола испытуемых. Полученные данные свидетельствуют о единичных связях SNP с фенотипическими признаками склонности человека к поведению риска. При этом следует выделить два момента. Во-первых, связи rs6280 (DRD3) и rs6923492 (GRM1) с отдельными показателями психологического статуса испытуемых не носят системного, выраженного характера, обеспечивающего возможность их дальнейшей интерпретации. Во-вторых, как по rs1851048 (CACNA2D3), так и по rs2562456 (ZNF) статистически значимые связи с отдельными фенотипическими показателями рискованного поведения проявляются только в отношении женщин или только в отношении мужчин (табл. 1).

Таблица 1

Связь генотипических и фенотипических показателей потенциальной склонности к рискованному поведению у мужчин и женщин

Показатели	Пол	SNP							
		CACNA2D3 rs1851048 G/A				ZNF-LD rs2562456 A/G			
		G/G	G/A	A/A	p	A/A	A/G	G/G	p
Асоциальность	м.	2	2	2,5	0,503	2	2	2	0,821
	ж.	2	3	2	0,432	2	3	3	0,072
Масса тела	м.	70	73	64,5	0,335	69,5	72,5	72	0,657
	ж.	54	58	54	0,011	55	57,5	51	0,025
Депрессивность	м.	5	2	4,5	0,621	3,5	4	5	0,368
	ж.	7	4	6	0,001	6	5	5	0,455
Дистимичность	м.	9	6	12	0,662	7,5	9	12	0,29
	ж.	9	6	6	0,093	9	6	9	0,581
Застенчивость	м.	4	3	5,5	0,516	2	4	6	0,243
	ж.	5	3	3	0,306	4	3	5,5	0,841
Кардиотип	м.	9	10	12,5	0,071	9,5	10	11	0,7
	ж.	10	11	13	0,522	11	11	9	0,356
Маскулинность	м.	8	8	6,5	0,245	8	8	6	0,017
	ж.	7	8	7	0,164	7	8	6	0,384
Невротичность	м.	4	6	8	0,192	6	4,5	7	0,404
	ж.	9	5	7	0,001	7	6	8	0,552
Обидчивость	м.	5	4	6,5	0,058	4,5	4	5	0,661
	ж.	5	4	5	0,26	5	4	5	0,767
Общительность	м.	8	7	7	0,72	7,5	8	5	0,124
	ж.	6	7,5	6	0,476	6	8	4,5	0,437
ПБЧ	м.	16	19	21	0,451	19	19,5	15,5	0,852
	ж.	8,5	8	13	0,073	7	9	15	0,04
Политическая активность	м.	3	3	2	0,346	3	3	3	0,242
	ж.	3	3	2	0,423	2	3	1,5	0,283
Раздражительность	м.	3	4	6	0,041	4	4	4	0,942
	ж.	5	3,5	6	0,126	4	4	2,5	0,695
Реактивная агрессивность	м.	4	4	4	0,902	4	4	4	0,473
	ж.	4	4	3	0,975	4	4	3	0,742
Социальная деструктивность	м.	2	3	2	0,18	3	2	2	0,493
	ж.	2	2	3	0,751	2	2	2,5	0,96
Тревожность	м.	7,5	9	13,5	0,259	6	9	9	0,265
	ж.	12	9	15	0,057	12	9	13,5	0,554
Уравновешенность	м.	6	5	4,5	0,457	5	6	4	0,039
	ж.	5	6	4	0,457	5	5	6,5	0,869
Эмоциональная лабильность	м.	4	4	6,5	0,608	4	4	7	0,189
	ж.	7	4	6	0,005	6	6	6	0,948

У женщин мажорный генотип G/G rs1851048 (CACNA2D3) статистически значимо связан с депрессивностью, невротичностью и эмоциональной лабильностью, что в данной совокупности подтверждает его возможную роль в провокации рискованного поведения. У мужчин связь rs1851048 (CACNA2D3) с раздражительностью также может интерпретироваться как элемент склонности к поведению риска. SNP rs2562456 (ZNF) (минорный генотип G/G) у женщин статистически значимо связан с массой тела и ПБЧ, что препятствует формированию поведения риска. У мужчин мажорный генотип A/A rs2562456 (ZNF) связан с маскулинностью и уравновешенностью. Данная комбинация показателей психологиче-

ского статуса у мужчин свидетельствует об отсутствии склонности к рискованному, в частности аутоагрессивному поведению.

Дальнейшая работа была направлена на выявление фенотипических предпосылок рискованного поведения. В качестве основных векторов исследуемого явления выделили: риск для жизни и здоровья, связанный с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (поведение типа А), риск аутоагрессии (депрессивность), риск социального прессинга (социальная деструктивность) и риск криминального прессинга (агрессивность). Результаты корреляционного анализа связей признаков склонности к рискованному поведению с показателями фенотипа отражены в табл. 2.

Таблица 2

Корреляционные связи фенотипических признаков потенциальной склонности к рискованному поведению у мужчин и женщин

Показатель	Тип А		Депрессивность		Социальная деструктивность		Реактивная агрессивность	
	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.
ПБЧ	-0,016	0,033	-0,182*	-0,021	-0,07	-0,005	-0,039	-0,013
Масса тела	-0,030	0,016	-0,206*	-0,103	0,171	0,107	0,171	-0,006
Деструктивность	0,144	0,181*	-0,033	0,016	1	1	0,449*	0,416*
Невротичность	0,369*	0,334*	0,743*	0,769*	0,02	0,093	0,061	0,109
Депрессивность	0,383*	0,305*	1	1	-0,033	0,016	0,193*	0,121
Раздражительность	0,462*	0,476*	0,642*	0,484*	0,219*	0,312*	0,488*	0,536*
Общительность	-0,004	0,071	-0,552*	-0,482*	0,180*	0,106	0,094	0,229*
Уравновешенность	-0,325*	-0,057	-0,466*	-0,367*	0,132	0,167	-0,016	0,164
Реактивная агрессивность	0,323*	0,326*	0,193*	0,121	0,449*	0,416*	1	1
Застенчивость	0,190*	0,075	0,692*	0,630*	-0,185*	-0,127	-0,115	-0,269*
Эмоциональная лабильность	0,372*	0,255*	0,915*	0,877*	0,017	0,07	0,124	0,076
Маскулинность	0,07	0,160	-0,452*	-0,416*	0,383*	0,303*	0,435*	0,483*
Тревожность	0,197*	0,177	0,478*	0,370*	-0,067	0,064	-0,033	-0,083
Дистимичность	0,056	0,01	0,467*	0,474*	-0,194*	-0,063	-0,138	-0,182*
Обидчивость	0,317*	0,378*	0,720*	0,634*	0,031	0,062	0,158	0,128
Асоциальность	0,149	0,187*	0,174*	-0,002	0,373*	0,313*	0,293*	0,237*
Кардиотип А	1	1	0,383*	0,305	0,144	0,181*	0,323*	0,326*

* Статистически значимый уровень корреляционной связи.

Представленные данные позволили определить фенотипические предпосылки различных векторов рискованного поведения. Как у мужчин, так и у женщин, поведение типа А статистически значимо положительно связано с невротичностью, депрессивностью, раздражительностью, реактивной агрессивностью, эмоциональной лабильностью и обидчивостью. Депрессивность в группах мужчин и женщин положительно связана с раздражительностью, застенчивостью, эмоциональной лабильностью, тревожностью, дистимичностью и обидчивостью, а отрицательно –

с общительностью, уравновешенностью и маскулинностью. Социальная деструктивность у мужчин и женщин положительно связана с раздражительностью, реактивной агрессивностью, маскулинностью и асоциальностью. Реактивная агрессивность в группах мужчин и женщин положительно связана с деструктивностью, раздражительностью, маскулинностью, асоциальностью и кардиотипом А. Среди анализируемых показателей фенотипа следует выделить раздражительность, проявляющую положительную статистически значимую связь с выраженностью всех

векторов рискованного поведения. Кроме этого, однонаправленной положительной связью с выделенными признаками рискованного поведения у мужчин и женщин, характеризуются невротичность, реактивная агрессивность, эмоциональная лабильность, обидчивость и кардиотип А.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненных исследований обоснована системность организации генетических и фенотипических механизмов индивидуального формирования склонности человека к рискованному поведению. Предрасположенность к поведению риска у мужчин и женщин обусловлена SNP rs1851048 (CACNA2D3), а также повышенным уровнем раздражительности, невротичности, реактивной агрессивности, эмоциональной лабильности, обидчивости и выраженностью поведения типа А. Отсутствие склонности человека к поведению риска в целом сопряжено с SNP rs2562456 (ZNF), а в отношении аутоагрессии – также с низким УОПР, повышенной массой тела, общительностью, уравновешенностью и маскулинностью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шаболтас А.В. Риск и рискованное поведение как предмет психологических исследований. *Вестник СПбГУ*. 2014;12(1):1–5.
2. Ипатов А.В. Личностные особенности деструктивных подростков. *Вестник Санкт-Петербургского университета МВД России*. 2014;3(63):42–58.
3. Шатыр Ю.А., Деларю В.В., Улесикова И.В. и др. Психофизиологическая обусловленность рискованного поведения человека. *Вестник ВолГМУ*. 2019;4(72):113–118. doi: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-113-118.
4. Maddan S., Walker J.T., Miller J.M. Does size really matter? A reexamination of Sheldon, s somatotypes and criminal behavior. *The Social Science Journal*. 2008;45(2):330–344. doi: 10.1016/j.soscij. 2008.03.009.
5. Kasyanov E.D., Merculova T.V., Kibitov A.O., Mazo G.E. Genetics of bipolar spectrum disorders: focus on family studies using whole exome sequencing. *Genetica [Russian Journal of Genetics]*. 2020;56(7):762–782. doi: 10.31857/S001667582007005X.
6. Мулик А.Б., Постнова М.В., Мулик Ю.А. Уровень общей неспецифической реактивности организма человека: монография. Волгоград: Волгоградское научное изд-во. 2009. 224 с.
7. Mulik A., Novochadov V., Bondarev A. et al. New insights into genotypic phenotypic correlation in individual with different level of general non-specific reactivity of an organism. *Journal of Integrative Bioinformatics*. 2016;13(4):295. doi: 10.2390/biecoll-jib-2016-295.
8. Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека. Цифровая библиотека UNESCO. URL: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180_rus (дата обращения: 08.01.2020).
9. Козлов В.В., Мазилов В.А., Фетискин Н.П. Социально-психологическая диагностика развития личности и

малых групп. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Изд-во Института психотерапии и клинической психологии, 2018. 720 с.

10. Шатыр Ю.А., Мулик И.Г., Улесикова И.В. и др. Оптимизация оценки выраженности и направленности социальной активности человека. *Наука молодых = Eruditio Juvenium*. 2017;5(4):393–405. doi: 10.23888/HMJ20174393-405.
11. Мулик А.Б., Шатыр Ю.А., Улесикова И.В., Назаров Н.О. Системные механизмы популяционного формирования склонности человека к потреблению алкоголя и табакокурению: монография. М.: Изд-во «Перо», 2022. 184 с.

REFERENCES

1. Shaboltas A.V. Risk and risk behavior as a subject of psychological research. *Vestnik of Saint Petersburg University*. 2014;12(1):1–5. (In Russ.).
2. Ipatov A.V. Personality features of destructive adolescents. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta MVD Rossii*. 2014;3(63):42–58. (In Russ.).
3. Shatyr Yu.A., Delaryu V.V., Ulesikova I.V. et al. Psychophysiological conditionality of human risk behavior. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2019;4(72):113–118. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-113-118.
4. Maddan S., Walker J.T., Miller J.M. Does size really matter? A reexamination of Sheldon, s somatotypes and criminal behavior. *The Social Science Journal*. 2008;45(2):330–344. doi: 10.1016/j.soscij. 2008.03.009.
5. Kasyanov E.D., Merculova T.V., Kibitov A.O., Mazo G.E. Genetics of bipolar spectrum disorders: focus on family studies using whole exome sequencing. *Genetica [Russian Journal of Genetics]*. 2020;56(7):762–782. doi: 10.31857/S001667582007005X.
6. Mulik A.B., Postnova M.V., Mulik Yu.A. Level of general nonspecific reactivity of the human body: monograph. *Volgograd: Volgograd scientific publishing house*. 2009. 224 p. (In Russ.).
7. Mulik A., Novochadov V., Bondarev A. et al. New insights into genotypic phenotypic correlation in individual with different level of general non-specific reactivity of an organism. *Journal of Integrative Bioinformatics*. 2016;13(4):295. doi: 10.2390/biecoll-jib-2016-295.
8. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. *UNESCO Digital Library*. URL: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180_eng/ (accessed: 08.01.2020).
9. Kozlov V.V. Socio-psychological diagnosis of the development of personality and small groups. 2nd ed., Additional and Rev. Moscow; Publishing House of the Institute of Psychotherapy and Clinical Psychology, 2018. 720 p. (In Russ.).
10. Shatyr Yu.A., Mulik I.G., Ulesikova I.V. et al. Optimization of evaluation of expressiveness and direction of human social activity. *Наука молодых = Eruditio Juvenium*. 2017;5(4):393–405. (In Russ.) doi: 10.23888/HMJ20174393-405/
11. Mulik A.B., Shatyr Yu.A., Ulesikova I.V., Nazarov N.O. Systemic mechanisms of population formation of a person's propensity for alcohol consumption and tobacco smoking: monograph. Moscow; Publishing House "Pen", 2022, 184 p. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Никита Олегович Назаров – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией, Клиническая больница № 5, Волгоград, Россия; naznik86@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0668-4664>

Юлия Александровна Шатыр – кандидат биологических наук, доцент, магистрант, Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия; yuliashatyr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9279-5282>

Ирина Владимировна Улесикова – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела обитаемости научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ulesikovairina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9284-3280>

Алексей Николаевич Долецкий – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; andoletsky@volgmed.ru

Александра Сергеевна Бунтовская – врач клинической лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; buntovskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5816-9736>

Александра Евгеньевна Трандина – врач клинической лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; sasha-trandina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1875-1059>

Александр Борисович Мулик – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник отдела медико-психологического сопровождения научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; mulikab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6472-839X>

Статья поступила в редакцию 15.05.2023; одобрена после рецензирования 31.07.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Nikita O. Nazarov – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory, Clinical Hospital No. 5, Volgograd, Russia; naznik86@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0668-4664>

Yulia A. Shatyr – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Master's Student, Volgograd State University, Volgograd, Russia; yuliashatyr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9279-5282>

Irina V. Ulesikova – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Habitability Department of the Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; ulesikovairina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9284-3280>

Alexey N. Doletsky – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; andoletsky@volgmed.ru

Alexandra S. Buntovskaya – Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; buntovskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5816-9736>

Alexandra E. Trandina – Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; sasha-trandina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1875-1059>

Alexander B. Mulik – doctor of biological Sciences, Professor, senior researcher of the Department of medical and psychological support research centre, Military medical Academy. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia; mulikab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6472-839X>

The article was submitted 15.05.2023; approved after reviewing 31.07.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Основные аспекты диагностики синдрома сухого глаза у пациентов рефракционного профиля

Ирина Альфредовна Мушкова, Аделя Насибуллаевна Каримова, Мария Романовна Образцова ✉

Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Москва, Россия

Аннотация. Проведена комплексная оценка состояния глазной поверхности у пациентов, планирующих кераторефракционную хирургию по технологии ФемтоЛазик (30 глаз) и по технологии рефракционной экстракции лентикулы (30 глаз) с исходно отсутствием субъективных признаков синдрома сухого глаза. Комплексный диагностический подход к оценке состояния глазной поверхности, базирующийся на субъективных и объективных данных, формирует целостное представление о гомеостазе глазной поверхности у пациентов рефракционного профиля, что в последующем предопределяет выбор оптимальной технологии лазерной коррекции зрения, тактику введения пациентов и особенности течения послеоперационного периода.

Ключевые слова: слезная пленка, глазная поверхность, синдром сухого глаза, кераторефракционная хирургия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-45-49>

The main aspects of the diagnosis of dry eye syndrome in refractive patients

Irina A. Mushkova, Adela N. Karimova, Maria R. Obraztsova ✉

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia

Abstract. A comprehensive assessment of the condition of the ocular surface was carried out in patients planning keratorefractive surgery using FemtoLASIK technology (30 eyes) and refractive lenticular extraction technology (30 eyes) with initially no subjective signs of dry eye syndrome. A comprehensive diagnostic approach to assessing the condition of the ocular surface, based on subjective and objective data, forms a holistic view of the homeostasis of the ocular surface in refractive profile patients, which will subsequently determine the choice of optimal laser vision correction technology, the tactics of patient administration and the features's course of the postoperative period.

Keywords: tear film, ocular surface, dry eye syndrome, keratorefractive surgery

В настоящее время кераторефракционная хирургия (КРХ) представляет собой высокотехнологичную отрасль в офтальмологическом сообществе, обеспечивающая высоко предсказуемый, безопасный и стабильный рефракционный результат у пациентов с аметропиями [1].

Однако согласно литературным данным одной из причин неудовлетворенности качеством зрительных функций у пациентов после проведения КРХ является индуцированный синдром сухого глаза (ССГ) [2, 3]. В основе развития индуцированного ССГ лежит нарушение гомеостаза слезной пленки, что и является наиболее распространенным послеоперационным осложнением кераторефракционных операций (КРО) [4]. Следовательно, КРО представляют собой клинически значимую причину развития индуцированного ССГ [5]. Механизмы, которые приводят к ксерозу глазной поверхности, включают дисфункцию иннервации роговицы, повышение испаряемости слезы, апоптоз желез краев век и, как следствие, воспаление поверхности глаза [5, 6]. Эти обратимые

нарушения слезной пленки возникают почти у всех пациентов с исходно отсутствием субъективных признаков ксероза глазной поверхности после проведения лазерной коррекции зрения, а у пациентов с уже существующими симптомами ССГ повышается риск развития более тяжелой степени выраженности ССГ с длительным периодом восстановления [7].

Золотым стандартом определения ксероза глазной поверхности в практике офтальмолога являются биомикроскопия переднего отрезка с оценкой состояния прозрачности роговицы, степени выраженности конъюнктивальной реакции и состояния протоков мейбомиевых желез, теста Ширмера с определением базальной слезопродукции, окрашивания глазной поверхности раствором флюоресцеина на выявление эпителиальных дефектов, пробы Норна с определением времени разрыва слезной пленки [7, 8]. Также практикующий офтальмолог на этапе сбора анамнеза и основных жалоб проводит анкетирование по тест-опроснику OSDI, что позволяет субъективно оценить наличие и степень выраженности ССГ [8, 9, 10].

Появляются также работы по оценке состояния глазной поверхности, связанные с применением современных диагностических модулей, в частности корнеотопографа Sirius Schwind (Германия) и щелевой лампы Mediworks (Китай), удобных в эксплуатации [11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести комплексную оценку состояния глазной поверхности, включающую данные субъективных и объективных методов исследования синдрома сухого глаза, у пациентов до и после проведения кераторефракционной хирургии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена комплексная оценка состояния глазной поверхности первой группы – 30 пациентов (30 глаз), планирующих на операцию по технологии ФемтоЛазик, с исходно отсутствием субъективных признаков синдрома сухого глаза и второй группы – 30 пациентов (30 глаз), планирующих на операцию по технологии рефракционная экстракция линтикулы с исходно отсутствием субъективных признаков синдрома сухого глаза. Критериями включения в группы исследования были возраст от 20 до 35 лет, диагноз миопия средней степеней (от -3,25 до -6,25 дптр включительно) с астигматизмом (до -1,5 дптр включительно), бинокулярный характер зрения, параметры средней кератометрии 43,0–44,0 дптр, переносимость очковой и мягкой контактной коррекции. Критериями исключения служили сопутствующая соматическая патология: сахарный диабет, аритмии, нервно-психические расстройства, аутоиммунные заболевания (склеродермия, системная красная волчанка) и офтальмологическая патология: катаракта, глаукома, нистагм, кератоконус, отслойка сетчатки, а также прием ретиноидов при лечении розацеи.

Диагноз ССГ устанавливали по результатам комплексного обследования глазной поверхности, включавшего наряду с традиционными офтальмологическими методами: биомикроскопию переднего отрезка, тест Ширмера, окрашивание глазной поверхности раствором флюоресцеина, пробу Норна, так и специальные офтальмологические методы с использовани-

ем современных диагностических модулей для оценки состояния глазной поверхности: щелевую лампу Mediworks (Китай) и корнеотопограф Sirius Schwind (Германия). Субъективную степень выраженности ССГ устанавливали с помощью тест-опросника по выявлению клинических признаков ССГ (OSDI).

Сроки наблюдения составили один день, один месяц, три месяца и шесть месяцев.

Статистическую обработку проводили с использованием программ Excel (Microsoft). Показатели пациентов имели нормальное распределение и приведены в формате $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – среднее квадратическое отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов первой группы составил $(23,9 \pm 7,0)$ лет (от 20 до 34 лет), из них 8 мужчин и 22 женщины, а средний возраст пациентов второй группы составил $(24,1 \pm 6,9)$ года (от 20 до 34 лет), из них 9 мужчин и 21 женщин.

Была проведена оценка состояния глазной поверхности у пациентов обеих групп до и после проведения КРХ с помощью универсального тест-опросника по выявлению клинических признаков синдрома сухого глаза (OSDI), результаты которой представлены в табл. 1. Результаты показали отсутствие субъективных признаков ксероза глазной поверхности в первой и второй группах до проведения КРХ, и появление легкой и умеренной степени выраженности у пациентов в обеих группах в сроки наблюдения на 1-е сутки и через 1 месяц. Через 3 месяца легкая и умеренная степень выраженности ССГ отмечалась только у пациентов из первой группы, однако уже к 6-му месяцу наблюдения в обеих группах отмечалась легкая степень выраженности ССГ и отсутствие субъективных жалоб. Результаты общих стандартных офтальмологических методов исследования глазной поверхности на всех сроках наблюдения в обеих группах показали отсутствие патологических признаков при проведении биомикроскопии переднего отрезка, как показано на рис. 1, и окрашивании глазной поверхности раствором флюоресцеина.

Таблица 1

Результаты тест-опросника по выявлению клинических признаков ССГ (OSDI) у пациентов рефракционного профиля

Периоды наблюдения: до и после операции		Степень выраженности субъективного дискомфорта, баллы							
		норма (0–13)		легкая степень (14–22)		умеренная степень (23–32)		тяжелая степень (33–100)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
До операции	F	30	100	–	–	–	–	–	–
	S	30	100	–	–	–	–	–	–
На 1-е сутки после	F	2	6,6	19	63,3	9	30,1	–	–
	S	5	16,6	22	73,3	3	10,1	–	–

Окончание табл. 1

Периоды наблюдения: до и после операции		Степень выраженности субъективного дискомфорта, баллы							
		норма (0–13)		легкая степень (14–22)		умеренная степень (23–32)		тяжелая степень (33–100)	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Через 1 месяц	F	3	10	23	76,6	4	13,4	–	–
	S	6	20	23	76,6	1	3,4	–	–
Через 3 месяца	F	10	33,3	19	63,3	1	3,4	–	–
	S	17	56,6	13	43,4	–	–	–	–
Через 6 месяцев	F	23	76,6	7	23,4	–	–	–	–
	S	27	90	3	10	–	–	–	–

Примечания: F – ФемтоЛазик, S – рефракционная экстракция лентикулы (Smile), *n* – количество пациентов.

На 1-е сутки после операции в обеих группах отмечалось уменьшение времени разрыва слезной пленки при проведении пробы Норна, как показано на рис. 2, и уменьшение базальной слезопродукции при проведении теста Ширмера. В остальные сроки наблюдения изучаемые параметры были в диапазоне нормальных значений.

Результаты комплексной оценки состояния глазной поверхности с использованием диагностического модуля корнеотопографа Sirius Schwind (Германия), представленные на рис. 3, показали нормальные значения мейбографии в течение всего срока наблюдения.

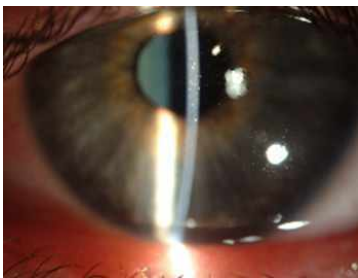


Рис. 1. Биомикроскопия переднего отрезка

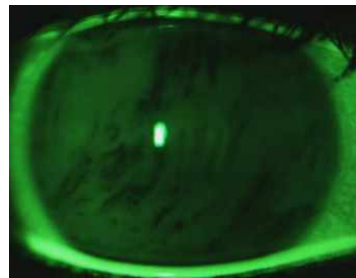


Рис. 2. Проба Норна



Рис. 3. Мейбография нижнего века

Время разрыва слезной пленки (ВРСП) за весь период наблюдения в обеих группах был меньше нормы, как показано на рис. 4, а на первые сутки в первой группе отмечалась умеренная степень выраженности ССГ.

Результаты общих стандартных офтальмологических методов исследования глазной поверхности по обеим группам исследования представлены в табл. 2. Результаты комплексной оценки состояния глазной поверхности с использованием диагностического модуля корнеотопографа Sirius Schwind (Германия) представлены в табл. 3.

Результаты комплексной оценки состояния глазной поверхности с использованием диагностического модуля Mediworks (Китай), показали нормальные показатели по высоте стояния слезного мениска, уровню распределения липидного слоя на глазной поверхности, отсутствие потери секрета протоков мейбомиевых желез, нормальную конъюнктивальную реакцию и отсутствие прокрашивания эпителиальных дефектов роговицы за все периоды наблюдения в обеих группах.

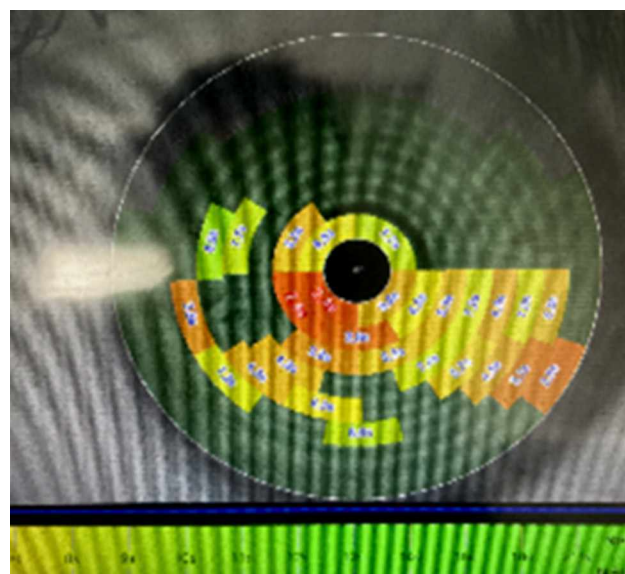


Рис. 4. Время разрыва слезной пленки

Таблица 2

Результаты общих стандартных офтальмологических методов исследования глазной поверхности, М ± m

Периоды наблюдения: до и после операции		Общие стандартные офтальмологические методы исследования глазной поверхности			
		биомикроскопия (N)	окрашивание глазной поверхности	проба Норна, с	тест Ширмера, мм
До операции	F	N	N	20,0 ± 0,2	16,5 ± 0,1
	S	N	N	21,00 ± 0,12	18,00 ± 0,11
На 1-е сутки после	F	N	N	18,30 ± 0,12	14,00 ± 0,12
	S	N	N	19,80 ± 0,11	14,5 ± 0,1
Через 1 месяц	F	N	N	19,90 ± 0,11	16,0 ± 0,1
	S	N	N	20,00 ± 0,10	16,50 ± 0,11
Через 3 месяца	F	N	N	20,70 ± 0,12	17,0 ± 0,1
	S	N	N	21,10 ± 0,10	17,50 ± 0,13
Через 6 месяцев	F	N	N	21,0 ± 0,12	16,5 ± 0,1
	S	N	N	21,20 ± 0,11	17,50 ± 0,11

Таблица 3

Результаты комплексной оценки состояния глазной поверхности с использованием диагностического модуля корнеотопографа Sirius Schwind (Германия), М ± m

Периоды наблюдения: до и после операции	Время разрыва слезной пленки, с, (N ≥ 10)		Мейбография (N)	
	F (n = 30)	S (n = 30)	F (n = 30)	S (n = 30)
До операции	9,0 ± 0,13	9,30 ± 0,12	N	N
На 1-е сутки после	4,8 ± 0,12	9,30 ± 0,12	N	N
Через 1 месяц	8,5 ± 0,11	9,70 ± 0,11	N	N
Через 3 месяца	9,1 ± 0,12	9,90 ± 0,13	N	N
Через 6 месяцев	10,1 ± 0,11	10,70 ± 0,11	N	N

Однако значение ВРСП за весь период наблюдения в обеих группах было меньше нормы, а на первые сутки в первой группе отмечалась умеренная степень выраженности ССГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный диагностический подход к оценке состояния глазной поверхности, базирующийся на субъективных и объективных данных, формирует целостное представление о гомеостазе глазной поверхности у пациентов рефракционного профиля, что в дальнейшем предопределяет выбор оптимальной технологии лазерной коррекции зрения, тактику введения пациентов и особенности течения послеоперационного периода.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Novack G.D., Asbell P., Barabino S. et al. FOS DEWS II Clinical Trial Design Report. *The Ocular Surface*. 2017;15(3):629–649. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.009.

2. Doga A.V., Maychuk N.V., Mushkova I.A., Babitskaya I.A. A comprehensive approach to the management of patients with recurrent corneal erosions. *Oftal'mologiya = Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):338–345. (In Russ.) doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-338-345.

3. Denoyer A., Landman E., Trinh L. et al. Dry eye disease after refractive surgery: Comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK. *Ophthalmology*. 2015;122:669–676. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.10.004.

4. Gipson I.K., Argüeso P., Beuerman R. et al. Research in dry eye: Report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocular Surface*. 2007;5:179–193. doi: 10.1016/S1542-0124(12)70086-1.

5. Edward Y.W., Leung A., Rao S., Lam D.S. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2131–2135. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00388-2.

6. Perry H.D., Donnenfeld E.D. Dry eye diagnosis and management in 2004. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2004;15:299–304. doi: 10.1097/00055735-200408000-00004.

7. Zeev M.S., Miller D.D., Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clinical Ophthalmology*. 2014;8:581–590. doi: 10.2147/OPTH.S45444.
8. Ang R.T., Dartt D.A., Tsubota K. Dry eye after refractive surgery. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2001;12(4):318–322. doi: 10.1097/00055735-200108000-00013.
9. Gatta A.L., Corsuto L., Salzillo R. et al. In vitro evaluation of hybrid cooperative complexes of hyaluronic acid as a potential new ophthalmic treatment. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2018;34(10):677–684. doi: 10.1089/jop.2018.0046.
10. Craig J.P., Nichols K.K., Akpek E.K. et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *The Ocular Surface*. 2017;15(3):276–283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
11. Xu Y., Yang Y. Dry eye after small incision lenticule extraction and LASIK for myopia. *Journal of Refractive Surgery*. 2014;30(3):186–190. doi: 10.3928/1081597X-20140219-02.

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

Информация об авторах

И.А. Мушкова – доктор медицинских наук, заведующая отделом лазерной рефракционной хирургии, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5601-8280>,

А.Н. Каримова – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лазерной рефракционной хирургии, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6926-7780>,

М.Р. Образцова – аспирант, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Москва, Россия; Obraztsova.Maria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9933-9754>

Статья поступила в редакцию 25.04.2023; одобрена после рецензирования 15.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

I.A. Mushkova – MD, Head of the Department of Laser Refractive Surgery, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5601-8280>

A.N. Karimova – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Laser Refractive Surgery, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6926-7780>

M.R. Obraztsova – Postgraduate student, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russia; Obraztsova.Maria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9933-9754>

The article was submitted 25.04.2023; approved after reviewing 15.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Опыт ведения пациентов с глаукомой, ассоциированной с катарактой**Бента Гайозовна Джаши¹, Сергей Викторович Балалин²✉**^{1,2} *Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия*² *Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия*

Аннотация. Проанализированы результаты 269 случаев выполнения факэмульсификации катаракты (ФЭК) и микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии (МНГС) различными этапами. В основную группу вошли пациенты, которым выполнялась ФЭК, с последующей МНГС – 64 человека, 65 глаз. Группа разделена на подгруппы по признаку срока выполнения второго вмешательства. 1-я подгруппа – пациенты, которым МНГС выполнялась через 1 мес. после ФЭК (30 случаев); 2-я подгруппа – через 3 мес. после ФЭК (35 случаев). В контрольную группу вошли пациенты, которым выполнялась МНГС с последующей ФЭК, – 196 человек, 204 глаза. Также выделены подгруппы пациентов, которым ФЭК вторым этапом выполнена через 1 мес. – 1-я подгруппа (104 случая) и через 3 мес. – 2-я подгруппа (100 случаев). Отмечено снижение внутриглазного давления в подгруппах основной группы на 34 и 36 %, а в подгруппах контрольной группы на 25 и 23 % соответственно по сравнению с исходными показателями. При первичной открытоугольной глаукоме, ассоциированной с катарактой, наиболее выраженный гипотензивный эффект наблюдался при выполнении первым этапом факэмульсификации катаракты, а вторым этапом антиглаукомного хирургического вмешательства.

Ключевые слова: глаукома, катаракта, факэмульсификация катаракты, микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-50-55>**Experience in the management of patients with cataract-associated glaucoma****Benta G. Jashi¹, Sergey V. Balalin²✉**^{1,2} *Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Volgograd Branch, Volgograd, Russia*² *Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia*

Abstract. The results of 269 cases of performing of cataract phacoemulsification with IOL implantation (PHACO) and microinvasive nonpenetrating deep sclerectomy (MNPDS) at various stages have been analyzed. The main group included patients who underwent PHACO, followed by MNPDS – 64 persons, 65 eyes. The group was divided into a subgroup based on the date of the second intervention. 1 subgroup – patients who underwent MNPDS 1 month after PHACO (30 cases); 2 subgroup – 3 months after PHACO (35 cases). The control group included patients who underwent MNPDS followed by PHACO – 196 persons, 204 eyes. Patients of the main group showed a significant decrease in intraocular pressure after each stage of treatment. in the control group, intraocular pressure decreased after the first stage of treatment, but increased 6 months after surgery. In primary open-angle glaucoma associated with cataract, the most persistent hypotensive effect is observed when the first stage of cataract phacoemulsification is performed, and the second stage is antiglaucoma surgical intervention.

Keywords: glaucoma, cataract, cataract phacoemulsification, microinvasive nonpenetrating deep sclerectomy

Одной из мер по достижению индивидуальной нормы внутриглазного давления у больных глаукомой является хирургическое вмешательство. Однако, как быть, если у пациента сочетаются катаракта и открытоугольная глаукома? Какой последовательности в лечении следует придерживаться? Наиболее распространенной тактикой при сочетании катаракты и глаукомы принято, в первую очередь, выполнять снижение внутриглазного давления до значений индивидуальной нормы [1]. Стоит отметить, что при внутриглазном давлении не выше верхней границы нормы, указанной в национальном руководстве по глаукоме ($P_0 = 21$ мм рт. ст.),

хирургия катаракты технически возможна [2]. Кроме того, в литературе описан гипотензивный эффект факохирургии [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Еще одним аргументом в пользу возможной хирургии катаракты первым этапом может стать усиление степени рефрактерности глаукомы за счет усиления воспалительной реакции в зоне антиглаукомной операции при выполнении хирургии катаракты вторым этапом [11]. Таким образом, в ряде случаев при сочетании катаракты и глаукомы возможно выполнение первым этапом факохирургического вмешательства, а вторым этапом – антиглаукомного компонента.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ эффективности хирургического лечения пациентов с глаукомой, ассоциированной с катарактой при выполнении первым этапом факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ (ФЭК), а вторым этапом – микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии (МНГС).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы 269 случаев выполнения ФЭК и МНГС различными этапами в клинике Волгоградского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

В основную группу вошли пациенты, которым выполнялась ФЭК, с последующей МНГС – 64 человека (из них 29 мужчин и 36 женщин), 65 глаз. Группа разделена на подгруппы по признаку срока выполнения второго вмешательства. 1-я подгруппа – пациенты, которым МНГС выполнялась через 1 мес. после ФЭК (30 случаев); 2-я подгруппа – через 3 месяца после ФЭК (35 случаев).

В контрольную группу вошли пациенты, которым выполнялась МНГС с последующей ФЭК – 196 человек (из них 90 мужчин и 106 женщин), 204 глаза. Также выделены подгруппы пациентов, которым ФЭК+ИОЛ вторым этапом выполнена через 1 месяц – 1-я подгруппа (104 случая) и через 3 месяца – 2-я подгруппа (100 случаев).

Всем пациентам перед операциями выполнялось стандартное обследование: визометрия, кераторефрактометрия, статическая автоматизированная периметрия, пахиметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия и гониоскопия. Контроль показателей выполнялся до первого этапа хирургии, после первого этапа, после второго этапа и через 6 месяцев после хирургического лечения.

Полученные в результате проведенных клинико-функциональных исследований данные обрабатывались методом вариационной статистики с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 фирмы StatSoft, Inc. Для оценки достоверности различия между средними значениями ($M \pm \sigma$) рассчитывался доверительный коэффициент Стьюдента (t), при его величине от 2,0 и выше и показателе достоверности различия (p) менее 0,05 ($p < 0,05$) различие расценивалось как статистически значимое. Для изучения направления, формы и степени сопряженности между изучаемыми признаками проводили корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты до хирургического лечения находились на гипотензивной терапии. Из них в 1-й подгруппе основной группы на монотерапии (*Sol. Timololi* 0,5 %, или *Susp. Brinzolamidi* 1 %, или *Sol. Latanoprosti*

0,005 %) состояли 7 глаз, на комбинированной терапии двумя или тремя препаратами (*Sol. Timololi* 0,5 %, *Susp. Brinzolamidi* 1 %, *Sol. Brimonidini* 0,15–0,2 %, *Sol. Latanoprosti* 0,005 %) – 23 глаза; во второй подгруппе на монотерапии находилось 2 пациента (3 глаза), на комбинированной терапии – 32 пациента (32 глаза).

Исходные данные представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Исходные данные пациентов основной группы, 65 глаз, ($M \pm m$)

Показатели	ФЭК + ИОЛ (первый этап)		P
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	
P ₀ , мм рт. ст.	15,6 ± 3,4	15,8 ± 2,8	>0,05
ВГД, мм рт. ст.	21,6 ± 3,3	21,3 ± 3,2	>0,05
C, мм ³ /мм рт. ст. × × мин	0,08 ± 0,02	0,09 ± 0,01	>0,05
MD, dB	-17,6 ± 6,9	-17,9 ± 6,5	>0,05
PSD, dB	7,7 ± 1,9	7,6 ± 2,1	>0,05
МКОЗ	0,3 ± 0,3*	0,1 ± 0,2**	<0,05

Примечание: здесь и далее в табл. 2–6 различия между средними значениями, отмеченными значками * и **, статистически достоверны ($t > 2,0$; $p < 0,05$).

Таблица 2

Исходные данные пациентов контрольной группы, 204 глаза, ($M \pm m$)

Показатели	МНГС (первый этап)		P
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	
P ₀ , мм рт. ст.	17,1 ± 4,7	17,3 ± 4,2	>0,05
ВГД, мм рт. ст.	22,7 ± 4,5*	23,1 ± 3,5**	<0,05
C, мм ³ /мм рт. ст. × × мин	0,07 ± 0,01	0,070 ± 0,008	>0,05
MD, dB	-17,4 ± 5,7	-17,8 ± 6,4	>0,05
PSD, dB	7,9 ± 1,6	7,7 ± 2,0	>0,05
МКОЗ	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,2	>0,05

В контрольной группе в 1-й подгруппе на монотерапии (*Sol. Timololi* 0,5 %, или *Susp. Brinzolamidi* 1 %, или *Sol. Latanoprosti* 0,005 %) – 12 случаев, на комбинированной гипотензивной терапии двумя, тремя или четырьмя препаратами (*Sol. Timololi* 0,5 %, *Susp. Brinzolamidi* 1 %, *Sol. Brimonidini* 0,15–0,2 %, *Sol. Latanoprosti* 0,005 %) – 92 случая. Во 2-й подгруппе – 9 случаев на монотерапии и 91 случай на комбинированной терапии, соответственно.

Всем пациентам основной группы факоэмульсификация катаракты выполнялась по стандартной методике. В послеоперационном периоде проводилась стандартная терапия с применением инстилляционных форм нестероидных препаратов, синтетических кортикостероидов и антибиотиков.

В основной группе после этапа ФЭК в 12 случаях (18,5 %) отмечена послеоперационная реакция 1–2-й степени (С.Н. Федоров, Э.В. Егорова, 1992). К моменту выписки из стационара послеоперационная реакция была полностью купирована. Учитывая риски послеоперационной гипертензии и в рамках подготовки к следующему этапу хирургического лечения, гипотензивная терапия оставалась в прежнем объеме. В 6 случаях (20 %) первой подгруппы и в 5 случаях (14,3 %) второй подгруппы основной группы был зафиксирован подъем уровня внутриглазного давления, потребовавший усиления гипотензивной терапии. Таким образом, в послеоперационном периоде на монотерапии в первой подгруппе основной группы находились 1, а на комбинированной терапии 29 пациентов.

Антиглаукомная операция – микроинвазивная непроникающая склерэктомия (МНГС) – проводилась по стандартной методике в сроки от 1 до 3 месяцев после факоэмульсификации катаракты. После операции назначалась стандартная послеоперационная терапия, включавшая инстилляцию нестероидных, стероидных препаратов, антибиотикотерапию и слезозаменители. Гипотензивная терапия полностью отменялась после второго этапа антиглаукомной хирургии.

В контрольной группе исследования первым этапом выполнялась МНГС. Интраоперационных осложнений не зафиксировано. В послеоперационном периоде отмечено 2 клинически значимых случая отслойки сосудистой оболочки (ОСО) (0,98 %). Ни в одном случае хирургического лечения ОСО не потребовалось. Пациентам назначалась стандартная послеоперационная терапия, включавшая нестероидные препараты, синтетические кортикостероиды, антибиотики и слезозаменители в инстилляциях. Гипотензивная терапия была полностью отменена.

Следующий этап – факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы – так же, как и в основной группе, был выполнен в сроки от 1 до 3 месяцев. Хирургическое лечение выполнялось

по стандартной методике и не сопровождалось интраоперационными осложнениями. Послеоперационная реакция 1–2-й степени отмечена в 30 случаях (14,7 %). Послеоперационная гипертензия была отмечена в 2 случаях (1,9 %) в первой подгруппе и в 2 случаях (2 %) второй подгруппы контрольной группы исследования. Случаи потребовали кратковременного назначения гипотензивных инстилляционных препаратов. Остальным пациентам гипотензивная терапия не назначалась, была проведена стандартная послеоперационная терапия.

В первой подгруппе основной группы после выполнения факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ клинико-функциональные показатели распределились следующим образом. Острота зрения достоверно увеличилась, среднее значение тонометрического ВГД снизилось на 3,7 %, истинного внутриглазного давления (P_0) на – 7 % на фоне прежней гипотензивной терапии. После выполнения МНГС также наблюдалось достоверное улучшение показателей, стабильно сохранявшееся и по итогам наблюдения через 6 месяцев: среднее значение ВГД (P_0) снизилось на 34 % от исходных значений. Также отмечено значительное улучшение коэффициента легкости оттока внутриглазной жидкости.

Во 2-й подгруппе основной группы исследования, после ФЭК с имплантацией ИОЛ, среднее значение тонометрического внутриглазного давления снизилось на 8,5 %, P_0 на 15,8 %. После проведенной через 3 месяца МНГС отмечено дополнительное достоверное снижение ВГД. Эффект сохранялся весь период наблюдения и через 6 месяцев: снижение тонометрического ВГД составило 29,4 %, а P_0 – 36,1 % от исходных значений. Коэффициент легкости оттока внутриглазной жидкости достоверно увеличился с $(0,09 \pm 0,01)$ до $(0,27 \pm 0,02)$ мм³/мм.

Средние значения показателей за весь период исследования у пациентов основной группы представлены в табл. 3, 4.

Таблица 3

Послеоперационные показатели первой подгруппы основной группы, $M \pm m$

Показатели	ФЭК + ИОЛ + МНГС (через 1 месяц)				
	до ФЭК	после ФЭК	после МНГС	через 6 мес.	<i>p</i>
P_0 , мм рт. ст.	15,6 ± 3,4*	14,5 ± 2,8	8,3 ± 2,8	10,3 ± 2,9**	<0,05
ВГД, мм рт. ст.	21,6 ± 3,3*	20,8 ± 3,2	13,2 ± 3,0	15,5 ± 3,2**	<0,05
C, мм ³ /мм рт. ст.×мин	0,08 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,31 ± 0,02	0,28 ± 0,02	<0,05
MD, dB	-17,6 ± 6,9	-17,6 ± 7,0	-17,3 ± 6,5	-17,4 ± 6,5	<0,05
PSD, dB	7,7 ± 1,9	7,7 ± 2,3	7,6 ± 2,0	7,5 ± 2,2	<0,05
МКОЗ	0,3 ± 0,3*	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3**	<0,05

Средние значения исследуемых показателей у пациентов контрольной группы представлены в табл. 5, 6. У пациентов 1-й подгруппы контрольной группы после выполнения первым этапом МНГС среднее значение МКОЗ достоверно не изменилось, среднее значение ВГД снизилось на 34,4 %, P_0 – на 48 %. Еще через 1 месяц пациентам данной подгруппы выполнялась факоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ, после которой зафиксировано снижение тонометрического внутриглазного давления на 32,6 %, а для истинного внутриглазного давления – на 26,4 % по отношению к исходным данным. К концу периода наблюдения отмечено снижение ВГД на 28,2 % от исходных значений и P_0 – на 23,4 %. Достоверно улучшился коэффициент легкости оттока внутриглазной жидкости с $(0,07 \pm 0,01)$ до $(0,24 \pm 0,01)$ мм³/мм рт. ст.×мин.

Во 2-й подгруппе контрольной группы исследования после выполнения МНГС среднее значение ВГД снизилось на 37,3 %, а через 6 месяцев после выполнения ФЭК с ИОЛ – на 22,5 % от исходных значений. Среднее значение истинного внутриглазного давления к концу срока наблюдения уменьшилось в подгруппе на 22,5 %. Значение коэффициента легкости оттока внутриглазной жидкости достоверно увеличилось с $(0,07 \pm 0,008)$ до $(0,25 \pm 0,01)$ мм³/мм рт. ст.×мин.

Во всех случаях лечения после факоэмульсификации катаракты гипотензивный режим оставался прежним, после выполнения МНГС антиглаукомные препараты отменялись.

Таким образом, отмечено снижение внутриглазного давления в подгруппах основной группы на 34 и 36 %, а контрольной группы на 25 и 23 % соответственно по сравнению с исходными показателями.

Таблица 4

Послеоперационные показатели второй подгруппы основной группы, $M \pm m$

Показатели	ФЭК + ИОЛ + МНГС (через 3 месяца)				
	до ФЭК	после ФЭК	после МНГС	через 6 мес.	<i>p</i>
P_0 , мм рт. ст.	15,8 ± 2,8*	13,3 ± 3,4	8,8 ± 2,8	10,1 ± 2,9**	<0,05
ВГД, мм рт. ст.	21,3 ± 3,2*	19,5 ± 3,4	14,4 ± 2,7	15,0 ± 2,8**	<0,05
<i>C</i> , мм ³ /мм рт. ст.×мин	0,09 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,29 ± 0,01	0,27 ± 0,02	<0,05
MD, dB	-17,9 ± 6,5	-17,9 ± 6,6	-17,8 ± 6,4	-17,7 ± 6,5	<0,05
PSD, dB	7,6 ± 2,1	7,6 ± 2,3	7,4 ± 2,1	7,4 ± 2,2	<0,05
МКОЗ	0,1 ± 0,2*	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,3**	<0,05

Таблица 5

Послеоперационные показатели первой подгруппы контрольной группы, $M \pm m$

Показатели	МНГС + ФЭК + ИОЛ (через 1 месяц)				
	до МНГС	после МНГС	после ФЭК	через 6 мес.	<i>p</i>
P_0 , мм рт. ст.	17,1 ± 4,7*	8,9 ± 1,7*	12,6 ± 3,3	13,1 ± 3,8**	<0,05
ВГД, мм рт. ст.	22,7 ± 4,4*	14,9 ± 2,8*	15,3 ± 3,2	17,5 ± 3,3**	<0,05
<i>C</i> , мм ³ /мм рт. ст.×мин	0,07 ± 0,01	0,27 ± 0,01	0,26 ± 0,02	0,25 ± 0,01	<0,05
MD, dB	-17,4 ± 5,7	-17,3 ± 5,0	-17,3 ± 5,2	-17,2 ± 5,5	<0,05
PSD, dB	7,9 ± 1,6	7,9 ± 1,5	7,7 ± 1,5	7,8 ± 1,6	<0,05
МКОЗ	0,2 ± 0,1*	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2**	<0,05

Таблица 6

Послеоперационные показатели второй подгруппы контрольной группы, $M \pm m$

Показатели	МНГС + ФЭК + ИОЛ (через 3 месяца)				
	до МНГС	после МНГС	после ФЭК	через 6 мес.	<i>p</i>
P_0 , мм рт. ст.	17,3 ± 4,2*	8,7 ± 2,6	13,1 ± 3,7	13,4 ± 4,2**	<0,05
ВГД, мм рт. ст.	23,1 ± 3,5*	14,5 ± 2,6	16,8 ± 3,4	17,9 ± 3,8**	<0,05
<i>C</i> , мм ³ /мм рт. ст.×мин	0,070 ± 0,008*	0,26 ± 0,02	0,25 ± 0,01	0,25 ± 0,01**	<0,05
MD, dB	-17,8 ± 6,4	-17,8 ± 6,5	-17,8 ± 6,3	-17,8 ± 6,5	<0,05
PSD, dB	7,7 ± 2,0	7,5 ± 2,1	7,6 ± 2,1	7,6 ± 2,0	<0,05
МКОЗ	0,2 ± 0,2*	0,2 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2**	<0,05

Данные демонстрируют значительное снижение внутриглазного давления и улучшение коэффициента легкости оттока внутриглазной жидкости после выполнения МНГС в обеих группах исследования. Однако после выполнения ФЭК и на протяжении всего периода наблюдения внутриглазное давление повышено по сравнению со значениями после предыдущего этапа лечения, но достоверно ниже исходных значений. Кроме того, в контрольной группе достоверно повысились показатели истинного внутриглазного давления в обеих подгруппах. Наиболее стабильные показатели отмечены в группе пациентов, которым выполнена факоэмульсификация катаракты, а через 3 месяца – непроникающая хирургия глаукомы.

Возможно, такая динамика показателей связана с активными процессами рубцевания на фоне воспалительного процесса в послеоперационном периоде. Можно предположить, что активность воспаления находится в прямой корреляционной зависимости от размеров операционной травмы. Хирургическое лечение глаукомы предполагает достаточно большую площадь выделения и иссечения собственных тканей. В раннем послеоперационном периоде в силу вступают этапы классической репарации, включающей фазы острого воспаления, пролиферации и ремоделирования. Избыточное рубцевание может приводить к блокаде вновь созданных путей оттока [12, 13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным исследования, при первичной открытоугольной глаукоме, ассоциированной с катарактой, наиболее выраженный гипотензивный эффект наблюдался при выполнении первым этапом факоэмульсификации катаракты, а вторым этапом антиглаукомного хирургического вмешательства.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А. Хирургия катаракты: клинико-фармакологические подходы. М., 2015. 82 с.
2. Авдеева О.Н., Аветисов С.Э., Аклаева Н.А. и др. Офтальмология: Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2018. 904 с.
3. Виноградов А.Р., Джаши Б.Г., Моргацкая М.В. и др. Гипотензивный эффект факоэмульсификации катаракты у пациентов с открытоугольной глаукомой различных стадий. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020;3(34): 93–94. doi: 10.25276/2312-4911-2020-3-93-94.
4. Marble A.M., Roth B.P., Smit B.A. Cataract Surgery in High-Risk Glaucoma Patients. Do the risks outweigh the benefits? *Glaucoma Today*. 2015;May/June. URL: <https://crstoday.com/articles/2015-oct/cataract-surgery-in-high-risk-glaucoma-patients>.
5. Chen P.P. The effect of phacoemulsification on the ocular pressure in glaucoma patients: a report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1294–307.

6. Jimenez-Roman J. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *International Journal of Ophthalmology*. 2017;10(9):1374–1378.

7. Kung J.S., Choi D.Y., Cheema A.S., Singh K. Cataract surgery in the glaucoma patient. *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 2015;22/1:10–17.

8. Lee J.-H. Factors that influence intraocular pressure after cataract surgery in primary glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;6:705–710.

9. Slabaugh M.A., Bojikian K.D. The effect of phacoemulsification on intraocular pressure in medically controlled open-angle glaucoma patients. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;1:26–31.

10. Ting N.S., Li Yim J.F., Ng J.Y. Different strategies and cost effectiveness in the treatment of primary open angle glaucoma. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:523–530.

11. Сорокин Е.Л., Поступаева Н.В., Поступаев А.В. Факторы, осложняющие проведение факоэмульсификации возрастной катаракты у больных первичной открытоугольной глаукомой со стойкой нормализацией внутриглазного давления. *PMЖ. Клиническая офтальмология*. 2013;1:20–22.

12. Лебедев О.И. Концепция избыточного рубцевания тканей глаза после антиглаукоматозных операций. *Вестник офтальмологии*. 1993;109(1):36–39.

13. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Макарова А.С. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения. *Глаукома*. 2010;9(2):43–44.

14. Бессмертный А.М., Червяков А.Ю. Применение имплантатов в лечении рефрактерной глаукомы. *Глаукома*. 2001;1:44–47.

REFERENCES

1. Malyugin B.E., Shpak A.A., Morozova T.A. Cataract Surgery: Clinical and Pharmacological Approaches. Moscow, 2015. 82 с. (In Russ.)
2. Avdeeva O.N., Avetisov S.E., Akayeva N.A. et al. *Ophthalmology: National guide*. Moscow, 2018. 904 с. (In Russ.)
3. Vinogradov A.R., Jashi B.G., Morgatskaya M.V. et al. Hypotensive effect of cataract phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma of various stages. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii = Modern technologies in ophthalmology*. 2020;3(34):93–94. (In Russ.) doi: 10.25276/2312-4911-2020-3-93-94.
4. Marble A.M., Roth B.P., Smit B.A. Cataract Surgery in High-Risk Glaucoma Patients. Do the risks outweigh the benefits? *Glaucoma Today*. 2015;May/June. URL: <https://crstoday.com/articles/2015-oct/cataract-surgery-in-high-risk-glaucoma-patients>.
5. Chen P.P. The effect of phacoemulsification on the ocular pressure in glaucoma patients: a report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1294–307.
6. Jimenez-Roman J. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in patients with primary open angle

glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *International Journal of Ophthalmology*. 2017;10(9):1374–1378.

7. Kung J.S., Choi D.Y., Cheema A.S., Singh K. Cataract surgery in the glaucoma patient. *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 2015;22/1:10–17.

8. Lee J.-H. Factors that influence intraocular pressure after cataract surgery in primary glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;6:705–710.

9. Slabaugh M.A., Bojikian K.D. The effect of phacoemulsification on intraocular pressure in medically controlled open-angle glaucoma patients. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;1:26–31.

10. Ting N.S., Li Yim J.F., Ng J.Y. Different strategies and cost effectiveness in the treatment of primary open angle glaucoma. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:523–530.

11. Sorokin Ye.L., Postupuyeva N.V., Postupuyev A.V. Factors complicating phacoemulsification of age-related cataract in patients with primary open-angle glaucoma with persistent normalization of intraocular pressure. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya = RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2013;13:1:20–22. (In Russ.).

12. Lebedev O.I. The concept of excessive scarring of eye tissues after antiglaucomatous operations. *Vestnik Oftalmologii*. 1993;109(1):36–39. (In Russ.).

13. Shmyreva V.F., Petrov S.Y., Makarova A.S. Causes of decrease in distant hypotensive effectiveness of antiglaucomatous operations and possibilities of its increase. *National Journal glaucoma*. 2010;9(2):43–44. (In Russ.).

14. Bessmertny A.M., Chervyakov A.Yu. Application of implants in treatment of refractory glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2001;1:44–47. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Б.Г. Джаши – кандидат медицинских наук, заведующий отделением по лечению глаукомы, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; bental@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5763-888X>

С.В. Балалин – доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; s.v.balalin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5250-3692>

Статья поступила в редакцию 25.04.2023; одобрена после рецензирования 28.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

B.G. Jashi – Candidate of Medical Sciences, Head of the Glaucoma Department, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; bental@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5763-888X>,

S.V. Balalin – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Ophthalmology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; s.v.balalin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5250-3692>

The article was submitted 25.04.2023; approved after reviewing 28.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Влияние энергетических параметров фемтосекундного лазера на формирование непрозрачного пузырькового слоя при лентикулярной коррекции миопии

Эрнест Витальевич Бойко¹, Алексей Валерьевич Титов², Дилара Равилевна Мирсаитова³✉

^{1,2,3} Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Россия

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Проведено обследование и лечение 193 пациентов с миопией разной степени. Выявлены ведущие факторы возникновения непрозрачного пузырькового слоя (НПС) при коррекции миопии по технологии SMILE: энергия, сферический компонент и центральная толщина роговицы. Разработана формула для вычисления вероятности возникновения НПС, позволяющая снизить и предсказать частоту возникновения данного интраоперационного феномена.

Ключевые слова: лентикулярная коррекция зрения, SMILE, миопия, непрозрачный пузырьковый слой, энергия фемтосекундного лазера

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-56-61>

Influence of energy parameters of a femtosecond laser on the formation of an opaque bubble layer during lenticular correction of myopia

Ernest V. Boyko¹, Alexey V. Titov², Dilara R. Mirsaitova³✉

^{1,2,3} Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, St. Petersburg Branch, St. Petersburg, Russia

¹ I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract. 193 patients with myopia of varying degrees were examined and treated. The leading factors for the appearance of an opaque bubble layer (OBL) during myopia correction using the SMILE technology were identified: femtosecond laser energy, the spherical component and the central thickness of the cornea. A formula has been developed for calculating the probability of occurrence of OBL, which makes it possible to reduce and predict the incidence of this intraoperative complication.

Keywords: lenticular vision correction, SMILE, myopia, Opaque Bubble Layer (OBL), femtosecond laser energy

Лентикулярная хирургия коррекции миопической аномалии рефракции в настоящее время занимает одно из ведущих мест в лазерной коррекции зрения, так как имеет ряд преимуществ, которые хорошо известны и описаны [1, 2, 3, 4]. В то же время технология может сопровождаться развитием ряда интраоперационных феноменов, связанных с множеством параметров, которые необходимо учесть, в том числе и при настройке программы фемтосекундного лазера (ФСЛ). Неправильный подбор технических параметров может увеличивать риски развития интраоперационных осложнений, таких как образование непрозрачного пузырькового слоя (НПС) [5, 6, 7].

Непрозрачный пузырьковый слой – интраоперационное осложнение, возникающее на этапе работы ФСЛ и характеризующееся скоплением пузырьков газа

в интрароговичном пространстве с распространением в строму роговицы. Время сохранения НПС составляет от 30 с до 45 мин, встречается от 0,7 до 51,8 %, в то же время большинство исследователей отмечают возникновение НПС только в 5,8–12,6 % случаев [7, 8, 9]. Возникновение НПС вызывает ухудшение визуализации и трудности в выделении лентикулы из-за сохранения межклеточных мостиков, которые в свою очередь могут привести к формированию неравномерных поверхностей лентикулы и интрастромального ложа, что является причиной астигматизма и увеличения аберрации высшего порядка [9]. Согласно данным литературы, факторы риска развития НПС можно разделить на две группы: связанные с параметрами роговицы и связанные с энергетическими параметрами лазера [7, 8, 9, 10].

Данное клиническое исследование направлено на изучение и количественную оценку влияния различных энергетических параметров ФСЛ на риски развития НПС в лентикулярной коррекции миопии по технологии SMILE.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние различных энергетических параметров ФСЛ на риски развития непрозрачного пузырькового слоя в лентикулярной коррекции миопии по технологии SMILE.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В клиническом исследовании (нерандомизированное, ретро- и проспективное) приняло участие 193 пациента (288 глаз) в возрасте от 18 до 40 лет, которым проведена коррекция зрения по технологии SMILE с использованием ФСЛ Visumax (Carl Zeiss, Германия), 107 женщин и 86 мужчин. Пациенты были разделены на 3 основные группы в зависимости от уровня применяемой энергии ФСЛ: 130 нДж (индекс энергии 26), 140 нДж (индекс энергии 28) и 150 нДж (индекс энергии 30) с подразделением на слабую, среднюю и высокую степени миопии.

Критерии включения: планируемая лентикулярная лазерная коррекция стабилизированной миопии разной степени, в ряде случаев с миопическим астигматизмом (до -1,5 дптр); возраст от 18 до 40 лет; толщина роговицы не менее 500 мкм; максимально корригуемая острота зрения 1,0 и выше.

Критерии исключения из исследования: конъюнктивит, кератит, глаукома, катаракта, заболевания век, выраженный синдром сухого глаза, кератоконус и любая другая патология, являющаяся противопоказанием для проведения рефракционной операции. Всем пациентам до и после операции выполняли стандартное офтальмологическое обследование (авторефрактометрия, визометрия, пневмометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, кератотопография, пахиметрия).

Оценку НПС осуществляли интраоперационно и на основании видео- и фотоснимков, полученных во время операции. Классификация различных видов НПС, разработанная L. Lee и соавт., представлена на рис. 1 в зависимости от расположения от края роговичной лентикулы на этапе формирования задней плоскости роговичной лентикулы: 0,5 мм (а), 0,5–1,0 мм (б), 1–1,5 мм (в), более 1,5 мм (г) от края лентикулы вовнутрь. На передней плоскости роговичной лентикулы НПС классифицировался как центральный (а) или диффузный (б) (рис. 2).



Рис. 2. НПС на передней поверхности роговичной лентикулы

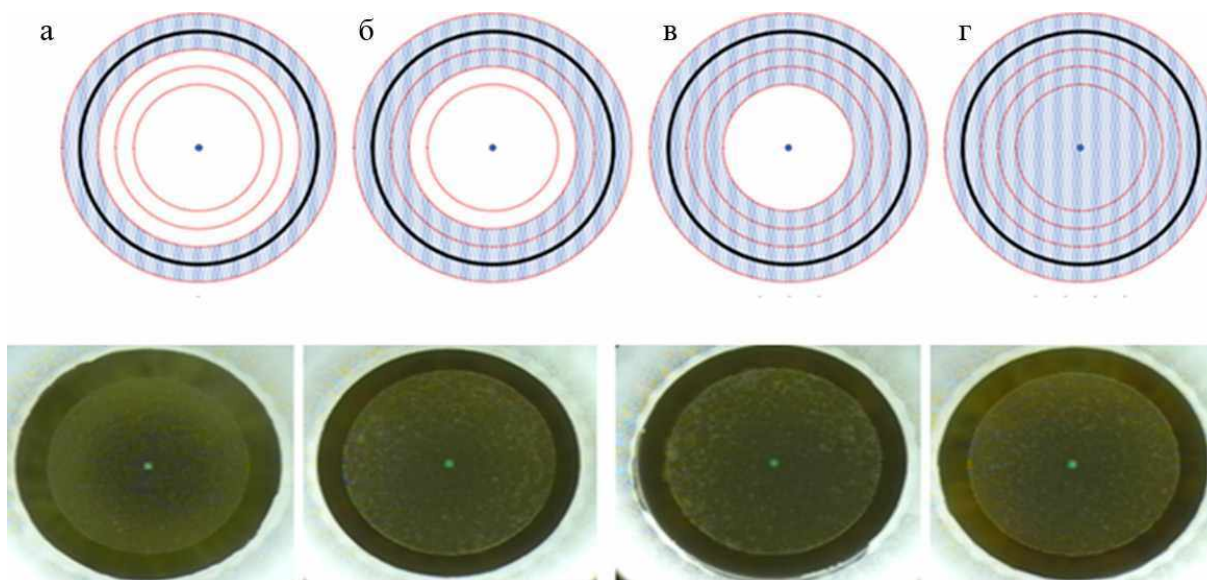


Рис. 1. Классификация различных видов НПС на задней поверхности роговичной лентикулы (описание в тексте)

Показатели, полученные в ходе клинического исследования, были внесены в базу данных Microsoft Excel. Статистическую обработку результатов выполня-

ли с помощью непараметрических и параметрических статистических критериев с применением программы Statistica 10.0, версия 10.0 (StatSoft, Inc., США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Дооперационные характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1.

На основе анализа клинико-функциональных данных установлено, что скорость восстановления НКОЗ в ранние сроки после операции (первые сутки) в группах со слабой и средней степенью миопии при использовании энергии в диапазоне 130 нДж выше, чем при применении более высоких показателей энергии ФСЛ. А в подгруппах с высокой степенью миопии более высокие показатели НКОЗ по-

лучены при применении энергии ФСЛ в диапазоне 140 нДж (табл. 2). В последующие сроки наблюдений показатели НКОЗ не имели статистически достоверных различий.

На основе анализа интраоперационных снимков проспективной части исследования (группы с энергией ФСЛ в диапазоне 130–140 нДж) НПС зарегистрирован в 48 случаях из 190 исследуемых глаз (25,3 %), в исследуемой группе с энергией ФСЛ в диапазоне 130 нДж зарегистрировано 5 случаев (2,63 %) возникновения НПС, в группе с уровнем энергии в диапазоне 140 нДж – 43 случая (22,63 %).

Таблица 1

Дооперационные характеристики исследуемых групп

Показатель, $M \pm s$ Me(Q25;Q75)	Степень	130 нДж	140 нДж	150 нДж	P
НКОЗ	1 (слабая)	0,15 ± 0,07 0,20(0,10;0,20)/29	0,15 ± 0,08 0,10(0,09;0,20)/29	0,12 ± 0,07 0,09(0,08;0,20)/32	0,07
	2 (средняя)	0,05 ± 0,00 0,05(0,05;0,05)/36	0,05 ± 0,00 0,05(0,05;0,05)/36	0,05 ± 0,00 0,05(0,05;0,05)/36	0,53
	3 (высокая)	0,04 ± 0,01 0,04(0,03;0,04)/30	0,03 ± 0,01 0,04(0,03;0,04)/30	0,04 ± 0,01 0,04(0,03;0,05)/30	0,236
SPh, D	1 (слабая)	-1,88 ± 0,55 -1,75(-2,25;-1,50)/29	-1,98 ± 0,63 -2,00(-2,25;-1,50)/29	-2,05 ± 0,66 -2,00(-2,63;-1,63)/32	0,56
	2 (средняя)	-4,17 ± 0,88 -4,25(-4,75;-3,50)/36	-4,26 ± 0,85 -4,25(-4,63;-3,63)/36	-4,31 ± 0,80 -4,25(-4,88;-3,75)/36	0,72
	3 (высокая)	-7,54 ± 1,10 -7,13(-8,00;-6,75)/30	-7,51 ± 1,08 -7,25(-8,00;-6,75)/30	-7,33 ± 1,04 -7,25(-8,00;-6,50)/30	0,72
Cyl, D	1 (слабая)	-0,31 ± 0,37 -0,50(-0,50;0,00)/29	-0,38 ± 0,31 -0,50(-0,50;0,00)/29	-0,36 ± 0,30 -0,50(-0,50;0,00)/32	0,81
	2 (средняя)	-0,51 ± 0,27 -0,50(-0,75;-0,50)/36	-0,37 ± 0,30 -0,38(-0,50;0,00)/36	-0,46 ± 0,36 -0,50(-0,75;-0,03)/36	0,14
	3 (высокая)	-0,40 ± 0,54 -0,38(-0,75;0,00)/30	-0,48 ± 0,47 -0,50(-0,75;0,00)/30	-0,54 ± 0,40 -0,63(-1,00;0,00)/30	0,43
МКОЗ	1 (слабая)	1,01 ± 0,04 1,00(1,00;1,00)/29	1,01 ± 0,04 1,00(1,00;1,00)/29	1,01 ± 0,05 1,00(1,00;1,00)/32	0,86
	2 (средняя)	1,01 ± 0,03 1,00(1,00;1,00)/36	1,01 ± 0,03 1,00(1,00;1,00)/36	1,00 ± 0,00 1,00(1,00;1,00)/36	0,60
	3 (высокая)	1,00 ± 0,00 1,00(1,00;1,00)/30	1,00 ± 0,00 1,00(1,00;1,00)/30	1,00 ± 0,00 1,00(1,00;1,00)/30	1,0

Таблица 2

Показатели НКОЗ после SMILE в первый день после операции

Показатель, $M \pm s$ Me (Q25;Q75)	Степень	Энергия 26 (130 нДж) n = 95	Энергия 28 (140 нДж) n = 95	Энергия 30 (150 нДж) n = 166	P
1-й день	1	0,94 ± 0,12 1,00(0,90;1,00)/29	0,89 ± 0,16 1,00(0,80;1,00)/29	0,84 ± 0,14 0,80(0,73;1,00)/32	P = 0,012 P26,28 = 0,99 P26,30 = 0,023 P28,30 = 0,283
	2	0,93 ± 0,09 0,95(0,90;1,00)/36	0,88 ± 0,14 0,93(0,80;1,00)/36	0,83 ± 0,12 0,80(0,70;1,00)/36	P = 0,068 P26,28 = 0,581 P26,30 = 0,007 P28,30 = 0,245
	3	0,85 ± 0,15 0,88(0,75;1,00)/30	0,88 ± 0,12 0,90(0,80;1,00)/30	0,76 ± 0,14 0,70(0,60;0,80)/30	P

Распределение НПС в зависимости от этапа возникновения (на задней или передней плоскостях) представлено в табл. 3.

Таблица 3

Распределение НПС в исследуемых группах

Вид	№ (%)
<i>Задняя поверхность роговичной линтикулы – 1-й этап</i>	
0,5 мм	1 (4,54)
0,5–1,0 мм	6 (27,27)
1,0–1,5 мм	13 (59,09)
более 1,5 мм	2 (9,1)
<i>Передняя поверхность роговичной линтикулы – 2-й этап</i>	
Центральный	20 (76,92)
Диффузный	6 (23,08)

Анализ влияния НПС на НКОЗ в раннем послеоперационном периоде показал наличие достоверных различий у пациентов с исходно слабой степенью миопии: в первый день после операции у пациентов с наличием НПС лишь 8 человек (44,4 %) достигли НКОЗ $\geq 1,00$, в группе без НПС – 30 (75,0 %). Группы по НПС значимо различались, в группе без НПС было значимо больше достигших НКОЗ $\geq 1,00$, чем в группе с данным интраоперационным феноменом ($p = 0,023$). Через 1 неделю и 1 месяц в группе с исходно слабой степенью миопии показатели НКОЗ значимо не различались ($p = 0,09$, $p = 0,15$). Пациенты с миопией средней и высокой степенью миопии имели тенденцию к более высоким показателям НКОЗ после операции при отсутствии НПС, однако статистически достоверных различий между группами выявлено не было.

Вероятность наступления НПС по методу бинарной логистической регрессии вычислялась по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^z),$$

где P – вероятность НПС у пациента, e – основание натурального логарифма, z – логит ($Z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n$, где b_0 – константа; b_1, b_2, b_n – коэффициент регрессии, X_1, X_2, X_n – значение независимых переменных / предикторы).

В качестве предикторов рассматривались следующие показатели: возраст, пол, сферический показатель рефракции, цилиндрический показатель рефракции, центральная толщина роговицы, средняя энергия ФСЛ.

Значимыми предикторами исследования оказались (по данным ROC-анализа): энергия ФСЛ, выраженная в индексах энергии, – 1 индекс, равный 5 нДж ($p < 0,0001$, $AUC = 0,765$), степень миопии ($p = 0,022$, $AUC = 0,389$), центральная толщина роговицы (ССТ, $p < 0,0001$, $AUC = 0,78$).

Таким образом, была получена формула для вычисления вероятности наступления НПС ($P_{\text{НПС}}$):

$$P_{\text{НПС}} = 1 / (1 + 2,72^{-(36,322 + 0,411 \times \text{сфера} + 0,061 \times \text{ССТ} + 4,255 \times \text{Энергия})})$$

Данная модель при стандартном пороге классификации $p = 0,5$ имеет точность – 90,5 %, чувствительность – 75,0 %, специфичность – 95,8 %, $AUC = 0,935$, $p < 0,0001$.

Клинический пример расчета вероятности наступления НПС

Пациент Б. в возрасте 27 лет поступил с диагнозом миопия слабой степени обоих глаз. Рекомендовано проведение лазерной коррекции по технологии SMILE.

Диагностические данные: Визометрия: OD 0,08 sph -2,5 D = 1,00.

Кератопахиметрия: ССТ – 535 мкм.

Индекс уровня энергии фемтосекундного лазера в диапазоне: 30 (150 нДж), 28 (140 нДж) и 26 (130 нДж). Было принято решение перед операцией по методу ReLEx SMILE провести оценку риска развития непрозрачного пузырькового слоя по заявляемому способу. Расчет был произведен по заявляемой формуле:

$$P_{\text{НПС}} = 1 / (1 + 2,72^{-(36,322 + 0,411 \times -2,5 + 0,061 \times 535 + 4,255 \times 30)}).$$

$P_{\text{НПС}} = 0,21$ (21 %) при индексе энергии ФСЛ в диапазоне 30 (150 нДж).

$P_{\text{НПС}} = 0,35$ (35 %) при индексе энергии ФСЛ в диапазоне 28 (140 нДж).

$P_{\text{НПС}} = 0,09$ (9 %) при индексе энергии ФСЛ в диапазоне 26 (130 нДж).

С учетом анализа полученных данных рекомендовано использование индекса энергии 26 (130 нДж) для снижения риска развития интраоперационных осложнений (НПС).

По данным исследований отечественных ученых С.В. Костенева и В.В. Черных, причины НПС кроются в технических регулировках лазера: высокая энергия ФСЛ характеризуется большим размером кавитационных пузырей и выраженной ударной волной. Возникновение НПС при низких энергиях импульса – нечастое явление, при котором образуются маленькие кавитационные пузырьки, что может увеличивать риски развития зон непрорезывания ткани [4].

L. Li и соавт. выявили путем множественного регрессионного анализа, что миопия слабой степени и низкая степень астигматизма являются независимыми факторами риска для формирования НПС, предлагали увеличивать толщину кэпа (САР), тем самым увеличивая глубину фемтодиссекции [9].

Результаты исследований Y. Wang и соавт. выявили два основных фактора риска НПС – величина остаточной толщины роговицы (ОТР) и толщина роговицы (каждый 1 мкм ОТР увеличивает риск формирования

НПС на 3 %). Courtin R. и соавт. высказывали мнение, что одним из факторов риска появления НПС являются «толстая» роговицы (более 550 мкм) и тонкая лентикла (при миопии слабой степени). Это объясняется авторами более плотным расположением коллагеновых волокон в передней трети роговичной стромы. Другим факторам риска данного осложнения следует отнести параметр энергии импульса лазера. Y. Wang и соавт. показали, что при высокой энергии (от 155 нДж до 160 нДж) частота возникновения НПС больше, чем при низкой [8].

Многие авторы отмечают, что возникновение НПС не влияет на планируемое послеоперационное состояние рефракции, однако выраженный НПС может приводить к перфорации эпэа, что снижает прогнозируемость операции [8, 9]. При этом известны различные способы устранения осложнений, связанных с непрозрачным пузырьковым слоем, а способов оценки вероятности развития непрозрачного пузырькового слоя достаточно мало.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведущими факторами возникновения непрозрачного пузырькового слоя при коррекции миопии по технологии SMILE являются энергия ФСЛ, сферический компонент и центральная толщина роговицы.

Разработана формула для вычисления вероятности возникновения НПС, которая позволит снизить и предсказать частоту возникновения данного интраоперационного феномена, а также достичь более быстрого восстановления остроты зрения, что подтверждается статистически значимыми различиями между показателями НКОЗ в группах с НПС и без НПС в 1-й день после операции. Высокие энергетические параметры ФСЛ увеличивают риски развития НПС, что приводит к замедлению восстановления остроты зрения в раннем послеоперационном периоде.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бойко Э.В., Мирсайтова Д.Р., Титов А.В., Масын Я.И. Возможности технологии SMILE в коррекции миопической аномалии рефракции. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30583>.
2. Клокова О.А., Подтынных Е.В., Гейденрих М.С., Пешкова В.Ю. Субъективная оценка объективных результатов ReLEx SMILE при коррекции сложного миопического астигматизма. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015;4:142–146.
3. Клокова О.А., Сахнов С.Н., Пискунов А.В. и др. Качественная оценка результатов операций ReLEx (технология SMILE) на основе контрастной чувствительности. *Современные технологии в офтальмологии*. 2014;3:149–152.
4. Костенев С.В., Черных В.В. Фемтосекундная лазерная хирургия: принципы и применение в офтальмологии. Новосибирск: Наука, 2012. 190 с.
5. Jung H.G., Kim J., Lim T.H. Possible risk factors and clinical effects of an opaque bubble layer created with femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2015;41:1393–1399.

6. Liu C.H., Sun C.C., Huikang M.D. et al. Opaque bubble layer: incidence, risk factors, and clinical relevance. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2014;40:435–440.

7. Son G., Lee J., Jang C. et al. Possible risk factors and clinical effects of opaque bubble layer in small incision lenticule extraction (SMILE). *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(1):24–29. doi: 10.3928/1081597X-20161006-06.

8. Ma J., Wang Y., Li L., Zhang J. Corneal thickness, residual stromal thickness, and its effect on opaque bubble layer in small-incision lenticule extraction. *International Ophthalmology*. 2018;5(38):2013–2020.

9. Li L., Schallhorn J.M., Ma J. Risk factors of opaque bubble layer in small incision lenticule extraction (SMILE). *Journal of Refractive Surgery*. 2017; 33(11):759–764. doi: 10.3928/1081597X-20170821-02.

10. Reinstein D.Z. Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) in 2015. *US Ophthalmic Review*. 2015;1(8):30–32.

REFERENCES

1. Bojko E.V., Mirsaitova D.R., Titov A.V., Masyan Ya.I. Possibilities of SMILE technology in the correction of myopic refractive error. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2021;2. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30583>.
2. Klokova O.A., Podtynnyh E.V., Gejdenrih M.S., Peshkova V.Yu. Subjective evaluation of objective results ReLEx SMILE for correction complex myopic astigmatism. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii = Modern technologies in ophthalmology*. 2015;4:142–146. (In Russ.).
3. Klokova O.A., Sahnov S.N., Piskunov A.V. et al. Quality evaluation of result ReLEx SMILE in terms of contrast sensitivity. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii = Modern technologies in ophthalmology*. 2014;3:149–152. (In Russ.).
4. Kostenev S.V., Chernyh V.V. Femtosecond laser surgery: principles and applications in ophthalmology. Novosibirsk; Nauka, 2012. 190 p. (In Russ.).
5. Jung H.G., Kim J., Lim T.H. Possible risk factors and clinical effects of an opaque bubble layer created with femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2015;41:1393–1399.
6. Liu C.H., Sun C.C., Huikang M.D. et al. Opaque bubble layer: incidence, risk factors, and clinical relevance. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2014;40:435–440.
7. Son G., Lee J., Jang C. et al. Possible risk factors and clinical effects of opaque bubble layer in small incision lenticule extraction (SMILE). *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(1):24–29. doi: 10.3928/1081597X-20161006-06.
8. Ma J., Wang Y., Li L., Zhang J. Corneal thickness, residual stromal thickness, and its effect on opaque bubble layer in small-incision lenticule extraction. *International Ophthalmology*. 2018;5(38):2013–2020.
9. Li L., Schallhorn J.M., Ma J. Risk factors of opaque bubble layer in small incision lenticule extraction (SMILE). *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(11):759–764. doi: 10.3928/1081597X-20170821-02.
10. Reinstein D.Z. Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) in 2015. *US Ophthalmic Review*. 2015;1(8):30–32.

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

Информация об авторах

Э.В. Бойко – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, член-корреспондент Военно-медицинской академии, директор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Россия; pochta@mntk.spb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

А.В. Титов – врач-офтальмолог высшей категории, член Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS), заведующий отделением рефракционной хирургии и патологии роговицы, руководитель глазного тканевого банка, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Россия; mr.titov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6847-4737>

Д.Р. Мирсаитова – врач-офтальмолог отделения рефракционной хирургии и патологии роговицы, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Россия; [✉ dilara_mirsaitova@rambler.ru](mailto:dilara_mirsaitova@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8825-312X>

Статья поступила в редакцию 25.04.2023; одобрена после рецензирования 15.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

E.V. Boyko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Corresponding Member of the Military Medical Academy, Director, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, St. Petersburg Branch, St. Petersburg, Russia; pochta@mntk.spb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

A.V. Titov – ophthalmologist of the highest category, member of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS), Head of the Department of Refractive Surgery and Corneal Pathology, Head of the Ocular Tissue Bank, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, St. Petersburg Branch, St. Petersburg, Russia; mr.titov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6847-4737>

D.R. Mirsaitova – ophthalmologist Department of refractive surgery and corneal pathology, eye microsurgery named after academician S. N. Fedorov, St. Petersburg branch, St. Petersburg, Russia; [✉ dilara_mirsaitova@rambler.ru](mailto:dilara_mirsaitova@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8825-312X>

The article was submitted 25.04.2023; approved after reviewing 15.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Интраоперационная профилактика посткератопластической амметропии методом имплантации полимерного кольца в эксперименте

С.Б. Измайлова¹✉, В.А. Сучкова¹, М.Р. Таевере¹, М.В. Зимина², Л.Л. Арутюнян¹

¹ Микрочirurgия глаза имени академика С.Н. Федорова, Москва, Россия

² Офтальмологическая клиника СПЕКТР, Москва, Россия

Аннотация. Эксперимент проводился на 6 кадаверных глазах, была проведена сквозная фемто-ассистированная кератопластика с имплантацией интрастромального кольца (ИСК) по предложенным авторами методам. При моделировании технологии были получены паттерны, идентичные заданным, при этом было отмечено полное просечение роговицы без образования тканевых мостиков и спаек. Разработанные новые паттерны реза фемтосекундного лазера обеспечили возможность имплантации ИСК в остаточную строму роговицы реципиента без необходимости его дополнительной фиксации.

Ключевые слова: интрастромальное кольцо, кератопластика, фемтосекундный лазер, кератоконус

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-62-66>

Intraoperative prevention of postoperative ametropies by intrastromal ring implantation

S.B. Izmailova¹✉, V.A. Suchkova¹, M.R. Taevere¹, M.V. Zimina², L.L. Arutyunyan¹

¹ Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia

² LLC SPECTR Ophthalmology Clinic, Moscow, Russia

Abstract. The experiment was carried out on 6 isolated donor (cadaver) eyes, penetrating keratoplasty was performed with intrastromal ring implantation according to the proposed method. When modeling the technology we proposed, we obtained patterns identical to those given, we observed a complete cut of the cornea without the formation of tissue bridges and adhesions. The developed new femtosecond laser cutting patterns made it possible to implant the intrastromal ring into the residual corneal stroma of the recipient without the need for additional fixation.

Keywords: intrastromal ring, keratoplasty, femtosecond laser, keratoconus

Главным критерием успешности выполненной кератопластики в настоящее время остается прозрачное приживление трансплантата, однако в настоящее время все большее значение приобретает достижение высоких клинико-функциональных результатов после операции, что напрямую зависит от степени аметропии оперированного глаза [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать способ проведения модифицированной сквозной фемто-ассистированной кератопластики в эксперименте.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами экспериментального исследования стали 6 изолированных донорских (кадаверных) глаз, не прошедший качественный отбор материала для проведения кератопластики. Кадаверные глаза были предоставлены Глазным тканевым банком федерального государственного автономного учреж-

дения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрочirurgия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, имеющим лицензию на осуществление медицинской деятельности по изъятию и хранению органов и (или) тканей человека для трансплантации; транспортировку органов и (или) тканей человека для трансплантации. Каждый экспериментальный глаз с целью фиксации помещали в специальную подставку-держатель (Экспериментально-техническое производство «Микрочirurgия глаза», Россия, Москва), которая путем вращения винта-фиксатора регулирует степень давления на глазное яблоко, и тем самым создается стабильное внутриглазное давление [2]. Как известно из литературы, значение внутриглазного давления влияет на полученный размер (диаметр) сформированного ложа роговицы реципиента, а также размер диска донорского трансплантата [3].

В связи с этим для более точного формирования роговичных срезов параметр внутриглазного давления в каждом случае контролировался с помощью аппланационной тонометрии по Маклакову грузами в 10 грамм и составил $(17,0 \pm 3,0)$ мм рт. ст. (рис. 1).

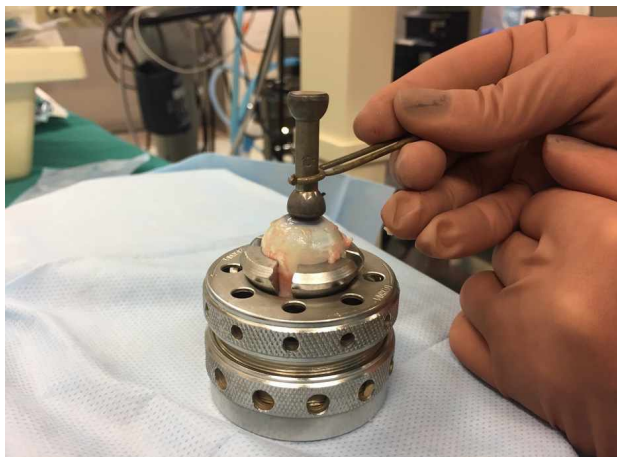


Рис. 1. Проведение аппланационной тонометрии по Маклакову на кадаверном глазу, установленном в подставке-держателе

После фиксации кадаверного глаза выполняли скарификацию эпителия. С помощью фемтосекундного лазера (ФСЛ) выполняли подготовку ложа роговицы реципиента путем формирования профильного роговичного реза с паттерном «шляпка гриба» (рис. 2). Диаметр верхнего реза на 1 мм больше диаметра нижнего реза.

ИСК укладывается на образованную ступеньку [4]. Данный метод мы назвали техника 1.

Для более безопасного расположения кольца, без тенденции к смещению, мы разработали технику 2. Согласно которой, ФСЛ выполняет подготовку ложа роговицы реципиента путем формирования профильного роговичного реза с паттерном «шляпка гриба» и образованием в остаточной строме бокового ламеллярного кольцевидного тоннеля (интраламеллярный рез), концентричного лимбу (рис. 3).

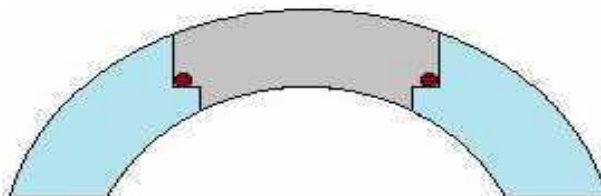


Рис. 2. Схематичное изображение сформированного ложа роговицы реципиента

Образованный с помощью ФСЛ ламеллярный тоннель служил «карманом» для замкнутого ИСК, которое имплантировалось интраоперационно перед фиксацией диска донорской роговицы к ложу роговицы реципиента (рис. 4) [4].

Подготовка донорского роговичного трансплантата проходила также с использованием ФСЛ, при этом паттерн имеет конгруэнтную форму «шляпки гриба» с размерами, соответствующими подготовленному ложу роговицы реципиента.

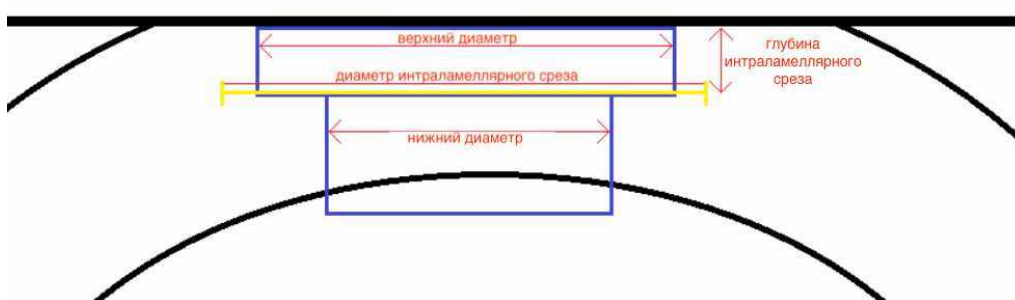


Рис. 3. Схематичное расположение формируемых роговичных срезов на фемтосекундном лазере по предлагаемой модифицированной технологии сквозной кератопластики

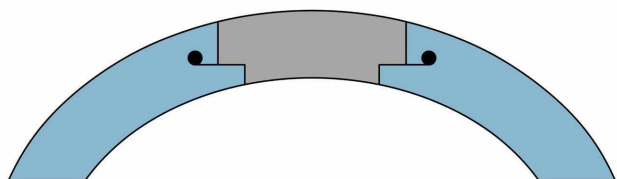


Рис. 4. Схематичное изображение сформированного ложа роговицы реципиента. Расположение имплантируемого интрастромального кольца указано на рисунке стрелкой

На основании размера роговицы реципиента подбирается ИСК определенного диаметра. Настройки ФСЛ варьируют в зависимости от диаметра ИСК.

Для избегания чрезмерного давления ИСК на роговичную ткань в сформированном кольцевом интрастромальном тоннеле его диаметр задается больше диаметра ИСК на 0,4 мм. Благодаря наличию этого тоннеля интрастромальное кольцо помещали на точно заданную глубину. Оно остается отдалено

от интерфейса донор – реципиент, тем самым минимизируется его влияние на формирование полноценного рубца роговицы, его плотность и стабильность в послеоперационном периоде. Пример параметров образования роговичных резов на фемтосекундном лазере представлены в таблице.

Параметры роговичных резов, используемых при экспериментальном моделировании на кадаверных глазах

Параметр	Значение
Верхний (внешний) диаметр, мм	7,5
Нижний (внутренний) диаметр, мм	6,5
Диаметр замкнутого интрастромального кольцевого тоннеля, мм	8,9
Глубина замкнутого интрастромального кольцевого тоннеля (глубина «ступеньки»), мкм	450
Диаметр замкнутого интрастромального кольца, мм	8,5

Примечание. Под глубиной «ступеньки» понимается глубина расположения перехода от верхнего (внешнего) диаметра к нижнему (внутреннему).

Образованные фемтосекундным лазером резы вскрывали механическим путем с помощью хирургического шпателя, имплантировали замкнутое интрастромальное кольцо с внешним диаметром 8,5 мм, в качестве «донорского материала» использовался выделенный роговичный диск этого же кадаверного глаза. Роговичный диск фиксировали к ложу роговицы с помощью обвивного роговичного шва (нейлон 10-0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведения модифицированной технологии сквозной фемто-кератопластики с имплантацией ИСК в эксперименте проводили с помощью оптической когерентной томографии переднего отрезка глазного яблока Visante OCT (Carl Zeiss Meditec, Германия). В ходе исследования оценивали положение ИСК (рис. 5), равномерность его залегания по глубине во всех сегментах.

Равномерность залегания ИСК оценивали путем определения глубины расположения его верхнего края в строме кадаверного глаза в 8 равномерно удаленных друг от друга точках по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) (рис. 6), в среднем этот параметр составил $(445,6 \pm 14,9)$ мкм.

С целью оценки возможного деструктивного влияния лазерного воздействия на окружающую ткань при используемых настройках ФСЛ провели гистологическое исследование краев роговичных резов [3]. Для выполнения исследования опытный материал фиксировали в растворе нейтрального формалина, далее промывали проточной водой, обезживали в спиртах восходящей концентрации, после чего снова заливали формалином. Выполняли гистологические срезы, окрашенные гематоксилин-эозином, полученные препараты изучали под световым микроскопом фирмы Leica DM LB2 (Leica, Германия) при 50, 100, 200, 400-кратном увеличении с последующим фотографированием (рис. 7). На полученных образцах определялся максимально ровный отвесной край роговичного реза, окружающая ткань была без признаков повреждения, сформированный ламеллярный тоннель имел четкую форму без разволокнения стромы (рис. 7 а, б).

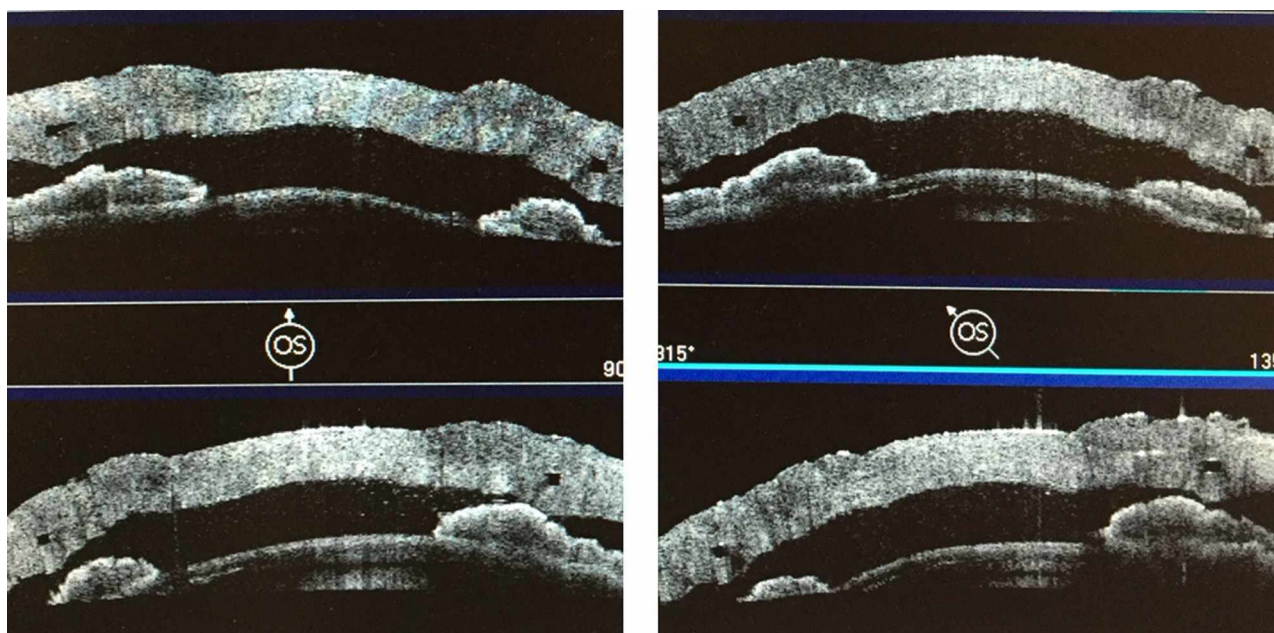


Рис. 5. Положение интрастромального кольца в 4 меридианах в строме роговицы кадаверного глаза по данным оптической когерентной томографии

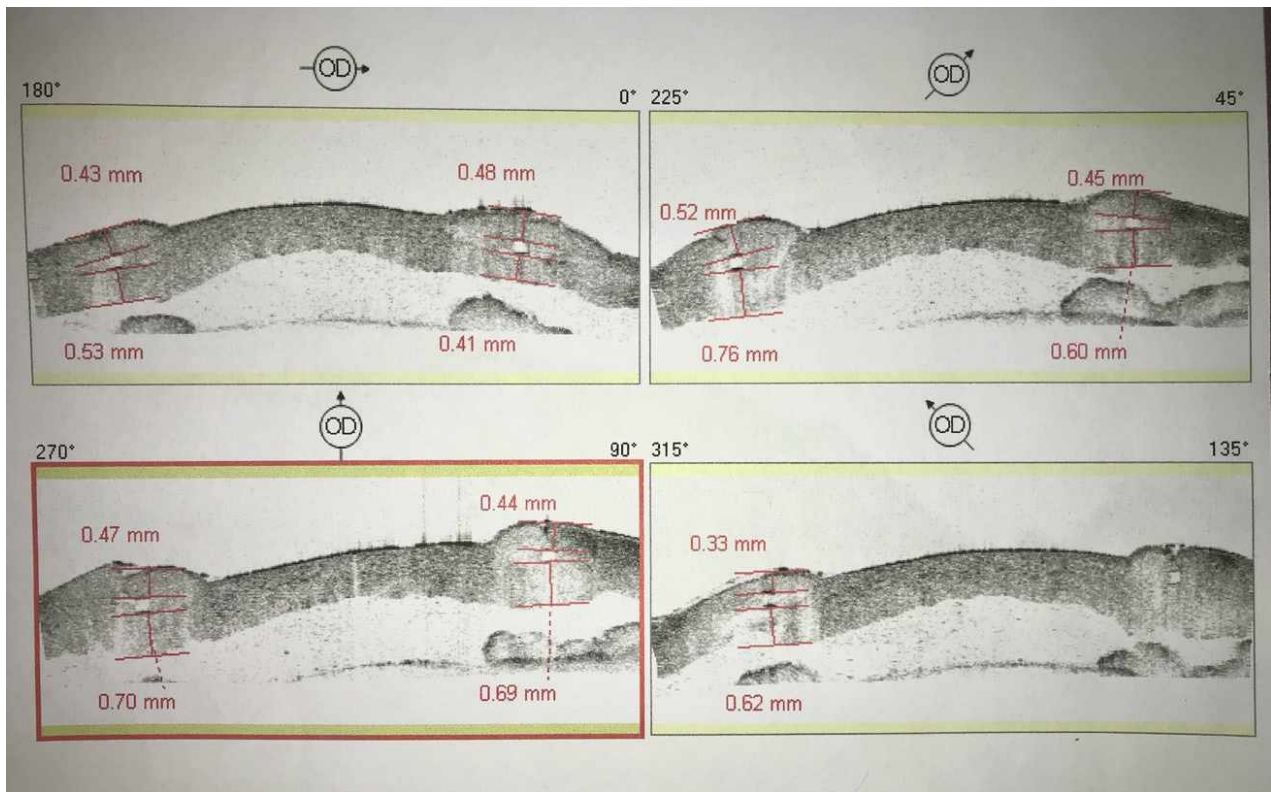


Рис. 6. Измерение глубины залегания ИСК по данным ОКТ

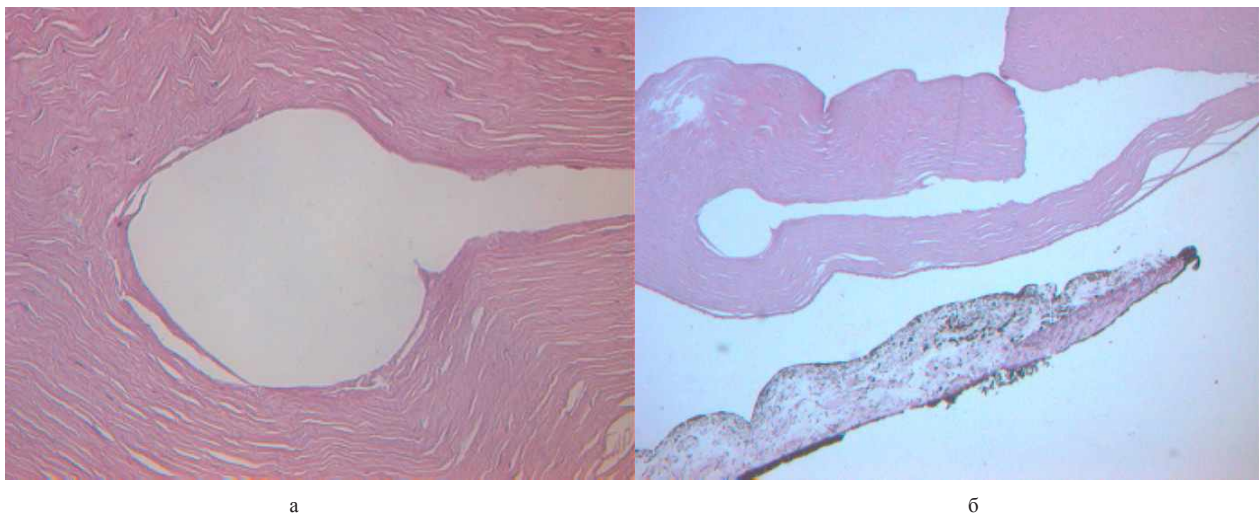


Рис. 7. Гистологический препарат дезэпителизированной донорской роговицы после моделирования фемто-кератопластики с боковым ламеллярным туннелем, выполненным фемтосекундным лазером с периферическим расширением вследствие установки интрастромального кольца, эндотелий условно сохраненный (окраска гематоксилин-эозин, увеличение А – $\times 50$, Б – $\times 200$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное моделирование на кадаверных глазах позволило разработать технику предлагаемой модифицированной сквозной фемто-кератопластики с имплантацией ИСК и алгоритм хирургического вмешательства [5]. По данным ОКТ переднего отрезка глазного яблока, интрастромальное кольцо располагалось равномерно во всех сегментах, без признаков его

смещения. Использование параметров работы ФСЛ, разработанных совместно с производителем ФСЛ для проведения кератопластики, позволили выполнить качественное отделение роговичного диска без применения механического усилия во всех случаях.

Гистологическое исследование образцов показало отсутствие деструктивного воздействия применяемых параметров ФСЛ на окружающую ткань.

Полученные результаты позволили сделать заключение о возможности применения данной методики в клинической практике для лечения пациентов с кератоконусом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Измайлова С.Б., Зими́на М.В., Завьялов А.С. и др. Интраоперационная профилактика посткератопластического астигматизма на отечественной установке «Фемто Визум» в эксперименте *ex vivo*. *Практическая медицина*. 2018;16(4):22–26.
2. Измайлова С.Б., Новиков С.В., Зими́на М.В., Чуприн В.В. Способ проведения кератопластики с одномоментной имплантацией интрастромального кольца для профилактики послеоперационного астигматизма. Патент РФ № 2018104821. 2018.
3. Измайлова С.Б., Малюгин Б.Э., Новиков С.В., Зими́на М.В. Способ проведения кератопластики с одномоментной имплантацией интрастромального кольца. Патент РФ 2646588. 2017.
4. Maurice D.M. The biology of wound healing in the corneal stroma. Castroviejo lecture. *Cornea*. 1987;6(3):162–168. doi: 10.1097/00003226-198706030-00002.
5. Liu J., Roberts C.J. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative

analysis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005;31(1): 146–155. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.09.031.

REFERENCES

1. Izmailova S.B., Zimina M.V., Zavyalov A.S. et al. Intraoperative prevention of postkeratoplastic astigmatism at the domestic Femto Visum installation in an *ex vivo* experiment. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2018;16(4):22–26. (In Russ.).
2. Izmailova S.B., Novikov S.V., Zimina M.V., Chuprin V.V. Method of keratoplasty with simultaneous implantation of the intrastromal ring for the prevention of postoperative astigmatism. Patent of the Russian Federation No. 2018104821. 2018. (In Russ.).
3. Izmailova S.B., Malyugin B.E., Novikov S.V., Zimina M.V. Method of keratoplasty with simultaneous intrastromal ring implantation. Patent of the Russian Federation No. 2646588. 2017. (In Russ.).
4. Maurice D.M. The biology of wound healing in the corneal stroma. Castroviejo lecture. *Cornea*. 1987;6(3):162–168. doi: 10.1097/00003226-198706030-00002.
5. Liu J., Roberts C.J. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005;31(1): 146–155. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.09.031.

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

Информация об авторах

Светлана Борисовна Измайлова – доктор медицинских наук, заведующая отделом трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; iana-doc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3516-1774>

Валерия Алексеевна Сучкова – врач-ординатор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; 9324val@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-7177-9445>

Мариам Рамазановна Таевере – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; taeveremr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1013-6924>

Марина Владимировна Зими́на – врач-офтальмолог, ООО «Офтальмологическая клиника СПЕКТР», Москва, Россия; marina_zimina@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8214-4336>

Лана Лоренцевна Арутюнян – врач-ординатор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; Lana.arutyu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7198-8042>

Статья поступила в редакцию 25.04.2023; одобрена после рецензирования 28.08.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Svetlana B. Izmailova – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Transplantation and Opto-reconstructive surgery of the anterior segment of the eyeball, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia; iana-doc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3516-1774>

Valeria A. Suchkova – resident doctor, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia; 9324val@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-7177-9445>

Mariam R. Taevere – Candidate of Medical Sciences, ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia; taeveremr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1013-6924>

Marina V. Zimina – ophthalmologist, LLC "Of-talmological clinic SPECTRUM", Moscow, Russia; marina_zimina@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8214-4336>

Lana L. Harutyunyan – Resident physician, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia; Lana.arutyu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7198-8042>

The article was submitted 25.04.2023; approved after reviewing 28.08.2023; accepted for publication 14.08.2023.

**Особенности диагностики и лечения пациентов
с односторонней ретенцией второго премоляра****В.В. Шкарин¹, Д.С. Дмитриенко¹✉, И.В. Фомин², Т.Д. Дмитриенко¹**¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Аннотация. Лечение пациентов с ретенцией зубов является актуальной задачей ортодонтии. **Цель работы.** Определить особенности этиологии, диагностики и лечения пациентов с односторонней ретенцией второго премоляра, обусловленной преждевременным удалением молочных моляров. **Материал и методы.** Проведено обследование и лечение 19 пациентов в возрасте 14–19 лет с односторонней ретенцией вторых премоляров после получения информированного согласия, одобренного этическим комитетом. Проводились общепринятые в стоматологии методы клинического обследования с анализом анамнестических, рентгенологических, биометрических данных. Биометрию гипсовых моделей при асимметричной форме дуги проводили на масштабированных (1 : 1) фотографиях с нанесением на них основных ориентиров. **Результаты.** Односторонняя ретенция второго премоляра, обусловленная преждевременным удалением второго молочного моляра, как правило, способствует формированию асимметричных зубных дуг с отклонением их основных параметров от индивидуальной нормы. Изменение диагональных размеров обусловлено смещением клыков и первых моляров в сторону дефекта. При этом на стороне ретинированного зуба отмечается нарушение смыкания пар зубов антагонистов и смещение линии эстетического центра в среднем на (2,38 ± 0,61) мм. Этапы лечения включают, во-первых, создание условий для прорезывания ретинированного зуба с последующим восстановлением окклюзионного равновесия. **Заключение.** Таким образом, результаты исследования дают нам основание выбора методов диагностики и лечения асимметричных форм зубных дуг, обусловленных ретенцией вторых премоляров, что может быть использовано в клинической ортодонтии.

Ключевые слова: дефекты зубных дуг, асимметрия зубных дуг, ретинированные зубы, эджуайс-техника

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-67-72>**Features of diagnosis and treatment of patients
with unilateral retention of the second premolar****V.V. Shkarin¹, D.S. Dmitrienko¹✉, I.V. Fomin², T.D. Dmitrienko¹**¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Treatment of patients with dental retention is an urgent task of orthodontics. **Aim:** Determine the features of the etiology, diagnosis and treatment of patients with unilateral retention of the second premolar due to premature removal of milk molars. **Material and methods:** 19 patients aged 14 to 19 years were examined and treated with unilateral retention of the second premolars after obtaining informed consent approved by the Ethics Committee. Methods of clinical examination generally accepted in dentistry with the analysis of anamnestic, radiological, biometric data were carried out. Biometrics of plaster models with asymmetrical arc shape was carried out on scaled (1:1) photographs with the application of the main landmarks on them. **Results:** Unilateral retention of the second premolar, due to premature removal of the second milk molar, as a rule, contributes to the formation of asymmetric dental arches with a deviation of their main parameters from the individual norm. The change in diagonal dimensions is due to the displacement of the canines and the first molars towards the defect. At the same time, on the side of the impacted tooth, there is a violation of the closure of pairs of antagonist teeth and a shift in the line of the aesthetic center by an average of (2.38 ± 0.61) mm. The stages of treatment include, firstly, the creation of conditions for the eruption of the impacted tooth with the subsequent restoration of occlusive balance. **Conclusion:** Thus, the results of the study give us the basis for choosing methods for the diagnosis and treatment of asymmetric forms of dental arches caused by the retention of second premolars, which can be used in clinical orthodontics.

Keywords: defects of Dental arches, asymmetry of dental arches, retinal teeth, Edgeways Technique

Лечение пациентов с ретенцией (полуретенцией) или задержкой прорезывания зубов, является актуальной задачей ортодонтии [1]. При этом специалисты отмечают, что этиология ретенции зубов многообразна. Среди основных этиологических факторов выделяют

аномальное положение ретинированных зубов в челюстных костях, нарушение их формы и размеров, дефицит места в зубной дуге, наличие сверхкомплектных зубов на пути прорезывания комплектного зуба и аномалии врожденного генеза (расщелины губы и нёба) [2].

Особое внимание в клинической ортодонтии уделяется преждевременному удалению молочных зубов и горизонтальным видам деформаций зубных арок в периоде молочного и сменного прикуса. Подобные клинические ситуации, как правило, способствуют смещению зубов, ограничивающих дефект, навстречу друг другу, с частичным или полным закрытием постэкстракционного пространства. С профилактической целью дефект зубного ряда замещают различными конструкциями аппаратов, сохраняющих место. При этом предлагают использовать как съёмные, так и несъёмные протетические конструкции, обеспечивающие сохранение места до прорезывания замещающего постоянного зуба [3].

Однако данный метод протетического лечения в клинике стоматологии детского возраста весьма ограничен. В связи с этим врачу-ортодонт приходится впоследствии проводить сложное и комплексное лечение, направленное на устранение деформаций в горизонтальном и вертикальном направлении [4, 5].

Перед ортодонтом нередко становится дилемма в выборе экстракционного или неэкстракционного метода лечения. В основе неэкстракционной терапии лежит анализ биометрической диагностики формы и размеров дентальных арок с определением возможностей их нормализации [6, 7]. При этом отмечено, что сложности биометрии асимметричных форм зубных арок обусловлены несовершенством методов исследования гипсовых моделей челюстей, которые до настоящего времени являются хрестоматийными.

Специалисты рекомендуют определять типологические особенности зубных дуг на основе расчета аркадных и дентальных показателей. Проводят графическую репродукцию прогнозируемых форм зубных дуг с определением положения центральной или межрезцово́й точки при ее отклонении от нормы. Обращают внимание на соответствие размеров лицевого отдела головы, в частности ее гнатической части, с параметрами зубных дуг, как при физиологическом прикусе, так и при различных аномалиях [8, 9].

Рентгенологическая диагностика и, особенно, конусно-лучевая компьютерная томография позволяют не только оценивать особенности ретинированных зубов, но и определять взаимозависимость размеров и положения элементов нижнечелюстного сочленения при различных вариантах трузионного положения резцов [10, 11, 12].

При наличии ретинированных зубов клиницисты отмечают отклонения в положении зубов относительно вертикальной оси, что нарушает физиологические нормы ротации антимеров относительно срединной сагитталы [13]. Лечение подобных клинических случаев требует строгого дозирования ортодонтической нагрузки, с учетом морфологии тканей пародонтального комплекса [14].

Анализ обзора литературных источников позволяет сделать заключение о необходимости разработки методов биометрической диагностики аномалий зубных дуг и определения этапов лечения асимметричных форм, обусловленных ретенцией вторых премоляров.

Все изложенное выше определяет целесообразность проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить особенности этиологии, диагностики и лечения пациентов с односторонней ретенцией второго премоляра, обусловленной преждевременным удалением молочных моляров.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование и лечение 19 пациентов в возрасте 14–19 лет с односторонней ретенцией вторых премоляров после получения информированного согласия, одобренного этическим комитетом. Проводились общепринятые в стоматологии методы клинического обследования с анализом анамнестических, рентгенологических, биометрических данных.

Планирование лечебных мероприятий проводилось после биометрической диагностики формы и параметров зубных дуг. С учетом вариабельности дентальных арок и различий в размерах верхней и нижней челюсти нами оценивались не абсолютные значения, а величина отклонения показателя от индивидуальной нормы, которую оценивали с учетом рекомендаций специалистов.

Длину зубной дуги, как рекомендовано Nance, определяли по сумме ширины коронковых частей зубов, составляющих дентальный ряд. При наличии ретинированного зуба с одной из сторон челюсти измеряли длину каждой стороны арки. На стороне расположения ретинированного зуба измеряли диаметры зубов и величину дефекта между проксимальными поверхностями обращенных друг к другу зубов. Длина полудуги антимерной стороны считалась показателем индивидуальной нормы.

Биометрию гипсовых моделей при асимметричной форме дуги проводили на масштабированных (1 : 1) фотографиях с нанесением на них основных ориентиров. Основной линией была трансверсаль постериальной части дуги, которая соединяла дистальные ориентиры вторых моляров. От середины постериальной трансверсали строили перпендикуляр в переднем направлении. Размер передне-задней диагонали, которая ограничивала центральную (в норме – межрезцовую) точку дуги с дистальным ориентиром второго моляра, рассчитывали как произведение суммарной ширины коронок 7 зубов к дентально-диагональному коэффициенту. Указанный коэффициент для верхней челюсти составлял 1,06, для нижней арки – 1,09. Полученную величину откладывали с двух сторон от дистального ориентира, до пересечения с условной срединной

сагиттальной линией в переднем отделе. Таким образом, получали прогнозируемое расположение центральной точки, которая соответствовала оптимальному положению медиальных контактных пунктов центральных резцов. Измеряли расстояние от конструируемой точки до фактической в разных направлениях.

Положение клыков и моляров оценивали по расположению ориентиров (рвущий бугор клыка и дистальный одонтомер вестибулярной поверхности моляра) относительно условной сагиттали. Измерения проводили по сагиттали, диагонали и трансверсали и сравнивали с расчетными показателями индивидуальной нормы (рис. 1).

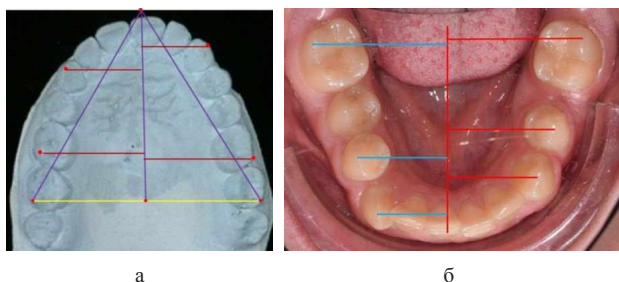


Рис. 1. Гипсовая модель со смещением резцового ориентира (а) и состояние полости рта с ретенцией второго премоляра (б)

Данные измерений были внесены в таблицы программного комплекса Excel персонального компьютера с расчетом статистических показателей и определения достоверности различий между исследуемыми параметрами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения анамнестических данных показали, что причиной односторонней ретенции вторых премоляров, как на верхней, так и нижней челюсти, было преждевременное удаление вторых молочных моляров на одной из сторон, которое отмечалось практически у всех обследованных, что способствовало ретенции второго премоляра (рис. 2).



Рис. 2. Ортопантомограмма у пациентки с ретенцией второго нижнего премоляра слева

В связи с указанным фактом отмечалось перемещение зубов, ограничивающих дефект навстречу друг

другу, что способствовало укорочению диагональных, передне-задних и трансверсальных размеров арки и изменению ротационных показателей зубов.

На стороне с ретинированным зубом отмечалось укорочение длины дуги в среднем по группе на $(5,24 \pm 1,29)$ мм. В связи с этим, как правило, отмечалось смещение центральной межрезцовой точки в сторону полудуги с ретинированным зубом по диагонали на $(2,38 \pm 0,61)$ мм, а по сагиттали, как правило, в язычную сторону – на $(1,34 \pm 0,57)$ мм. Отклонение диагональных размеров и смещение ключевых зубов относительно основных ориентиров, представлено в табл.

Отклонение основных параметров зубных дуг у пациентов с односторонней ретенцией второго премоляра от оптимальной нормы

Параметры	Смещение ориентира (в мм) на стороне:	
	ретенции зуба	противоположной
Клыковая диагональ	$6,27 \pm 1,13$	$1,24 \pm 0,93$
Молярная диагональ	$6,86 \pm 1,27$	$0,93 \pm 0,84$
Смещение клыка по сагиттали	$5,19 \pm 1,17$	$0,39 \pm 0,22$
Смещение клыка по трансверсали	$1,89 \pm 0,64$	$0,51 \pm 0,37$
Смещение второго моляра по сагиттали	$0,97 \pm 0,56$	$0,39 \pm 0,16$
Смещение второго моляра по трансверсали	$0,85 \pm 0,49$	$0,37 \pm 0,25$

Смещение вторых постоянных моляров, как правило, было в меньшей степени выражено, чем отклонение от нормы других показателей биометрической диагностики. Достоверных различий при оценке положения вторых моляров на стороне ретенции и противоположной ей нами не отмечено ($p > 0,05$). Смещение центральной точки дуги и изменения диагональных размеров резцово-клыковой и резцово-молярной диагонали способствовало смещению линии эстетического центра и нарушению смыкания пар зубов-антагонистов, которое было более выражено на стороне ретинированного зуба (рис. 3).

Лечение пациентов, как правило, проводилось с использованием несъемной ортодонтической аппаратуры, в частности эджуайс-механикой.

На первом этапе проводилось раскрытие пространства в области ретинированного зуба и создания условий для его прорезывания. После этого устанавливались элементы аппарата на противоположной челюсти (рис. 4).

Последующие этапы ортодонтического лечения техникой эджуайс проводились с учетом общепринятого протокола и этапности смены металлических дуг, что способствовало нормализации окклюзионных взаимоотношений (рис. 5).



а б в
Рис. 3. Оклюзионные взаимоотношения справа (а), спереди (б) и слева (в) у пациента с односторонней ретенцией второго премоляра



а б
Рис. 4. Создано место для прорезывания премоляра (а), установлена аппаратура на верхнюю челюсть (б)



а б в
Рис. 5. Оклюзионные взаимоотношения справа (а), спереди (б) и слева (в) на завершающем этапе лечения

Обращали внимание на расположение центральной точки дуги и ее расположения относительно линии эстетического центра.

Лечение считалось законченным после полной нормализации основных параметров зубных дуг и завершения ретенционного периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, односторонняя ретенция второго премоляра, обусловленная преждевременным удалением второго молочного моляра, как правило, способствует формированию асимметричных зубных дуг с отклонением их основных параметров от индивидуальной нормы. Изменение диагональных размеров обусловлено смещением клыков и первых моляров в сторону дефекта. При этом на стороне ретенированного зуба отмечается нарушение смыкания пар зубов антагонистов и смещение линии эстетического центра

в среднем на $(2,38 \pm 0,61)$ мм. Этапы лечения включают, во-первых, создание условий для прорезывания ретенированного зуба с последующим восстановлением окклюзионного равновесия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ягупова В.Т., Дмитриенко Т.Д., Ягулов П.П. и др. Особенности диагностики и лечения аномалий положения полуретенированных зубов мудрости нижней челюсти. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(1):62–67. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-62-67.
2. Dmitrienko S.V., Porfiradis M.P., Domenyuk D.A., Budaychiev G.M-A. Dentoalveolar specifics in children with cleft palate during primary occlusion period. *Archiv EuroMedica*. 2018;8(1):33–34.
3. Дмитриенко С.В., Иванов Л.П., Миликевич В.Ю. Поражаемость молочных зубов кариесом и нуждаемость в профилактическом протезировании дошкольников

с функциональным расстройством желудка. *Стоматология*. 1999;78(3);37.

4. Lepilin A.V., Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A. et al. Dependence of stress strain hard tissues and periodont on horizontal deformation degree. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(1)173–174.

5. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Efficiency evaluation for integrated approach to choice of orthodontic and prosthetic treatments in patients with reduced gnathic region. *Archiv EuroMedica*. 2015;5(2);6–12.

6. Шкарин В.В., Дмитриенко Т.Д., Кочконян Т.С. и др. Анализ классических и современных методов биометрического исследования зубочелюстных дуг в периоде прикуса постоянных зубов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(1):9–16. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-9-16.

7. Шкарин В.В., Дмитриенко Т.Д., Кочконян Т.С. и др. Современные представления о форме и размерах зубочелюстных дуг человека. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;80(4):12–19. doi 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-12-19.

8. Fischev S.B., Puzdryova M.N., Dmitrienko S.V. et al. Morphological features of dentofacial area in peoples with dental arch issues combined with occlusion anomalies. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(1):162–163.

9. Domenyuk D.A., Vedeshina E G., Dmitrienko S.V. Correlation of dental arch major linear parameters and odontometric indices given physiological occlusion of permanent teeth in various face types. *Archiv EuroMedica*. 2016;6(2):18–22.

10. Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A., Tefova K. et al. Modern X-ray diagnostics potential in studying morphological features of the temporal bone mandibular fossa. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):118–127.

11. Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V., Domenyuk S.D., Kharatyunyan Yu. Structural arrangement of the temporomandibular joint in view of the constitutional anatomy. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):128–138.

12. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Дмитриенко Т.Д. и др. Анатомо-топографические особенности височно-нижнечелюстных суставов при различных типах нижнечелюстных дуг. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):363–367.

13. Shkarin V.V., Grinin V.M., Halfin R.A. et al. Specific features of grinder teeth rotation at physiological occlusion of various gnathic dental arches. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(2):168–173.

14. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В. и др. Изменение морфологического состояния тканей пародонтального комплекса в динамике ортодонтического перемещения зубов. *Пародонтология*. 2018;23(1):69–78. doi: 10.25636/PMP.1.2018.1.15.

REFERENCES

1. Yagupova V.T., Dmitrienko T.D., Yagupov P.P. et al. Features of diagnosis and treatment of anomalies in the position of semi-retired wisdom teeth of the lower jaw. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(1):62–67. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-62-67.

2. Dmitrienko S.V., Porfiriadis M.P., Domenyuk D.A., Budaychiev G.M-A. Dentoalveolar specifics in children with cleft palate during primary occlusion period. *Archiv EuroMedica*. 2018;8(1);33–34.

3. Dmitrienko S.V., Ivanov L.P., Milikevich V.Y. Incidence of milk teeth with caries and the need for preventive prosthetics for preschoolers with functional indigestion. *Stomatologiya*. 1999;78(3);37. (In Russ.)

4. Lepilin A.V., Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A. et al. Dependence of stress strain hard tissues and periodont on horizontal deformation degree. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(1)173–174.

5. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Efficiency evaluation for integrated approach to choice of orthodontic and prosthetic treatments in patients with reduced gnathic region. *Archiv EuroMedica*. 2015;5(2);6–12.

6. Shkarin V.V., Dmitrienko T.D., Kochkonyan T.S., et al. Analysis of classical and modern methods of biometric examination of dentition in the period of occlusion of permanent teeth. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(1):9–16. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-9-16.

7. Shkarin V.V., Dmitrienko T.D., Kochkonyan T.S., et al. Modern ideas about the shape and size of human dentition. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;80(4):12–19. (In Russ.) doi 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-12-19.

8. Fischev S.B., Puzdryova M.N., Dmitrienko S.V. et al. Morphological features of dentofacial area in peoples with dental arch issues combined with occlusion anomalies. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(1):162–163.

9. Domenyuk D.A., Vedeshina E G., Dmitrienko S.V. Correlation of dental arch major linear parameters and odontometric indices given physiological occlusion of permanent teeth in various face types. *Archiv EuroMedica*. 2016;6(2):18–22.

10. Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A., Tefova K. et al. Modern X-ray diagnostics potential in studying morphological features of the temporal bone mandibular fossa. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):118–127.

11. Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V., Domenyuk S.D., Kharatyunyan Yu. Structural arrangement of the temporomandibular joint in view of the constitutional anatomy. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):128–138.

12. Domenyuk D.A., Korobkeev A.A., Dmitrienko T.D. et al. Anatomical and topographic features of temporomandibular joints in various types of mandibular arches. *Medicinskij Vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of the North Caucasus*. 2019;14(2):363–367. (In Russ.)

13. Shkarin V.V., Grinin V.M., Halfin R.A. et al. Specific features of grinder teeth rotation at physiological occlusion of various gnathic dental arches. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(2):168–173.

14. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Dmitrienko S.V. et al. Changes of the morphological state of tissue of the parodontal complex in the dynamics of orthodontic transfer of teeth (experimental study). *Parodontologiya*. 2018;23(1):69–78. (In Russ.) doi: 10.25636/PMP.1.2018.1.15.

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

Информация об авторах

Владимир Вячеславович Шкарин – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ИНМФО, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vlshkarin@mail.ru, <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0001-7158-0282>

Дмитрий Сергеевич Дмитриенко – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии ИНМФО, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru, <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0002-9555-6612>

Игорь Викторович Фомин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия; fominiv67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5228-5816>

Татьяна Дмитриевна Дмитриенко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ИНМФО, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0935-5575>

Статья поступила в редакцию 12.04.2023; одобрена после рецензирования 17.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vladimir V. Shkarin – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Public Health and Public Health ICMPE, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vlshkarin@mail.ru, <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0001-7158-0282>

Dmitry S. Dmitrienko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics ICMPE, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru, <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0002-9555-6612>

Igor' V. Fomin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; fominiv67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5228-5816>

Tatiana D. Dmitrienko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics ICMPE, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0935-5575>

The article was submitted 12.04.2023; approved after reviewing 17.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Клинический анализ результатов устранения рецессий с использованием туннельной техники

Е.Н. Ярыгина, О.Ю. Афанасьева, А.Е. Кривенцев ✉, А.В. Сидорук

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В современной пластической хирургии мягких тканей полости рта существует большое разнообразие способов закрытия рецессий десневого края и увеличения зоны кератинизированной десны, но лишь немногие из них дают хорошо прогнозируемый и эффективный результат. Так, одной из популярных методик является туннельная техника с использованием деэпителизированного свободного десневого трансплантата. Распространенность данного метода обусловлена прежде всего его малоинвазивностью, что позволяет в ускоренные сроки получить регенерацию десневого края и снизить вероятность развития послеоперационных осложнений. Произведен анализ 20 клинических случаев закрытия рецессий десневого края зубов на верхней и нижней челюстях по классификации Miller I и II класса, подкласса А и Б и классификации Francesco Cairo – 1-го и 2-го типа с применением туннельной техники по Zuhr. Выявлена высокая эффективность данного способа закрытия рецессий, в том числе с точки зрения достижения оптимального долгосрочного прогноза и эстетического результата.

Ключевые слова: рецессии десневого края, туннельная техника, хирургический протокол, хирургия полости рта

ORIGINAL RESEARCHES

Short communications

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-73-75>

Clinical analysis of the results of recessions elimination using tunnel technology

E. N. Yarygina, O.Yu. Afanasyeva, A.E. Kriventsev ✉, A.V. Sidoruk

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. In modern plastic surgery of soft tissues of the oral cavity, there is a wide variety of ways to close recessions of the gingival margin and increase the keratinized gum zone, but only a few of them give a well-predicted and effective result. So, one of the most popular techniques is the tunneling technique using a de-epithelized free gingival graft. The prevalence of this method is primarily due to its minimally invasive nature, which allows for accelerated regeneration of the gingival margin and reduces the likelihood of postoperative complications. The analysis of 20 clinical cases of closure of recessions of the gingival margin of the teeth on the upper and lower jaws according to the Miller classification of class I and II, subclasses A and B and the Francesco Cairo classification – type 1 and type 2 with the use of tunnel technology according to Zuhr. The high efficiency of this method of closing recessions has been revealed, including in terms of achieving an optimal long-term forecast and aesthetic result.

Keywords: gingival edge recession, tunneling technique, surgical protocol, oral surgery

В настоящее время существует большое количество разнообразных методик и способов устранения рецессий десневого края, в том числе, к наиболее распространенным относится – туннельная техника, которая была предложена Отто Цуром в 2007 г. Популярность данного метода обусловлена прежде всего его малоинвазивностью, что позволяет в ускоренные сроки получить регенерацию десневого края и снизить вероятность развития послеоперационных осложнений. Суть туннельной техники сводится к формированию «конвертного» ложа в области приклепленных мягких тканей и последующему помещению в него деэпителизированного свободного десневого трансплантата [1, 2, 3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать основные особенности и отдаленные результаты устранения рецессий с использованием туннельной методики.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Произведен анализ 20 клинических случаев закрытия рецессий десневого края зубов на верхней и нижней челюстях по классификации Miller I и II класса, подкласса А и Б и классификации Francesco Cairo – 1-го и 2-го типа с применением туннельной техники по Zuhr (рис. 1). Операции проводились в период с 2019 по 2020 год. Средний возраст пациентов составил 31 год. Гендерное соотношение составило – 12 (60 %) женщин и 8 (40 %) мужчин, при этом на верхней челюсти произведено 13 (65 %) операций, а на нижней – 7 (35 %). Наличие гиперестезии в области зубов с рецессиями десневого края и эстетического дефекта – основные жалобы, которые предъявляли пациенты. Значение ширины зоны кератинизированной прикрепленной десны было вариабельно во всех клинических случаях и в среднем составляло 3 мм (норма – 4–9 мм). Уровень индивидуальной гигиены

у всех обследованных находился на высоком уровне (PI < 20 %). Послеоперационный период наблюдения составлял от 1 года до 3 лет. Оценка эффективности устранения рецессии производилась на контрольных осмотрах через 3 и 6 месяцев, 1, 2 и 3 года путем определения следующих параметров: глубина и ширина рецессий (определение расстояния от цементно-эмалевого соединения до наиболее апикальной границы обнаженной поверхности корня), ширина зоны кератинизированной прикрепленной десны (ЗКПД), наличие или отсутствие рецидива, текстура и цвет мягких тканей в области вмешательства (оценка с помощью визуального контроля).



Рис. 1. Рецессия в области фронтальной группы зубов верхней челюсти Miller 1, Cairo Rt 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты были проинформированы о хирургическом протоколе и непосредственно самом вмешательстве, результаты клинического обследования занесены в медицинскую карту, получено информированное добровольное согласие на проведение медицинского вмешательства. На первом этапе выполнялась рутинная традиционная пародонтальная терапия – осуществление профессиональной гигиены полости рта с использованием скейлинга и сглаживания оголенных участков корней зубов, даны рекомендации по соблюдению гигиены полости рта и по применению соответствующих средств и предметов гигиены. Через месяц пациентов приглашали для выполнения хирургического вмешательства.

Протокол устранения рецессии десневого края включал антисептическую подготовку операционного поля раствором антисептика, аппликационную, инфильтрационную анестезию, подготовку принимающего ложа (создание туннельного доступа), подготовку донорской зоны, дезэпителизацию свободного десневого трансплантата с неба (ДСДТ), позиционирование и фиксацию трансплантата, наложение оптимального количества направляющих и фиксирующих швов, послеоперационные рекомендации.

Вначале проводилась антисептическая обработка полости рта 0,05%-м раствором хлоргексидина биглюконата, аппликационная и инфильтрационная анестезия. Затем выполнялись разрезы в области десневой

борозды (сулькулярные) через каждую зону рецессии микрохирургическим лезвием с сохранением кончиков десневых сосочков (рис. 2), отслаивание полнослойных лоскутов с помощью микрохирургического распатора. Далее производился забор свободного десневого трансплантата с неба с последующей его внеротовой дезэпителизацией и наложением на зону забора параллельных и перекрестных горизонтальных обвивных швов (рис. 3). Позиционирование и фиксация трансплантата в принимающем ложе, ушивание раневой поверхности швами Аллена (рис. 4). Даны рекомендации по послеоперационному ведению: полоскания 0,05%-м раствором хлоргексидина биглюконата 2 раза в день в течение 2 недель, назначены противовоспалительные и обезболивающие лекарственные препараты (НПВС). Повторная явка через день. Швы снимались на 7–10-е сутки. Контрольные осмотры проводились через 3 и 6 месяцев, 1, 2 и 3 года соответственно, оценивалось состояние мягких тканей в области хирургического вмешательства и степень закрытия рецессий десневого края.

Во всех, без исключения, 20 клинических случаях было получено полное закрытие ранее выявленных рецессий [у 17 пациентов закрытие в пределах 3–4 мм (85 %), у 3 пациентов в пределах 2–3 мм (15 %)], причем данный результат был сохранен и в отдаленной перспективе – через 1, 2 и 3 года у всех пациентов отсутствовало рецидивирование рецессий, текстура и цвет мягких тканей не претерпели каких-либо изменений в сравнении с таковыми в области соседних зубов, где вмешательство не проводилось, ширина зоны кератинизированной прикрепленной десны в 14 случаях (70 %) увеличилась на 1,5 мм и в среднем составила 4,5 мм, в 6 случаях (30 %) увеличение произошло на 2,5 мм, а среднее значение ширины ЗКПД у данной группы пациентов – 5 мм (рис. 5).



Рис. 2. Внутрибороздковые разрезы микрохирургическим лезвием

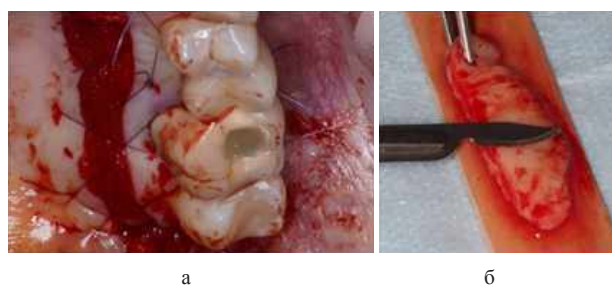


Рис. 3. Забор свободного десневого трансплантата с неба (а) и его дезэпителизация (б)



Рис. 4. Наложение швов Аллена



Рис. 5. Отдаленный результат устранения рецессий на верхней челюсти

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные научные и клинические данные позволяют считать туннельную технику с использованием ДСДТ наиболее эффективной методикой устранения рецессий, в том числе с точки зрения достижения оптимального долгосрочного прогноза и эстетического результата.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Цур О., Хюрцелер М. Пластическая и эстетическая хирургия в пародонтологии и имплантологии. М.: Азбука, 2014. 847 с.
2. Смирнова С.С. Оптимизация лечения рецессии десны (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2010. 111 с.
3. Февралёва А.Ю., Давидян А.Л. Устранение рецессии десны. Планирование, современные методы лечения, прогноз. М.: Поли Медиа Пресс, 2007. 152 с.

REFERENCES

1. Zur O., Hürzeler M. Plastic and aesthetic surgery in periodontology and implantology. Moscow; Azbuka Publ, 2014. 847 p. (In Russ.).
2. Smirnova S.S. Optimization of gingival recession treatment (experimental clinical study). Dissertation of the Candidate of Medical Sciences. Yekaterinburg, 2010. 111 p. (In Russ.).
3. Fefraleva A. Yu., Davidyan A.L. Elimination of the gum recession. Planning, current treatments, prognosis. Moscow; Poly Media Press, 2007. 152 p. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Елена Николаевна Ярыгина – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; elyarygina@yandex.ru

Ольга Юрьевна Афанасьева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; afanaseva-olga75@mail.ru

Анатолий Васильевич Сидорук – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sid.anatol65@yandex.ru

Андрей Евгеньевич Кривентцев – клинический ординатор кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kriventsev17@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 13.10.2022; одобрена после рецензирования 12.05.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Elena N. Yarygina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; elyarygina@yandex.ru

Olga Yu. Afanasyeva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dentistry of the NMFO Institute, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; afanaseva-olga75@mail.ru

Anatoly V. Sidoruk – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dentistry of the NMFO Institute, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sid.anatol65@yandex.ru

Andrey E. Kriventsev – Clinical Resident of the Department of Dentistry of the NMFO Institute, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kriventsev17@yandex.ru

The article was submitted 13.10.2022; approved after reviewing 12.05.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Иммунокорректирующая терапия у больных с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области

А.С. Сербин ✉, И.А. Максютин, Х.Х. Мухаев, А.Э. Мартынов, В.О. Чернов, А.С. Зленко

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Статья посвящена проблеме повышения эффективности комплексного лечения одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области у больных старших возрастных групп. Представлены результаты клинического, иммунологического обследования и лечения 86 больных пожилого и старческого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области. Выявлена вторичная депрессия общего и местного иммунитета. Показано, что включение иммуномодулятора полиоксидония в схему традиционного лечения данной патологии позволяет ускорить нормализацию показателей иммунного статуса, повысить эффективность лечения, сократить сроки пребывания пациентов в стационаре.

Ключевые слова: флегмона, пожилые люди, челюстно-лицевая область, полиоксидоний

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-76-80>

Immunocorrecting therapy in patients with odontogenous phlegmon of the maxillofacial region

A.S. Serbin ✉, I.A. Maksyutin, Kh.Kh. Mukhaev, A.E. Martynov, V.O. Chernov, A.S. Zlenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The article is devoted to the problem of increasing the effectiveness of complex treatment of odontogenic phlegmon of the maxillofacial region in patients of older age groups. The results of clinical, immunological examination and treatment of 86 elderly and senile patients with odontogenic phlegmon of the maxillofacial region are presented. Revealed secondary depression of links of general and local immunity. It has been shown that the inclusion of the polyoxidonium immunomodulator in the traditional treatment regimen for this pathology allows one to accelerate the normalization of immune status indicators, increase treatment efficiency, and reduce the length of hospital stay of patients.

Keywords: Phlegmon, maxillofacial region, elderly people, polyoxidonium

ВВЕДЕНИЕ

Полиморбидность, полипрагмазия, атипичность симптоматики и клиники, склонность к обострениям и осложнениям, угнетение неспецифической резистентности, гуморального и клеточного звеньев иммунной системы делают больных старших возрастных групп наиболее уязвимыми для развития тяжелых гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области (ЧЛЮ), трудно поддающихся традиционной терапии [1, 2, 3, 4].

Длительное нерациональное применение антибактериальных препаратов в течении жизни людей старших возрастных групп, персистенция полихимиорезистентной микрофлоры в очаге поражения отягощают общее состояние больных и ухудшают прогноз заболевания. Заболевание в этих случаях развивается, как правило, с вялыми клиническими проявлениями, что обуславливает позднее обращение пациентов за врачебной помощью и затрудняет раннюю диагностику [3, 4, 5, 6, 7].

С учетом того, что проявления инволюционного иммунодефицита носят системный и местный характер, является актуальным изучение состояния общего и местного иммунитета полости рта у больных пожилого и старческого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области и клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора полиоксидония в комплексной терапии данной группы пациентов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние иммунокорректирующей терапии полиоксидонием на характер клинического течения и иммунологические показатели у больных старшей возрастной группы с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было обследовано 86 больных с одонтогенной флегмоной ЧЛЮ в возрасте от 60 до 85 лет,

средний возраст ($68,7 \pm 1,3$) года, находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии ГУЗ ВОКБ № 1 г. Волгограда, из них мужчин 47 (54,6%), женщин 39 (45,4%). Все пациенты были разделены на две клинические группы: сравнения (ГС) и основную (ОГ). Распределение пациентов проводилось по методу простой рандомизации.

Пациентам группы сравнения (38 человек – 22 мужчин, 16 женщин) проводилось комплексное лечение одонтогенной флегмоны по традиционной методике. Основной группе пациентов пожилого и старческого возраста (48 человек – 25 мужчин, 23 женщины) в комплексное лечение одонтогенной флегмоны включали полиоксидоний: 6 инъекций препарата по 6 мг, в/м, на 1, 2, 3, 5, 7 и 10-й день после оперативного вмешательства. Все пациенты полиоксидоний переносили хорошо, осложнений при его использовании нами выявлено не было.

Комплексное традиционное лечение одонтогенной флегмоны включало удаление «причинного» зуба, вскрытие, санацию, дренирование гнойного очага, антибактериальную, десенсибилизирующую терапию, симптоматическое лечение, ежедневную антисептическую обработку послеоперационной раны. Из исследования исключались пациенты, имевшие сопутствующую патологию в стадии декомпенсации. Все сопутствующие хронические заболевания у больных, включенных в исследование, были в состоянии ремиссии не менее 3 месяцев. Для определения региональной нормы выбранных показателей было обследовано 25 лиц пожилого

и старческого возраста из числа пациентов, госпитализированных для удаления доброкачественных новообразований кожи лица и шеи (условно здоровые).

Исследование общего иммунитета включало определение уровней IgA, IgM, IgG, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск), фагоцитарной активности нейтрофилов (ФП, ФЧ). Материалом для исследования служила цельная кровь из локтевой вены.

Исследование местного иммунитета включало определение уровней IgA, IgG, IgM, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α в ротовой жидкости с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск), а также клеточного состава [эпителиальных клеток (Э), нейтрофильных лейкоцитов (Н) и лимфоцитов (Л)] путем микроскопического исследования. Материалом для исследования служила ротовая жидкость.

Для определения различий между сравниваемыми средними величинами использовали *t*-критерий Стьюдента, статистически значимыми признавали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перед началом лечения содержание IgA, IgM, IgG в сыворотке крови пациентов было значимо ниже по сравнению с условно здоровыми (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей общего иммунитета у больных пожилого и старческого возраста с одонтогенной флегмоной ЧЛЮ в процессе комплексного лечения с применением иммунокоррекции полиоксидонием и без таковой ($M \pm m$)

Клинические группы		Показатель							
		Ig G, г/л	Ig M, г/л	Ig A, г/л	ФП, %	ФЧ	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО α , пг/мл
Условно здоровые лица ($n = 25$)		11,37 ± 0,53	1,52 ± 0,17	1,44 ± 0,21	75,23 ± 0,44	2,36 ± 0,14	89,03 ± 12,08	24,06 ± 6,3	6,22 ± 1,43
Пациенты группы сравнения ($n = 38$)	при поступлении	8,45 ± 0,44 *	0,38 ± 0,12 *	0,47 ± 0,09 *	65,80 ± 3,21 *	1,72 ± 0,19 *	62,44 ± 0,36 *	58,4 ± 3,8 *	5,86 ± 1,16
	на 3–5-е сутки	9,56 ± 0,43 *	0,75 ± 0,07 *	0,69 ± 0,13 *	67,90 ± 2,36 *	1,69 ± 0,13 *	67,38 ± 3,04 *	44,5 ± 3,2 *	6,16 ± 0,74
	на 7–10-е сутки	10,08 ± 0,32 **	0,86 ± 0,12 *	0,48 ± 0,08 *	64,34 ± 0,42 *	1,64 ± 0,28 *	76,54 ± 12,08 **	42,3 ± 5,1 **	5,46 ± 1,20
Пациенты основной группы ($n = 48$)	при поступлении	8,69 ± 0,52 *	0,51 ± 0,02 *	0,57 ± 0,01	66,60 ± 0,75 *	1,77 ± 0,03 *	63,09 ± 0,28 *	59,4 ± 2,6 *	6,18 ± 0,64
	на 3–5-е сутки	10,68 ± 0,34	0,93 ± 0,08 *	0,86 ± 0,14 *	69,70 ± 0,69 *	1,98 ± 0,02 *	82,24 ± 16,03 **	33,4 ± 2,7 **	6,66 ± 0,84
	на 7–10-е сутки	11,06 ± 0,46 **	1,41 ± 0,06 **	1,39 ± 0,17 **	73,26 ± 0,32 **	2,21 ± 0,16 **	87,23 ± 11,21 **	24,7 ± 4,5 **	6,84 ± 1,56

* – значимые отличия от группы здоровых лиц ($p < 0,05$); + – значимые отличия от исходного уровня ($p < 0,05$); # – значимые отличия от контрольной группы в аналогичный срок наблюдения ($p < 0,05$).

В процессе лечения концентрации IgA, IgM в крови пациентов группы сравнения сохранялись сниженными. Уровень IgG к концу наблюдения у пациен-

тов группы сравнения был выше исходного, но уровня условно здоровых не достигал. У больных основной группы уже к третьему дню лечения происходило

повышение содержания IgA, IgM, IgG и через неделю восстановление уровня до нормальных значений.

Активность фагоцитарного звена иммунитета была подавлена. Так, отмечено снижение уровней ФП и ФЧ в обеих клинических группах до начала терапии. В процессе лечения показатели фагоцитоза у пациентов группы сравнения к 7–10-м суткам оставались сниженными, тогда как у больных основной группы наблюдалась нормализация показателей [ФП составил (73,26 ± 0,32) % в ОГ, (64,34 ± 0,42) % в ГС, при норме (75,23 ± 0,44) %; ФЧ составило (2,21 ± 0,16) в ОГ, (1,64 ± 0,28) в ГС, при норме (2,36 ± 0,14)], что свидетельствует о подавленном состоянии механизмов врожденного иммунитета до начала лечения. Включение в комплекс традиционной терапии полиоксидония способствует восстановлению активности фагоцитарного звена иммунитета.

При исследовании цитокиновой регуляции иммунитета по содержанию в крови провоспалительных цитокинов было установлено, что содержание в сыворотке крови пациентов группы сравнения и основной группы при поступлении характеризовалось сниженным уровнем ИЛ-1, повышенным содержанием ИЛ-6 и нормальным уровнем ФНО-α (табл. 1).

В процессе лечения концентрация ИЛ-1 в крови пациентов группы сравнения сохранялась сниженной весь период наблюдения, а у больных основной груп-

пы с 3-го дня отмечалось повышение его содержания, и нормализация к 7–10-м суткам [концентрация ИЛ-1 составила (87,23 ± 11,21) пг/мл в ОГ, (76,54 ± 12,08) пг/мл в ГС, при норме (89,03 ± 12,08) пг/мл]. Уровень ИЛ-6 оставался повышенным в группе сравнения на протяжении всего периода наблюдения, тогда как у пациентов основной группы происходило снижение его содержания к 3-му дню после начала лечения, и нормализация к 7–10-м суткам терапии [(24,7 ± 4,5) пг/мл в ОГ, (40,6 ± 9,6) пг/мл, при норме (24,06 ± 6,3) пг/мл]. При исследовании концентрации ФНО-α в сыворотке крови статистически достоверных изменений его уровня в обеих клинических группах не выявлено.

Клеточный состав ротовой жидкости в обеих группах при поступлении характеризовался повышением количества нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов (табл. 2). При лечении пациентов традиционными методами нормализация количества клеточных элементов была отмечена к концу периода наблюдения. При включении полиоксидония в комплексное лечение у больных основной группы нормализация этих показателей была отмечена уже с 3–4 суток после начала терапии, и к 7–10-м суткам лейкоцитарный состав ротовой жидкости не отличался от условно здоровых –40,23 ± 0,55 (Э) : 2,84 ± 0,27 (Н) : 52,24 ± 0,61 (Л) при норме 42,34 ± 0,53 : 2,47 ± 0,26 : 51,35 ± 0,84 соответственно.

Таблица 2

Показатели местного иммунитета полости рта у больных пожилого и старческого возраста с одонтогенной флегмоной ЧЛЮ в процессе комплексного лечения с применением иммунокоррекции полиоксидонием и без таковой (M ± m)

Клинические группы		Показатель								
		Э, %	Н, %	Л, %	Ig A, г/л	Ig G, г/л	Ig M, г/л	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНОα, пг/мл
Условно здоровая		42,34 ± 0,53	2,47 ± 0,26	51,35 ± 0,84	0,36 ± 0,08	0,33 ± 0,04	0,030 ± 0,007	4,64 ± 0,26	0,27 ± 0,20	0,24 ± 0,06
Сравнения	при поступлении	21,22 ± 0,14 *	6,21 ± 0,32 *	67,19 ± 0,39 *	0,49 ± 0,11 *	0,56 ± 0,06 *	0,23 ± 0,06 *	6,43 ± 0,12 *	1,88 ± 0,34 *	1,48 ± 0,13 *
	на 3–5-е сутки	22,02 ± 0,10 *	5,68 ± 0,13 *	66,43 ± 0,42 *	0,47 ± 0,21 #	0,53 ± 0,11 #	0,24 ± 0,08 *	5,32 ± 0,28	1,51 ± 0,21 #	1,11 ± 0,24 *
	на 7–10-е сутки	29,62 ± 0,24# *	4,77 ± 0,12 #	63,38 ± 0,49 #	0,46 ± 0,27 #	0,54 ± 0,08 *	0,27 ± 0,08 *	5,07 ± 0,46	0,99 ± 0,22 *	0,87 ± 0,34 *
Основная	при поступлении	21,83 ± 0,31 *	6,17 ± 0,24 *	67,47 ± 0,56 *	0,51 ± 0,03 *	0,56 ± 0,04 *	0,22 ± 0,06 *	6,51 ± 0,25 *	1,76 ± 0,28 *	1,51 ± 0,25 *
	на 3–5-е сутки	25,18 ± 0,44 *	4,26 ± 0,25 *	61,37 ± 0,23 *	0,44 ± 0,14 * [×]	0,45 ± 0,04	0,10 ± 0,05 *	4,94 ± 0,36 *	0,54 ± 0,26#	1,17 ± 0,23 *
	на 7–10-е сутки	40,23 ± 0,55#** [×]	2,84 ± 0,27 #** [×]	52,24 ± 0,61 #** [×]	0,37 ± 0,22 * [×]	0,31 ± 0,02 # [×]	0,023 ± 0,021 #** [×]	4,70 ± 0,39 # [×]	0,31 ± 0,29 # [×]	0,83 ± 0,30 *

* – статистически значимые отличия от значения показателя в группе здоровых лиц (p < 0,05); # – статистически значимые отличия от исходного значения показателя в группе (p < 0,05); *[×] – статистически значимые отличия значения показателя от контрольной группы в соответствующий срок наблюдения (p < 0,05).

При исследовании содержания провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости пациентов группы сравнения выяснилось, что уровни ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α были повышены практически во все сроки исследования, только содержание ИЛ-1 снижалось через

неделю от начала лечения. При исследовании цитокинового профиля ротовой жидкости у больных основной группы в начале терапии выявлено повышенное содержание ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α. Включение полиоксидония в комплексное лечение уже с 3-го дня привело

к снижению уровней ИЛ-1, ИЛ-6, а через неделю от начала терапии – к нормализации их содержания [ИЛ-1: $(4,70 \pm 0,39)$ пг/мл при норме $(4,64 \pm 0,26)$ пг/мл; ИЛ-6: $(0,31 \pm 0,29)$ пг/мл при норме $(0,27 \pm 0,20)$ пг/мл], при стабильно высоком уровне ФНО- α $0,27 \pm 0,20$.

Анализ исходных показателей местного иммунитета у пациентов группы сравнения и основной группы показал повышение уровня иммуноглобулинов всех классов в ротовой жидкости.

В процессе лечения концентрация IgA, IgM, IgG в ротовой жидкости у больных группы сравнения оставалась высокой на весь период наблюдения. При оценке динамики уровня иммуноглобулинов в ротовой жидкости больных основной группы выяснилось, что уже к третьему дню лечения происходит снижение содержания иммуноглобулинов и к 7–10 суткам происходит нормализация уровней IgA, IgM и IgG. Концентрация IgA составляла $(0,37 \pm 0,22)$ г/л при норме $(0,36 \pm 0,08)$ г/л, IgM $(0,023 \pm 0,021)$ г/л, при норме $(0,030 \pm 0,007)$ г/л, IgG $0,31 \pm 0,02$ при норме $(0,33 \pm 0,04)$ г/л.

Включение иммуномодулятора полиоксидония в комплексное лечение одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области у пациентов пожилого и старческого возраста привело к положительной клинической динамике. В частности, по сравнению с группой сравнения улучшение общего состояния отмечено на третьи сутки (на 5-е сутки в ГС), уменьшение болевого синдрома на пятые сутки (на 6-е сутки в ГС). Сроки госпитализации в ОГ сократились на три койко-дня, $(11,19 \pm 0,27)$ в ОГ и $(14,22 \pm 0,31)$ суток в ГС. В результате проведенного лечения наблюдалась оптимизация раневого процесса у больных основной группы с уменьшением сроков гноетечения и очищения раны, $(5,42 \pm 0,28)$ суток в ОГ и $(8,25 \pm 0,33)$ суток в ГС, более ранним появлением грануляций, $(7,26 \pm 0,34)$ суток в ОГ и $(10,42 \pm 0,37)$ суток в ГС, началом рассасывания инфильтрата, $(6,45 \pm 0,36)$ суток в ОГ и $(9,29 \pm 0,31)$ суток в ГС, и появлением краевой эпителизации раны, $(10,15 \pm 0,42)$ суток в ОГ и $(13,23 \pm 0,46)$ суток в ГС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, иммунный статус больных пожилого и старческого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области характеризуется выраженной стимуляцией врожденного и гуморального звеньев местного иммунитета ротовой полости.

Включение иммуномодулирующей терапии с помощью полиоксидония в комплексное лечение пациентов старших возрастных групп с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области позволяет оптимизировать нормализацию показателей местного и общего иммунитета. Это способствует более быстрому улучшению общего состояния больных, сокращению сроков очищения и заживления послеоперационной раны и уменьшению времени госпитализации данной категории больных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Земскова В.А. Актуальные проблемы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний. *Российский медицинский журнал*. 2016;22(2):70–74.
2. Фомичев Е.В., Кирпичников М.В., Ярыгина Е.Н. и др. Комплексное лечение вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области с применением полиоксидония. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2013;2(38):42–46.
3. Фомичев Е.В., Яковлев А.Т., Ярыгина Е.Н. Иммунологические аспекты патогенеза вялотекущих воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;2(62):3–7.
4. Харитонов Ю.М., Фролов И.С. Новые технологии в лечении больных одонтогенной гнойной инфекцией. *Фундаментальные исследования*. 2014;7:582–585.
5. Сербин А.С. Эффективность комплексного лечения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста с применением полиоксидония: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2014. 23 с.
6. Чувилкин В.И. Разработка методов диагностики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. Москва, 2011. 40 с.
7. Barrowman R.A., Harrod R., Nastri A.L. Review article: Maxillofacial emergencies: oral pain and odontogenic infections. *Emergency Medicine Australasia*. 2014;26(4):336–342. doi: 10.1111/1742-6723.12266.

REFERENCES

1. Zemskova V.A. Actual problems of immunotherapy of purulent-inflammatory diseases. *Rossiiskij medicinskij zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2016; 22(2):70–74. (In Russ.).
2. Fomichev E.V., Kirpichnikov M.V., Yarygin E.N., etc. Complex treatment of sluggish phlegmon in the maxillofacial region using polyoxidonium. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal = Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2013;2(38):42–46. (In Russ.).
3. Fomichev E.V., Yakovlev A.T., Yarygina E.N. Immunological aspects of the pathogenesis of sluggish inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2017;2(62):3–7. (In Russ.).
4. Haritonov Yu.M., Frolov I.S. New technologies in the treatment of patients with odontogenic purulent infections. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*. 2014; 7:582–585. (In Russ.).
5. Serbin A.S. Efficacy of integrated treatment of odontogenic phlegmon of the maxillofacial region in elderly patients with polyoxidonium. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Volgograd, 2014. 23 p. (In Russ.).

6. Chuvilkin V.I. Development of methods for the diagnosis and treatment of infectious-inflammatory diseases of the maxillofacial region. Dissertation abstract of the Doctor of Medical Science. Moscow, 2011. 40 p. (In Russ.).

7. Barrowman R.A., Harrod R., Nastri A.L. Review article: Maxillofacial emergencies: oral pain and odontogenic infections. *Emergency Medicine Australasia*. 2014;26(4):336–342. doi: 10.1111/1742-6723.12266.

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

Информация об авторах

Александр Станиславович Сербин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ serbin72@yandex.ru

Илья Андреевич Максютин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vulpio@inbox.ru

Хамит Хамзеевич Мухаев – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mkhamit@yandex.ru

Артём Эдуардович Мартынов – клинический ординатор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; dr.art.martynov@yandex.ru

Вячеслав Олегович Чернов – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; chernovts@yandex.ru

Алена Сергеевна Зленко – ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; zlenko-alena.1992@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 30.05.2023; одобрена после рецензирования 03.08.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alexander S. Serbin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ serbin72@yandex.ru

Ilya A. Maksyutin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vulpio@inbox.ru

Hamit Kh. Mukhaev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mkhamit@yandex.ru

Artem E. Martynov – Clinical Resident of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; dr.art.martynov@yandex.ru

Vyacheslav O. Chernov – Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; chernovts@yandex.ru

Alyona S. Zlenko – Assistant of the Department of Surgical Stomatology and Maxillofacial Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; zlenko-alena.1992@yandex.ru

The article was submitted 30.05.2023; approved after reviewing 03.08.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Клинико-цитологическая оценка состояния пародонта пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при подготовке к ортопедическому лечению

И.В. Фирсова , И.Ф. Алеханова, С.В. Крайнов, А.Н. Попова, К.А. Мясоедова, Е.Б. Марымова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют, что риск возникновения пародонтальных осложнений на различных этапах зубного протезирования сопряжен с клиническим и функциональным состоянием пародонтального комплекса. После базовой терапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) проводили анализ клинического и морфофункционального состояния пародонта. Определяли индекс дифференцировки клеток (ИДК) и воспалительно-деструктивный индекс (ВДИ), а также степень микробной контаминации (ЦИГП). Клиническое состояние пародонта пациентов оценивали с помощью пародонтальных и гигиенических индексов. Результаты мониторинга (3, 7, 14 и 21-й день после хирургической санации пародонтальных карманов) показал, что купирование воспалительного процесса в пародонте наблюдается уже к 14-м суткам, согласно индексу РМА – $10,3 \pm 1,2$ ($p_2 < 0,05$). Данные же цитологического исследования мазков-отпечатков краевого эпителия пародонта указывают, что стабилизация воспаления и репаративный процесс в покровном эпителии приобретают выраженный характер после 14 дней, а значения ИДК ($630,6 \pm 1,1$) и ВДИ ($3,5 \pm 1,2$) достигают границ нормы только к 21-му дню после кюретажа пародонтальных карманов. Таким образом, для минимизации риска возникновения пародонтальных осложнений при планировании сроков и объема ортопедического лечения пациентов с ХГП рекомендуется использовать, в том числе, цитоморфологический метод, отражающий объективную картину состояния пародонта.

Ключевые слова: ортопедическое лечение, хронический генерализованный пародонтит, цитологический метод исследования, репаративная регенерация

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-81-85>

Clinical and cytological assessment of the periodontal condition in patients with chronic generalized periodontitis in preparation for prosthodontic treatment

I.V. Firsova , I.F. Alekhanova, S.V. Krainov, A.N. Popova, K.A. Myasoedova, E.B. Marymova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Literature data and own observations indicate that the risk of periodontal complications at various stages of dental prosthetics is associated with the clinical and functional state of the periodontal complex. After basic therapy in patients with chronic generalized periodontitis (CGP), an analysis of the clinical and morphofunctional state of the periodontium was performed. Cell differentiation index (CDI) and inflammatory-destructive (VDI) index, as well as the degree of microbial contamination (CIGP) were determined. The clinical condition of the periodontium of patients was assessed using periodontal and hygienic indices. The results of monitoring (3, 7, 14 and 21 days after surgical debridement of periodontal pockets) showed that the relief of the inflammatory process in the periodontium is observed as early as 14 days, according to the PMA – $10,3 \pm 1,2$ index ($p_2 < 0,05$). The data of a cytological study of smears-imprints of the marginal epithelium of the periodontium indicate that the stabilization of inflammation and the reparative process in the integumentary epithelium becomes pronounced after 14 days, and the values of CDI ($630,6 \pm 1,1$) and VDI ($3,5 \pm 1,2$) reach the limits of the norm only by 21 days after curettage of periodontal pocket. Thus, in order to minimize the risk of periodontal complications, when planning the timing and scope of prosthodontic treatment for patients with CGP, it is recommended to use, among other things, a cytomorphological method that reflects an objective picture of the periodontal condition.

Keywords: prosthodontic treatment, chronic generalized periodontitis, cytological research method, reparative regeneration

Ортопедическое лечение является неотъемлемым компонентом патогенетической терапии и реабилитации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) [1, 2, 3]. В настоящее время больше востребованы методы лечения дефектов зубных рядов несъемными конструкциями, что оправдано и эстети-

ческими предпочтениями пациентов, и возможностями современных технологий. Однако травматичный характер для тканей полости рта некоторых манипуляций в процессе ортопедического лечения, недооценка общего состояния и особенностей репаративного процесса различных структур пародонта могут стать

причиной обострения ХГП или его прогрессирования [4, 5]. Это, в свою очередь, может не только повлиять на качество протезирования, но и нивелировать достигнутые результаты лечения пациентов.

Репаративный потенциал тканей пародонта имеет разный характер, поэтому при планировании сроков и объема ортопедического лечения необходимо опираться на объективные показатели, свидетельствующие о стабилизации воспалительного процесса [6, 7, 8]. Для получения реальной информации о резервных возможностях структур пародонта следует использовать дополнительные методы обследования, результаты которых помогут оптимизировать лечение и минимизировать риски пародонтальных осложнений в каждой конкретной клинической ситуации.

Одним из информативных методов исследования состояния пародонта является цитоморфометрия эпителия десны (краевого эпителия) [9]. В мазках-отпечатках с поверхности слизистой оболочки рта выявляются эпителиальные клетки разной стадии дифференцировки и количественного соотношения. Нарушение механизма дифференцировки клеток, степень деструктивных, воспалительных процессов и уровня микробной контаминации могут использоваться в качестве объективных характеристик, в том числе и репаративного процесса тканей пародонта на этапах лечения ХГП.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить динамику клинических и цитоморфометрических показателей эпителия маргинального пародонта опорных зубов у пациентов с ХГП на этапе подготовки к постоянному протезированию.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 54 пациента с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени (K05.3. Хронический пародонтит) и частичным отсутствием зубов. Средний возраст пациентов составил ($46 \pm 0,74$) года. Обследование и базовое пародонтологическое лечение проводилось в соответствии с рекомендациями национального руководства «Пародонтология» (2018) и клиническими рекомендациями (протоколы лечения) при диагнозе «Пародонтит» (утверждены решением совета ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» 30 сентября 2014 года. Актуализированы 2 августа 2018 года). Критерии включения в исследование:

- пациенты с диагнозом ХГП средней степени тяжести – K05.3. «Хронический пародонтит» в возрасте от 42 до 66 лет;
- согласие пациента на участие в исследовании;
- отсутствие соматической патологии (ЖКТ, ССЗ, эндокринная патология, инфекционные заболевания и т. п.) в стадии обострения или декомпенсации;

- отсутствие противопоказаний к проведению кюретажа пародонтальных карманов.

Критерии не включения в исследование:

- отказ от участия в исследовании;
- отсутствие базового пародонтологического лечения;
- онкологические заболевания, курение, психические заболевания, беременность;
- противопоказания к проведению кюретажа (тонкий биотип пародонта),
- социально не защищенная категория пациентов.

После комплексного обследования и проведения начальной терапии (профессиональное удаление над- и поддесневых зубных отложений, устранение травматической окклюзии путем избирательного пришлифовывания и временного шинирования, местная медикаментозная терапия) проводили санацию пародонтальных карманов методом кюретажа. Клинический мониторинг состояния пародонта пациентов осуществляли на 3, 7, 14 и 21-й дни после хирургического вмешательства с помощью интегральных индексов РМА и гигиенического индекса зубной бляшки (PI).

Для цитоморфологической оценки состояния краевого эпителия пародонта опорных зубов использовали методику А.С. Григорьяна с соавт. (2004) и цитологические индексы: индекс дифференцировки клеток (ИДК), отражающий относительное содержание в эпителиальной популяции клеток с признаками цитопатологии, и воспалительно-деструктивный индекс (ВДИ), который основывается на соотношении клеток, входящих в состав воспалительного инфильтрата на различных этапах его развития. Цитологический показатель гигиены (ЦИПГ) – метод оценки состояния гигиены зубодесневого комплекса, который позволяет оценить степень бактериального контаминирования цитогранных при микроскопии по балльной системе оценки, предложенной О.А. Фроловой [10]. Забор материала проводили в области маргинальной части десны с помощью стерильного ластика с последующим переносом и распределением на обезжиренное предметное стекло в контрольные сроки наблюдения (3, 7, 14-й день после кюретажа). Предметные стекла маркировали, высушивали и окрашивали по методике Романовского – Гимза. Препараты просматривали в 6 полях на световом микроскопе. Для определения параметров нормы и дальнейшего сопоставления результатов наблюдаемых пациентов в исследование были включены 20 добровольцев с интактным пародонтом.

Математическую обработку результатов исследований проводили на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel, достоверность различия оценивали по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 3-й день после проведения кюретажа пародонтальных карманов у пациентов с ХГП клиническая

картина соответствовала удовлетворительному состоянию и объему вмешательства. Индекс РМА составил $(46,4 \pm 1,5) \%$, что свидетельствовало о воспалении папиллярной и маргинальной десны. Значение PI в группе регистрировалось в пределах $(1,8 \pm 0,8)$ балла и соответствовало оценке «удовлетворительная гигиена» (табл. 1).

На цитограммах регистрировалось большое количество сегментоядерных лейкоцитов, а также клеток плоского эпителия, контаминированных микроорганизмами, в основном кокковой и дрожжеподобной групп. В отдельных препаратах визуализировались нити фибрина.

Таблица 1

Динамика индексных показателей состояния пародонта у пациентов с ХГП после хирургической санации пародонтальных карманов

Исследуемые параметры	Сроки наблюдения			
	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день
РМА (баллы)	$46,4 \pm 1,5$	$22,1 \pm 1,2$ $p_1 < 0,05$	$10,3 \pm 1,2$ $p_2 < 0,05$	$9,0 \pm 1,1$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$
PI (баллы)	$1,8 \pm 0,8$	$1,6 \pm 0,7$ $p_1 > 0,05$	$1,5 \pm 1,1$ $p_2 > 0,05$	$1,3 \pm 0,7$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$

Примечание: p_1 – статистическая разница между показателями 3-го и 7-го дней наблюдения; p_2 – статистическая разница между значениями 7-го и 14-го дня наблюдения; p_3 – статистическая разница между значениями 14-х и 21-х суток наблюдения, p_4 – статистическая разница между значениями 3-х и 21-х суток.

Средний показатель ИДК был равен $275,4 \pm 1,8$; ЦИПГ – $2,3 \pm 0,9$; ВДИ – $35,6 \pm 1,2$ (табл. 2). Как видно из данных, представленных в таблице 2, ИДК на 381 единицу ниже показатели контроля, а ВДИ отражает картину активной фазы воспалительного процесса и превышает значения, определяемые у лиц с интакт-

ным пародонтом в 13 раз ($p < 0,05$). Наличие контаминированных эпителиальных клеток пародонта свидетельствует о низкой барьерной функции краевого эпителия и необходимости поддержания оптимальной гигиены полости рта и раневой поверхности в послеоперационный период.

Таблица 2

Динамика цитоморфометрических показателей в контрольные сроки наблюдения

Исследуемые параметры	Контроль	Сроки наблюдения			
		3-й день	7-й день	14-й день	21-й день
ИДК, у. е.	$656,3 \pm 2,1$	$275,4 \pm 1,8$ $p_1 < 0,05$	$340,5 \pm 1,6$ $p_2 < 0,05$	$457,8 \pm 1,2$ $p_3 < 0,05$	$630,6 \pm 1,1$ $p_4 < 0,05$
ЦИПГ, баллы	$0,8 \pm 1,2$	$2,3 \pm 0,9$ $p_1 > 0,05$	$1,7 \pm 0,7$ $p_2 > 0,05$	$1,3 \pm 0,6$ $p_3 > 0,05$	$0,4 \pm 1,2$ $p_4 < 0,05$
ВДИ, у. е.	$2,7 \pm 1,9$	$35,6 \pm 1,2$ $p_1 < 0,05$	$28,0 \pm 0,8$ $p_2 < 0,05$	$15,3 \pm 0,8$ $p_3 < 0,05$	$3,5 \pm 1,2$ $p_4 < 0,05$

Примечание: p_1 – статистическая разница между показателями нормы и значением на 3-й день наблюдения; p_2 – статистическая разница между значениями 3-го и 7-го дня наблюдения; p_3 – статистическая разница между значениями 7-го и 14-го дня наблюдения, p_4 – статистическая разница между значениями 14-го и 21-го дня.

Через 7 дней после кюретажа клинические показатели состояния пародонта отражали положительную динамику. Среднее значение индекса РМА был равен $(22,1 \pm 1,2) \%$, что указывало на достоверное снижение процесса воспаления в пародонте ($p < 0,05$). Изменение PI, $(1,6 \pm 0,7)$ баллов, было незначительным ($p > 0,05$), однако показатель оставался в интервале «удовлетворительной» гигиенической оценки состояния полости рта.

Показатели цитогрaмм соответствовали картине стихания процесса воспаления: снижение количества сегментоядерных лейкоцитов, нитей фибрина и микро-

ной контаминации. Увеличилось количество эпителиальных клеток полигональной формы с небольшим ядром и оксифильной цитоплазмой, а также явлениями кератинизации. Показатели ИДК ($340,5 \pm 1,6$) у. е. и ВДИ ($28,0 \pm 0,8$) у. е. статистически достоверно отличались от аналогичных значений в предыдущий период наблюдения ($p < 0,05$) и отражали положительную динамику репаративного процесса, в то время как уровень ЦИПГ снизился незначительно ($p > 0,05$).

На 14-й день наблюдения пациентов с ХГП после кюретажа индексные значения, отражающие

клиническое состояния пародонта, приближались к нормальным: РМА – $(10,3 \pm 1,2)$ балла; PI – $(1,5 \pm 1,1)$ %. Картина цитограмм мазков-отпечатков пациентов свидетельствовала об активизации репаративной регенерации краевого эпителия: материал представлен клетками полигональной формы с большим ядром или безъядерных оксифильных клеток с умеренной степенью кератинизации. Значение ИДК регистрировалось в пределах $(457,8 \pm 1,2)$ у. е. и приближалось к референтным показателям здорового пародонта. Тенденция к снижению значений ВДИ $(15,3 \pm 0,8)$ у. е. и ЦИГП $(1,3 \pm 0,6)$ у. е. также указывала на улучшение состояния тканей пародонта.

Через 21 день после проведенного хирургического лечения пациентов с ХГП клинические показатели указывали на купирование воспаления в пародонте и соответствовали стадии стабилизации заболевания – РМА $(9 \pm 1,1)$ и PI $(1,3 \pm 0,7)$ балла.

Анализ цитограмм показал значительное увеличение количества безъядерных клеток неправильной формы с высокой степенью кератинизации, что повлияло на рост ИДК. Средний показатель составил $(630,6 \pm 1,1)$ у. е. и, практически, соответствовал значению нормы. Снижение количества сегментоядерных лейкоцитов и отсутствие микробной контаминации отражали картину стабилизации воспалительного процесса, о чем свидетельствовали ВДИ $(3,5 \pm 1,2)$ у. е. и ЦИГП $(0,4 \pm 1,2)$ у. е.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ клинического состояния пародонта пациентов с ХГП показал, что после хирургической санации пародонтальных карманов стабилизация воспалительного процесса наблюдается к 14 суткам при удовлетворительном гигиеническом состоянии полости рта. Однако данные цитологического исследования мазков-отпечатков краевого эпителия пародонта указывают, что репаративный процесс в покровном эпителии приобретает выраженный характер после 14 дней, а значения ИДК, ВДИ и ЦИГП достигают границ нормы к 21-му дню после кюретажа пародонтальных карманов (рис.).

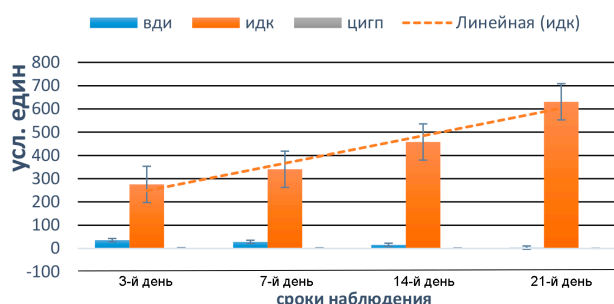


Рис. Данные цитологического исследования мазков-отпечатков краевого эпителия пародонта

Полученные результаты настоящего исследования согласуются с данными Дятярь Э.А с соавт. (2014), Тимошина А.В. (2019) и дают основание для дальнейшего изучения и поиска эффективных методов мониторинга состояния различных структур пародонта на различных этапах лечения пациентов с ХГП.

Таким образом, при подготовке к ортопедическому лечению с целью профилактики пародонтальных осложнений, кроме гигиенических и пародонтологических индексов, отражающих скорее проявления частных аспектов патогенеза заболеваний пародонта, следует использовать цитологический метод, объективно демонстрирующий морфофункциональное состояние тканей пародонта в динамике лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Саакян М.Ю. Специальная подготовка полости рта к протезированию при ортопедическом лечении заболеваний пародонта. *Стоматология*. 2007;86(4):75–79.
2. Северина Л.А. Комплексное лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с применением различных шинирующих конструкций: автореф. дис. ... канд. мед наук. М., 2019. 28 с.
3. Жулев Е.Н. Состояние краевого пародонта после ретракционной процедуры перед получением окончательного оттиска. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;1(136):85–88.
4. Гончарова О.П. Воспалительные заболевания пародонта как причина развития осложнений ортопедического лечения пациентов при частичном отсутствии зубов. *Российская стоматология*. 2015;8(1):63–63.
5. Крайнов С.В., Михальченко В.Ф., Попова А.Н. и др. К вопросу интерпретации индекса кровоточивости в геронтопародонтологической практике. *Пародонтология*. 2020;25(2):101–107. doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-2-101-107.
6. Тимошин А.В. Клинико-лабораторное обоснование применения фитопластин на основе коллагена при лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. 24 с.
7. Бородулина И.И., Васильева Л.В., Румакин В.П. и др. Морфология пародонтального кармана при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.2):164–167. doi: 10.14300/mnnc.2019.14006.
8. Дятярь Э.А., Сирак А.Г., Быков И.М., Аكوпова Л.В. Оценка гигиенического состояния полости рта при стоматите зубных рядов с помощью цитологического метода. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;2(144):48–54.
9. Мирошниченко В.В., Нагаева М.О., Маренова О.Е., Кузьмина М.В. Цитоморфометрическая оценка состояния тканей пародонта при лечении пациентов с хроническим катаральным гингивитом. *Проблемы стоматологии*. 2018;14(2):42–47.
10. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Рабухина Н.А., Фролова О.А. Болезни пародонта: учебное пособие. М., 2004. 320 с.

REFERENCES

1. Saakyan M.Yu. Special preparation of the oral cavity for prosthetics in the orthopedic treatment of periodontal diseases. *Stomatologiya = Dentistry*. 2007;86(4):75–79. (In Russ.).
2. Severina L.A. Complex treatment of patients with chronic generalized periodontitis using various splinting structures. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2019. 28 p. (In Russ.).
3. Zhulev E.N. The state of the marginal periodontium after the retraction procedure before obtaining the final impression. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013. No. 1 (136). pp. 85–88. (In Russ.).
4. Goncharova O.P. Inflammatory periodontal diseases as a cause of complications in orthopedic treatment of patients with partial absence of teeth. *Rossiiskaya stomatologiya = Russian Stomatology*. 2015;8(1):63–63. (In Russ.).
5. Krainov S.V., Mikhachenko V.F., Popova A.N. et al. On the issue of bleeding index interpretation in gerontoparodontological practice. *Parodontologiya = Periodontology*. 2020;25(2): 101–107. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-2-101-107.

6. Timoshin A.V. Clinical and laboratory substantiation of the use of collagen-based phytoplastins in the treatment of inflammatory diseases of the oral mucosa. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2020. 24 p. (In Russ.).
7. Borodulina I.I., Vasilyeva L.V., Rumakin V.P. et al. Morphology of the periodontal pocket in chronic generalized periodontitis of moderate severity. *Meditsinskij Vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of the North Caucasus*. 2019;14(1.2):164–167. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2019.14006.
8. Dyagtyar E. A., Sirak A. G., Bykov I. M., Akopova L. V. Evaluation of the hygienic state of the oral cavity in dentition stomatitis using the cytological method. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;2(144):48–54. (In Russ.).
9. Miroshnichenko V.V., Nagaeva M.O., Marenova O.E., Kuzmina M.V. Cytomorphometric assessment of the state of periodontal tissues in the treatment of patients with chronic catarrhal gingivitis. *Problemy stomatologii = Actual problems in dentistry*. 2018;14(2):42–47. (In Russ.).
10. Grigoryan A.S., Grudyanov A.I., Rabukhina N.A., Frolova O.A. Periodontal disease: a textbook. Moscow, 2004. 320 p. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Ирина Валерьевна Фирсова – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; firsstom@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1293-5650>

Ирина Федоровна Алеханова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; aifzub@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0878-8117>

Сергей Валерьевич Крайнов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; krajnosergej@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7006-0250>

Александра Никифоровна Попова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; anpopova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0905-0827>

Ксения Алексеевна Мясоедова – ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kсени4ка91@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2620-6918>

Елена Борисовна Марьмова – ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; marymova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0641-5923>

Статья поступила в редакцию 04.04.2023; одобрена после рецензирования 13.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Irina V. Firsova – Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; firsstom@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1293-5650>

Irina F. Alehanova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; aifzub@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1293-5650>

Sergey V. Krainov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; krajnosergej@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7006-0250>

Alexandra N. Popova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; anpopova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0905-0827>

Ksenia A. Myasoedova – Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kсени4ка91@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2620-6918>

Elena B. Marimova – Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; marymova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0641-5923>

The article was submitted 04.04.2023; approved after reviewing 13.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Влияние комплексной кардиореспираторной восстановительной терапии на эффективность реабилитации и качество жизни у гипертензивных больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии

Г.А. Игнатенко, И.В.Мухин ✉, А.В. Сочилин, В.М. Гольченко

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия

Аннотация. Цель исследования заключалась в анализе влияния двух реабилитационных режимов на эффективность и качество жизни у гипертензивных больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследование включено 73 гипертензивных пациента (все мужчины) пылевой ХОБЛ. Пациенты группы 1 ($n = 38$) получали только базовый кардио-респираторный комплекс реабилитационных мероприятий, а представители группы 2 ($n = 35$) – дополнительно к базовому комплексу сеансы интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ). Группа контроля включала 40 практически здоровых мужчин аналогичного возраста. Базовая программа включала комплекс методов: электросон, магнитотерапию, синусные модульные токи, диадинамические токи, франклинизацию, дарсонвализацию, лазеротерапию, электрофорез, кинезотерапию, массаж, рефлексотерапию. Для ИНБГТ проведения ежедневных 15 дневных сеансов использовали установку «Био-Нова 204AF» (производство научно-технического объединения «Био-Нова», Москва, Россия). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы для статистического анализа Statistica 6.0. Результатом комплексной кардиореспираторной реабилитационной программы явилось повышение эффективности восстановительных мероприятий и улучшение показателей качества жизни, что достигалось за счет синергичного воздействия традиционных подходов с сеансами ИНБГТ. Такая комплексная программа оказывала более выраженное благоприятное воздействие как на течение гипертензивного, так и респираторного синдромов. Предложенный реабилитационный подход позволяет дополнительно улучшить результативность восстановительных мероприятий (на 13,1 % увеличить частоту позитивных результатов), на 9,7 % увеличить частоту достижения целевого уровня артериального давления, на 4,1 % уменьшить частоту осложненных и на 7,9 % неосложненных гипертензивных кризов, улучшить бронхиальную проходимость и диффузионную способность легких, частично восстановить комплекс психологических, социальных и болевых параметров качества жизни.

Ключевые слова: кардиореспираторная реабилитация, эффективность, качество жизни, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких пылевой этиологии

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-86-93>

Influence of complex cardio-respiratory recovery therapy on the efficiency of rehabilitation and quality of life on hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin ✉, A.V. Sochilin, V.M. Golchenko

Donetsk Gorky National Medical University, Donetsk, Russia

Abstract. The aim of the study was to analyze the effect of two rehabilitation regimens on the effectiveness and quality of life in hypertensive patients with dusty chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The study included 73 hypertensive patients (all men) with dust COPD. Patients of group 1 ($n = 38$) received only the basic cardio-respiratory complex of rehabilitation measures, and the representatives of group 2 ($n = 35$) received sessions of interval normobaric hypoxic therapy (INBHT) in addition to the basic complex. The control group included 40 practically healthy men of the same age. The basic program included a set of methods: electrosleep, magnetotherapy, sinus module currents, diadynamic currents, franklinization, darsonvalization, laser therapy, electrophoresis, kinesitherapy, massage, reflexotherapy. For INBHT, daily 15-day sessions were used in the «Bio-Nova 204AF» installation (manufactured by the Scientific and Technical Association Bio-Nova, Moscow, Russia). Statistical data processing was carried out using the software package for statistical analysis Statistica 6.0. The result of a comprehensive cardio-respiratory rehabilitation program was an increase in the effectiveness of restorative measures and an improvement in quality of life indicators, which was achieved through the synergistic effect of traditional approaches with INBHT sessions. Such a comprehensive program had a more pronounced beneficial effect on both the course of hypertensive and respiratory syndromes. The proposed rehabilitation approach can further improve the effectiveness of restorative measures (by 13.1 % increase the frequency of positive results), increase the frequency of reaching the target level of blood pressure

by 9.7 %, reduce the frequency of complicated and 7.9 % uncomplicated hypertensive cases by 4.1 %. Crises, improve bronchial patency and diffusion capacity of the lungs, partially restore the complex of psychological, social and pain parameters of the quality of life.

Keywords: cardio-respiratory rehabilitation, efficiency, quality of life, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology

ВВЕДЕНИЕ

Профессиональные заболевания, индуцированные воздействием угольной пыли, являются одними из наиболее распространенных краевых патологий Донбасса [1]. Доля пневмокониозов и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) пылевой этиологии в группе профессиональной патологии, индуцированной воздействием промышленных аэрозолей, достигает 42 % [2, 3].

Сочетанное течение артериальной гипертензии (АГ) и пылевой ХОБЛ является нередкой клинической ситуацией в профпатологической практике, а частота такой коморбидности достигает 60–70 % [4, 5]. Оба заболевания демонстрируют негативный однонаправленный характер взаимодействия, заключающийся в прогрессирующем характере течения патологий, недостаточной эффективности лечения каждой из нозологии и ухудшении параметров качества жизни [3].

Традиционно применяющиеся реабилитационные мероприятия преимущественно нацелены на разжижение/эвакуацию мокроты, подавление воспаления и отека слизистой, устранение бронхиального спазма, но практически не воздействуют на механизмы, лежащие в основе формирования и прогрессирования гипертензивного синдрома в контексте такой синтропии, а методики восстановительной направленности во многом являются недостаточно применяемыми [5, 6].

В последние годы в реабилитационных программах при сочетанной кардио-респираторной патологии стали использовать интервальную нормобарическую гипокситерапию (ИНБГТ), обладающую комплексом синергичных механизмов [3, 7, 8, 9], оказывающих благоприятное воздействие, как на бронхиальную обструкцию, так и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы [10, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать влияние двух реабилитационных программ на эффективность восстановительного лечения и качество жизни у гипертензивных больных пылевой ХОБЛ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 73 гипертензивных пациента (все мужчины) пылевой ХОБЛ, находящиеся на реабилитации в республиканском центре профпатологии и реабилитации министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Критериями включения в исследование были АГ 1–2-й стадии и 1–3-й степени, ХОБЛ пылевой этиологии 2–3-й стадии в периоде затихающего обострения и начинающейся ремиссии. Критерии исключения: период обострения респираторной патологии, гнойный характер мокроты, лихорадка, необходимость в назначении антибактериальных средств, тяжелый бронхообструктивный синдром, требующий использования парентеральных кортикостероидов, неэффективность ингаляционных бронхолитиков, выраженная вентиляционная недостаточность, среднее систолическое давление крови в легочной артерии более 40 мм рт. ст., АГ 3-й стадии, медикаментозно плохо контролируемая АГ.

Методом случайной выборки больные были распределены в 2 сопоставимые группы наблюдения, статистически однородные по полу (все мужчины), возрасту ($t = 0,29, p = 0,61$), длительности и тяжести ХОБЛ ($t = 0,77, p = 0,18$ и $\chi^2 = 0,39, p = 0,30$ соответственно), стадии ($\chi^2 = 0,28, p = 0,61$) и степени АГ ($\chi^2 = 0,20, p = 0,67$) (табл. 1).

Пациенты группы 1 ($n = 38$) получали только базовый реабилитационный кардио-респираторный комплекс, а представители группы 2 ($n = 35$) – дополнительно 15-дневные сеансы ИНБГТ.

Таблица 1

Характеристика больных и здоровых

Характеристика	Группы больных		Здоровые ($n = 40$)
	1-я ($n = 38$)	2-я ($n = 35$)	
Возраст на момент включения в исследование, $M \pm m$, годы	49,0 \pm 0,5	48,50 \pm 0,28	48,90 \pm 0,17
Возраст в дебюте ХОБЛ, $M \pm m$, годы	42,50 \pm 0,31	42,10 \pm 0,25	–
Стадия ХОБЛ, абс. (%):			
- 2-я	26 (68,4)	24 (68,6)	–
- 3-я	12 (31,6)	11 (31,4)	–
Продолжительность ХОБЛ, $M \pm m$, годы	5,90 \pm 0,32	6,00 \pm 0,14	–
Возраст в начале АГ, $M \pm m$, годы	38,90 \pm 0,17	39,00 \pm 0,24	–

Окончание табл. 1

Характеристика	Группы больных		Здоровые (n = 40)
	1-я (n = 38)	2-я (n = 35)	
Стадия АГ, абс. (%):			
- 1-я	7 (18,4)	6 (17,1)	–
- 2-я	31 (81,6)	29 (82,9)	
Степень АГ, абс. (%):			
- 1-я	4 (10,5)	3 (8,6)	–
- 2-я	32 (84,2)	31 (88,6)	
- 3-я	2 (5,3)	1 (2,9)	
Продолжительность АГ, М ± m, годы	9,80 ± 0,16	10,00 ± 0,09	–

Средний возраст пациентов в группах наблюдения составил (49,0 ± 0,50) и (48,5 ± 0,28) *цїлф* соответственно ($p > 0,05$). Возраст начала легочной патологии равнялся (42,5 ± 0,31) и (42,1 ± 0,25) года соответственно ($p > 0,05$). Доминирующей была 2-я стадия ХОБЛ (у 68,4 и 68,6 % больных соответственно, $p > 0,05$). Следует отметить, что гипертензивный синдром превалировал по длительности над респираторным. Группа контроля включала 40 практически здоровых мужчин аналогичного возраста (48,9 ± 0,17) года.

Исследование функции респираторного аппарата проводили при помощи пульмонологического комплекса Master Lab Pro, Jaeger, Германия. Для оценивания состояния бронхиальной проходимости определяли объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1). Для изучения диффузионной способности легких (*diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide, DLCO*) использовали метод одиночного вдоха. Пациент вдыхал газовую смесь с низким содержанием СО (0,032 %) и незначительным количеством инертного газа гелия (9,2 %) или неона (4,9 %). В конце вдоха обследуемый задерживал дыхание на 10 секунд, после чего в течение выдоха проводился анализ на содержание СО и гелия (неона). При задержке дыхания некоторое количество СО диффундировало из альвеол в кровь, которое исследовали путем определения содержания СО в альвеолярном газе в начале и конце 10-секундной задержки дыхания. Градиент диффузии СО представляет собой разницу между средними величинами СО в альвеолах и капиллярах. Средним капиллярным давлением СО пренебрегали ввиду его незначительной величины, условно принимаемой за ноль. Средняя альвеолярная концентрация СО в начале задержки дыхания определялась по разведению вдыхаемого гелия. Ввиду того, что инертные газы гелий или неон не абсорбируются легочной тканью и кровью, уменьшение их первоначальной концентрации пропорционально объему легких, в котором распределяется СО. Измеряя количество СО, перенесенное через лёгкие в единицу времени, среднюю альвеолярную концентрацию СО и среднюю капиллярную концентрацию СО, рассчитывали DLCO по формуле: $DLCO = VA \times (FACO_{нач} - FACO_{кон}) \times \text{время} \times P_v$, где: VA – альвеолярный объем, P_v – барометрическое давление, время – время задержки дыхания, FАСО_{нач} – альвеолярная концентрация СО в начале задержки дыхания, FАСО_{кон} – альвеолярная концентрация СО в конце задержки дыхания.

Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Кардиотехника-04-АД-3(М)», Incart, Россия.

Для проведения сеансов ИНБГТ использовали гипоксикатор «Био-Нова 204AF» (научно-техническое объединение «Био-Нова», Россия) с индивидуальным заданием и индикацией программ дыхания. Первый сеанс гипокситерапии проводили в присутствии врача. После включения прессорного блока задавали требуемую концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе. Стрелка индикатора при этом занимала положение на зеленом секторе прибора, что свидетельствовало о правильности установки. Далее выбрали требуемую программу. В алгоритме программ заложена различная продолжительность дыхания атмосферным воздухом и гипоксической газовой смесью, а также их последовательность. Наиболее простыми («облегченными») считаются программы 1–3, которые могут применяться при проведении пробного периода реабилитации. Программы от 4 до 6 считаются «умеренными». Программы 7–8 являются «основными», которые используются после достижения адаптации к гипоксии и при хорошей переносимости гипоксии. Продолжительность стандартного сеанса составляла 60 минут. После выбора программы и запуска сеанса на дисплее появлялась информация с указанием временного отсчета, фазы вдоха/выдоха, периода дыхания газовой смесью (в дыхательной маске) и периода дыхания атмосферным воздухом (без маски). Во время сеанса пациент надежно фиксировал маску на лице.

Перед началом гипокситерапии проводили пробу Штанге, по результатам которой определяли продолжительность компонентов гипоксического цикла, а именно продолжительность дыхания гипоксической смесью (в маске) и дыхания атмосферным воздухом

(без маски). Так, при задержке дыхания до 10 с время одного гипоксического цикла составляло 2 мин, от 10 до 20 с – 3 мин, от 20 до 30 с – 4 мин. В случае задержки дыхания более 30 с продолжительность гипоксического цикла составляла 5 мин.

В дальнейшем выполняли трехступенчатый гипоксический тест с целью определения индивидуальной переносимости гипоксии. Он включал дыхание в течение 5 мин газовой смесью с 16%-м кислородом на первой ступени, затем с 14%-м насыщением кислородом на второй, а при удовлетворительной переносимости (сатурация кислорода выше 86 %) – с 12%-м кислородом на третьей ступени. Целевая сатурация кислорода в период вдыхания гипоксической смеси в маске колебалась от 85 до 80 %, что подтверждало оптимальность выбора продолжительности компонентов гипоксического цикла [11]. В период нормоксии (дыхание атмосферным воздухом без маски) сатурация снова возрастала до исходных значений (95–100 %). Чередования сатурации кислорода от 80–85 % (в масочный период) до 95–100 % (в период дыхания атмосферным воздухом) и соответственно состояния управляемой гипоксии и нормоксии обуславливают возникновение в течение первых сеансов ИНБГТ появление транзиторной реакции на гипоксию в виде понижения артериального давления (АД), появления тахикардии, потливости, легкого головокружения, а в дальнейшем, по мере формирования длительных адаптационных механизмов, развивается центральная и периферическая вазодилатация, продолжительное понижение давления, происходит восстановление частоты ритма до исходной [3].

Базовая реабилитационная программа, применяемая у представителей обеих групп, включала комплекс индивидуально подобранных воздействий. Так, при гиперadrenergическом синдроме (избыточная возбудимость, тахикардия, тремор) проводили стресс-лимитирующий комплекс – электросон или магнитотерапию [12]. Седативное воздействие достигали проведением электрофореза растворов транквилизаторов на задне-шейную и «воротниковую» область. При гиперкинетическом и тахикардальном синдроме дополнительно выполняли ежедневный электрофорез с сульфатом магния на межлопаточную область с плотностью гальванического тока до 0,05 мА/см² и экспозицией 20 мин № 10. В случае преобладания депрессивного синдрома использовали, напротив, стресс-индуцирующие факторы – синусные модульные токи, диадинамические токи, франклинизацию, дарсонвализацию.

На начальных этапах формирования АГ назначали электросон по глазнично-сосцевидной методике, с частотой от 5 до 20 Гц в начале и до 60–80 Гц в конце курса, пороговой силой тока, экспозицией от 20 до 40 минут ежедневно или через день, на курс 15–20 процедур. При цефалгическом синдроме использовали лобно-сосце-

видную или лобно-затылочную методику с индивидуально подбираемой силой тока (в среднем 0,4–1,2 мА), при частоте 150–200 Гц до пороговой (к концу курса 800–1000 Гц), длительностью импульсов 0,15–0,2 мс, экспозицией от 15 до 60 мин, 10–12 процедур, ежедневно или через день.

Использовали лечебную гимнастику, занятия на тренажерах, дозированную ходьбу, массаж [12]. Лечебную гимнастику проводили групповым способом в положениях сидя и стоя, начиная с крупных и средних мышечных групп, темп медленный или средний, их отношение к дыхательным движениям – 3 : 1, число повторений 4–6 раз. Также выполняли массаж головы, шеи, воротниковой и предсердечной области, грудного отдела позвоночника. Наиболее эффективна рефлексотерапия в дебюте гипертензивного синдрома в случае гиперсимпатикотонии [13]. Основными точками воздействия были: С7, V15, VB20, VB21, VB38, F2, F3, F14, MC6, MC7, E36, RP6, TR5, TR20.

В работе использовали несколько критериев оценивания эффективности лечения: «улучшение», «без изменений», «ухудшение». Непосредственные результаты реабилитации выражали суммой баллов интегральной оценки динамики субъективных и объективных показателей, включая динамику клинических и функциональных данных: 4 – показатель нормальный; 3 – показатель улучшился по сравнению с исходным более чем на 75 %; 2 – показатель улучшился на 25–75 %; 1 – показатель улучшился на 10–25 %; 0 – не изменился (колеблется от исходного уровня на 10 %); –1 – ухудшение по сравнению с исходным уровнем более чем на 10 %. Производили подсчет коэффициента эффективности (сумму делили на учитываемое число признаков). Полученное значение коэффициента составило основу количественной оценки результатов восстановительного лечения: значение меньше 1 оценивали как «ухудшение», 1–1,2 – «без перемен», 1,3–2,0 – «улучшение».

Эффективность реабилитационных мероприятий оценивали через 15 дней от момента старта восстановительной программы. Для оценки параметров качества жизни пользовались универсальным русскоязычным опросником SF-36.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро – Уилка. Ввиду установленного нормального типа распределения, для сравнения аналогичных цифровых показателей использовали критерий Стьюдента для зависимых/не зависимых выборок. Сравнение качественных показателей проводили при помощи критерия χ^2 (Хи-квадрат). За уровень значимости (p) принимали величину $p < 0,05$. Некоторые показатели в табл. 1 и 4 представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – ошибка среднего значения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Таблица 2

При анализе эффективности реабилитационных мероприятий оказалось, что частота критерия «ухудшение» в группах наблюдения равнялась 5,3 и 2,9 % соответственно ($p < 0,05$), частота критерия «без перемен» – 42,1 и 31,4 % соответственно ($p < 0,05$), а частота критерия «улучшение» – 52,6 и 65,7 % соответственно ($p < 0,05$) (табл. 2).

Так, частота осложненного варианта криза в группах больных равнялась 18,4 и 14,3 % соответственно ($p < 0,05$). Частота неосложненных кризов в группе 1 равнялась 7,9 %, а в группе 2 – 0 %. Частота достижения оптимального (целевого) уровня давления после окончания курса реабилитации в группе 1 равнялась 47,4 %, а в группе 2 – 57,1 % соответственно ($p < 0,05$). Достоверно ($p < 0,05$) более высокая частота достижения целевого уровня АД, а также более значимое уменьшение частоты осложненных и исчезновение неосложненных гипертензивных кризов в группе 2, по нашему мнению, является результатом синергичных (однаправленных) эффектов как базовой реабилитационной программы, так и системной вазодилатации, индуцированной воздействием прерывистой гипоксии.

Исходные величины ОФВ1 у больных статистически значимо ($p < 0,05$) были меньше, чем у здоровых (табл. 4), что является проявлением бронхиальной обструкции. Частота осложненных и неосложненных гипертензивных кризов в группах больных через 15 дней с момента начала реабилитации была разной (табл. 3).

**Эффективность кардиореспираторной
реабилитации у гипертензивных больных
пылевой ХОБЛ, абс. (%)**

Критерии эффективности	Группы больных	
	1-я (n = 38)	2-я (n = 35)
Ухудшение	2 (5,3)	1 (2,9)
Без изменений	16 (42,1)	11 (31,4)*
Улучшение	20 (52,6)	23 (65,7)*

*Различия между аналогичными показателями у больных группы 1 и 2 статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3

**Частота гипертензивных кризов
и достижения целевого уровня АД
к концу реабилитационного периода, абс. (%)**

Группы больных	
1-я (n = 38)	2-я (n = 35)
Осложненный гипертензивный криз	
7 (18,4)	5 (14,3)*
Неосложненный гипертензивный криз	
3 (7,9)	–
Частота достижения целевого АД	
18 (47,4)	20 (57,1)*

*Различия между аналогичными показателями у больных группы 1 и 2 статистически достоверны.

Таблица 4

Динамика ОФВ1 и DLCO в группах больных до и после лечения, а также у здоровых

Показатели	Этапы обследования	Группы больных		Здоровые (n = 40)
		1-я (n = 38)	2-я (n = 35)	
ОФВ1, л	Исходно	2,23 ± 0,03 ¹	2,24 ± 0,02 ¹	2,77 ± 0,03
	Через 20 дней	2,33 ± 0,02 ^{1,3}	2,45 ± 0,01 ^{1,2,3}	
DLCO, мл/мин/мм рт. ст.	Исходно	17,20 ± 0,12 ¹	17,11 ± 0,30 ¹	26,50 ± 1,20
	Через 20 дней	20,17 ± 0,56 ^{1,3}	23,06 ± 0,70 ^{1,2,3}	

¹Различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны; ²различия между аналогичными показателями у больных 1-й и 2-й групп статистически достоверны; ³различия между этапами обследования статистически достоверны.

Величина ОФВ1 является одним из простых и информативных показателей, отражающих состояние бронхиальной проходимости. Обструкция респираторных путей приводит к уменьшению скорости воздушного потока из-за возросшего бронхиального сопротивления, что функционально проявляется снижением скоростных параметров форсированного выдоха. Прирост ОФВ1 в группах больных составил 0,1 и 0,21 л соответственно ($p < 0,05$). По сравнению с группой здоровых различия величины ОФВ1 через 15 дней составило 0,44 и 0,32 л соответственно.

В группах больных исходные величины DLCO были достоверно ($p < 0,05$) снижены относительно здоровых, что указывает на нарушение процессов легочной диффузии газов вследствие как пневмосклеротических изменений паренхимы легких, так и бронхиальной обструкции. На фоне реабилитации в группе 1 прирост DLCO составил 2,97, а в группе 2 – 5,95 мл/мин/мм рт. ст. ($p < 0,05$). Несмотря на улучшение диффузионных процессов на фоне восстановительного лечения, у больных величина DLCO в группах больных так и не восстановилась до величины у здоровых.

На рис. отображены параметры качества жизни у больных двух групп после окончания реабилитационной программы. Как оказалось, величина показателя ролевого физического функционирования (ПРФФ) в группах равнялась 73,0 и 75,1 соответственно ($p < 0,05$). Эти показатели оказались статистиче-

ски достоверно меньше ($p < 0,01$), чем у здоровых ($90,0 \pm 1,12$). Показатель физического функционирования (ПФФ) в группах больных также имел значимые различия ($72,2 \pm 1,16$ и $75,7 \pm 1,11$, $p < 0,05$), что указывает на позитивное влияние комбинированной восстановительной программы у представителей группы 2.

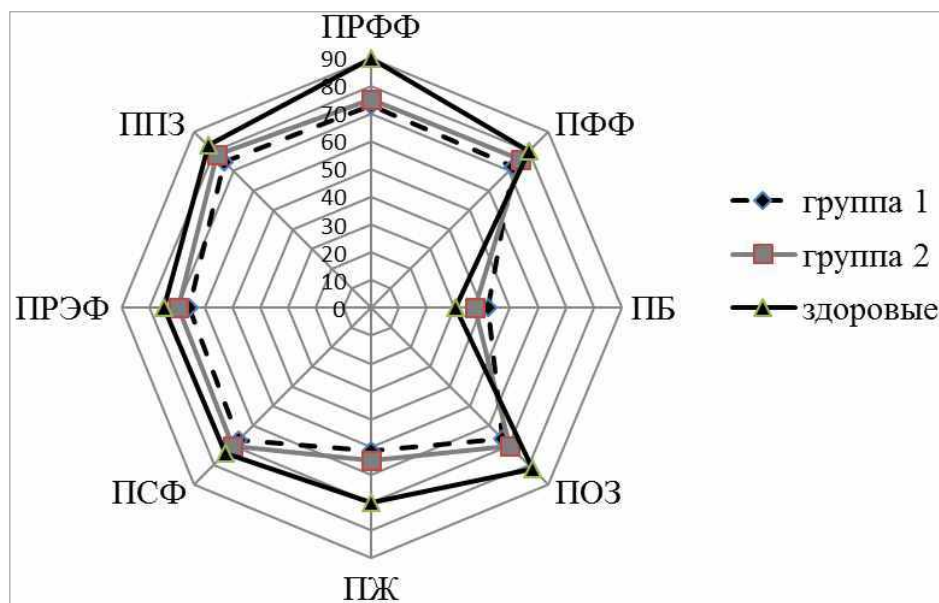


Рис. Показатели качества жизни в зависимости от варианта реабилитационной программы и у здоровых (шкала SF-36).

Показатели качества жизни:

ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования; ПФФ – показатель физического функционирования; ПБ – показатель боли;

ПОЗ – показатель общего здоровья; ПЖ – показатель жизнеспособности; ПСФ – показатель социального функционирования;

ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования; ППЗ – показатель психологического здоровья

Величина ПФФ в группах больных не достигла ($p < 0,05$) аналогичных значений у здоровых ($80,2 \pm 1,44$). Величина показателя боли (ПБ) в группах больных равнялась $42,1 \pm 0,16$ и $37,2 \pm 1,35$ соответственно, $p < 0,05$. ПБ в обеих группах больных после окончания реабилитации достоверно ($p < 0,05$) превосходил группу контроля ($30,1 \pm 2,11$). Показатель общего здоровья (ПОЗ) у больных равнялся $66,7 \pm 1,19$ и $70,2 \pm 1,44$ соответственно, $p < 0,05$. Показатель жизнеспособности (ПЖ) в группах больных равнялся $51,4 \pm 1,48$ и $54,9 \pm 1,69$, $p < 0,05$. Величина ПЖ на фоне реабилитации не достигла соответствующего аналогичного значений в контроле ($69,9 \pm 2,90$, $p < 0,01$). Показатель социального функционирования (ПСФ) в группах больных равнялся $67,5 \pm 1,24$ и $70,3 \pm 1,50$, $p < 0,05$. И хотя величина ПСФ достоверно выросла в группе 2, все же не соответствовала значению у здоровых ($74,1 \pm 1,93$). Показатель ролевого эмоционального функционирования (ПРЭФ) в группах больных равнялся $65,4 \pm 0,70$ и $69,2 \pm 1,58$, $p < 0,05$. Несмотря на то, что величина ПРЭФ в группе 2 приблизилась к контрольной, все же имели место статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от группы здоровых. Показатель психологического здоровья (ППЗ) в груп-

пах больных равнялся $74,6 \pm 1,30$ и $78,4 \pm 1,65$ соответственно, $p < 0,05$. Различия между группами больных и здоровых ($83,0 \pm 2,06$) оказались статистически достоверными ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результатом комплексной кардиореспираторной реабилитационной программы с включением сеансов гипокситерапии явилось повышение эффективности восстановительных мероприятий и улучшение параметров качества жизни, что достигалось за счет синергичного воздействия традиционных подходов с сеансами ИНБГТ. Такая комплексная программа оказывала более выраженное позитивное воздействие как на течение гипертензивного, так и респираторного синдромов.

2. Предложенный реабилитационный подход позволяет дополнительно улучшить результативность восстановительных мероприятий (на 13,1 % увеличить частоту позитивных результатов), на 9,7 % увеличить частоту достижения целевого уровня АД, на 4,1 % уменьшить частоту осложненных и на 7,9 % неосложненных гипертензивных кризов, улучшить бронхиальную проходимость и диффузионную

способность легких, частично восстановить комплекс психологических, социальных и болевых параметров качества жизни.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Васильева О.С., Кравченко Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(5):22–26.

2. Vested A., Kolstad H.A., Basinas I. et al. Dust exposure and the impact on hospital readmission of farming and wood industry workers for asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2021;1(47):163–167.

3. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Ляшенко Е.Г. и др. Качество жизни больных с пылевой хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с дислипидемией. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2021;1:5–9.

4. Игнатенко Г. А., Мухин И. В., Ляшенко Е. Г. и др. Влияние разных режимов лечения на параметры активности системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологией. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2020;3:280–283.

5. Велижанина И.А., Гапон Л.И., Евдокимова О.В. и др. Оценка эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования артериального давления. *Клиническая практика*. 2017;4:51–54.

6. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021;6(4):73–80.

7. Игнатенко Г.А. Современные возможности адаптационной медицины. *Клиническая медицина*. 2008;11(1):56.

8. Gloeckl R., Jarosch I., Schneeberger T. et al. Comparison of supplemental oxygen delivery by continuous versus demand based flow systems in hypoxemic COPD patients – A randomized, single-blinded cross-over study. *Respiratory Medicine*. 2019;156:26–32.

9. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Иванов А.Б., Шхажумов К.Ю. Интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019;96(2):27–32.

10. Кызы Кардашова З.З., Василенко И.А., Григорьев Г.И. Применение интервального гипоксигипероксического тренинга в эстетической медицине. *Лечащий врач*. 2018;5:18–20.

11. Николаева А.Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте. Витебск: ВГМУ, 2015. 150 с.

12. Вязова А.В. Стратегия физиотерапии в санаторном лечении хронической обструктивной болезни легких с коморбидными состояниями. *Международный научно-*

исследовательский журнал. 2021;6(108):92–97. doi: 10.23670/IRJ.2021.108.6.051.

13. Liu Q., Duan H., Lian A. et al. Rehabilitation effects of acupuncture on the diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021;7(16):2023–2037.

REFERENCES

1. Vasilyeva O.S., Kravchenko N.Y. Chronic obstructive pulmonary disease as an occupational disease: risk factors and the problem of medical and social rehabilitation of patients. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*. 2015;21(5):22–26. (In Russ.).

2. Vested A., Kolstad H.A., Basinas I. et al. Dust exposure and the impact on hospital readmission of farming and wood industry workers for asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2021;1(47):163–167.

3. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Lyashenko E.G. et al. Quality of life of patients with dust chronic obstructive pulmonary disease associated with dyslipidemia. *Vestnik gigieny i epidemiologii = Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2021;1:5–9. (In Russ.).

4. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Lyashenko E.G., etc. Influence of different treatment regimens on parameters of systemic inflammation activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease with dust etiology. *Vestnik gigieny i epidemiologii = Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2020;3:280–283. (In Russ.).

5. Velizhanina I.A., Gapon L.I., Evdokimova O.V. et al. Evaluation of the efficacy of intermittent normobaric hypoxotherapy in the treatment of hypertension by daily blood pressure monitoring. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice*. 2017;4:51–54. (In Russ.).

6. Ignatenko G.A., Denisova E.M., Sergienko N.V. Hypoxotherapy as a promising method of increasing the effectiveness of complex treatment of comorbid pathology. *Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii = Bulletin of urgent and recovery surgery*. 2021;6(4):73–80. (In Russ.).

7. Ignatenko G.A. Modern possibilities of adaptation medicine. *Klinicheskaya medicina = Clinical medicine*. 2008;11(1):56. (In Russ.).

8. Gloeckl R., Jarosch I., Schneeberger T. et al. Comparison of supplemental oxygen delivery by continuous versus demand based flow systems in hypoxemic COPD patients – A randomized, single-blinded cross-over study. *Respiratory Medicine*. 2019;156:26–32.

9. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Ivanov A.B., Shkhagumov K.Yu. Interval hypoxotherapy and enteral oxygenotherapy in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2019;96(2):27–32. (In Russ.).

10. Kyzy Kardashian Z.Z., Vasilenko I.A., Grigoriev G.I. Application of interval hypoxo-hyperoxic training in aesthetic medicine. *Lechaschi Vrach = The Attending Physician*. 2018;5: 1–20. (In Russ.).

11. Nikolaeva A.G. Use of adaptation to hypoxia in medicine and sports. Vitebsk, VGMU Publ., 2015. 150 p. (In Russ.).

12. Vyazova A.V. Strategy of physical therapy in sanatorium treatment of chronic obstructive pulmonary disease

with comorbidities. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal = International Research Journal*. 2021;6(108):92–97. (In Russ.) doi: 10.23670/IRJ.2021.108.6.051.

13. Liu Q., Duan H., Lian A. et al. Rehabilitation effects of acupuncture on the diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021;7(16):2023–2037.

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

Информация об авторах

Г.А. Игнатенко – заслуженный деятель науки и техники, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней; ректор, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; gai-1959@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9676-5774>

И.В. Мухин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 4, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; zambezi29@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0958-1646>

А.В. Сочилин – ассистент кафедры внутренних болезней № 4, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; xapek@yandex.com

В.М. Гольченко – врач-кардиолог учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника», Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; golchenko-vlad@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 22.03.2023; одобрена после рецензирования 26.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the author

G.A. Ignatenko – Honored Worker of Science and Technology, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases; Rector, Donetsk Gorky National Medical University, Donetsk, Russia; gai-1959@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9676-5774>

I.V. Mukhin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 4, Donetsk Gorky National Medical University, Donetsk, Russia; zambezi29@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0958-1646>

A.V. Sochilin – Assistant of the Department of Internal Diseases No. 4, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia; xapek@yandex.com

V.M. Golchenko – Cardiologist of the educational, Scientific and medical complex "University Clinic", Donetsk Gorky National Medical University, Donetsk, Russia; golchenko-vlad@rambler.ru

The article was submitted 22.03.2023; approved after reviewing 26.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Клинические особенности рецидивирующего бронхита у детей, протекающего на фоне персистирующих герпесвирусных инфекций

Е.Б. Касьмова¹✉, К.Ж. Енгибарян¹, Х.И. Арсанова¹, В.С. Сиротенко²

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В приоритетных направлениях в педиатрии особое место отводится совершенствованию основ медицинского наблюдения за больными с рецидивирующей бронхолегочной патологией, в частности рецидивирующим бронхитом. Среди причин, нередко определяющих возникновение заболевания, его последующее течение, а, порой, и исход, большая роль придается инфекции, в том числе герпесвирусной.

Ключевые слова: дети, рецидивирующий бронхит, герпесвирусные инфекции

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-94-97>

Clinical features of recurrent bronchitis in children with persistent herpes virus infections

E.B. Kasymova¹✉, K.Zh. Engibarjan¹, H.I. Arsanova¹, V.S. Sirotenko²

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. A special place is given to the priority areas in pediatrics to improve the basics of medical supervision of patients with recurrent bronchopulmonary pathology, in particular recurrent bronchitis. Among the reasons that often determine the onset of the disease, its subsequent course, and sometimes the outcome, an important role is given to infection, including herpesvirus.

Keywords: children, recurrent bronchitis, herpesvirusinfections

Частая респираторная заболеваемость у детей остается актуальной проблемой современной педиатрии. Особый интерес представляют заболевания дыхательной системы с рецидивирующим течением. В структуре этих заболеваний у детей существенное место занимает рецидивирующий бронхит (РБ). Распространенность РБ составляет 16,4 случаев на 1 000 детей [1, 2, 3]. Из 1 000 детей ими страдает 40–50 человек в возрасте 1–3 лет, 75–100 человек – 4–6 лет и 30–40 человек – 7–9 лет. В экологически неблагоприятных зонах патология намного выше. Так, в возрасте 3–6 лет она выше в 5–6 раз, чем в благоприятных районах, достигая 250 случаев на 1 000 детей [4, 5].

Согласно принятой классификации, РБ – бронхит без явлений обструкции, эпизоды которого повторяются 2–3 раза в течение 1–2 лет на фоне острых респираторных вирусных инфекций и продолжаются до 2 недель и более [2, 3].

Рецидивирующий бронхит – нозология, казалось бы, давно изученная и не требующая дальнейших научных поисков. Выявлены основные патогенетические механизмы, пусковые факторы, особенности течения,

разработаны методы диагностики и лечения этого заболевания у детей. Однако и сегодня возникает ряд вопросов. Почему с каждым годом все больше детей страдает этой патологией? Почему, несмотря на применение современных методов лечения, не удается добиться быстрого выздоровления пациента? Почему все чаще возникают повторные эпизоды обострения бронхита? Конечно же, это можно объяснить незрелостью организма ребенка вследствие гестационной, морфофункциональной незрелости; задержки развития в силу действия приобретенных заболеваний; особенностью возбудителя, контаминирующего бронхиальное дерево; вследствие недостаточности или дисфункции локального либо общего иммунитета; неблагоприятной экологической ситуацией (пассивное курение, дровяное или газовое отопление и т.д.). Всеми этими причинами достаточно сложно управлять и поэтому остается только уменьшать их воздействие на организм ребенка. Но существуют факторы, которые можно и необходимо корригировать при ведении таких пациентов [4].

Среди причин, нередко определяющих реализацию заболевания, его последующее течение, а, порой,

и исход, большая роль в патогенезе рецидивирующего бронхита придается инфекции. Инфекции могут быть как пусковым механизмом развития заболевания, особенно у детей раннего возраста, так и триггерным механизмом обострений рецидивирующего бронхита [6]. В настоящее время появляются новые подтверждения значимости вирусов группы герпеса, инфицированность которыми очень высока [7]. Это данные о характере и направленности воздействия герпесвирусов на организм ребенка, об их влиянии на развитие патологических процессов в различных органах и системах – бронхолегочной, сердечно-сосудистой и др. и в том числе на формирование контингента часто и длительно болеющих детей (ЧБД).

В работе А.С. Левиной показано, что частые рецидивы респираторных заболеваний у детей в 87 % случаев обусловлены тем или другим типом герпесвирусов: Эпштейна – Барр, ЦМВ или ВГЧ 6-го типа, в 44 % случаев при этом присоединяется бактериальная флора [8]. Обладая высокой тропностью к клеткам эпителия слизистой оболочки дыхательных путей, длительной персистенцией в организме, они могут впоследствии приводить к установлению порочного круга «инфекция – иммунодепрессия – инфекция».

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности клинического течения рецидивирующего бронхита у детей, протекающего на фоне персистирующих герпесвирусных инфекций.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Участниками исследования были 117 детей в возрасте от 4 до 6 лет, находившиеся на стационарном лечении в отделении пульмонологии ГБУЗ АО ОДКБ им. Н.Н. Силищевой и ГБУЗ АО ОИКБ им. А.М. Ничоги г. Астрахани с диагнозом рецидивирующий бронхит, в период обострения заболевания. При проведении исследования были учтены все законодательные и этические требования.

Критерии включения: госпитализированные больные в возрасте от 4 до 6 лет с установленным диагнозом рецидивирующий бронхит герпесвирусной этиологии, наличие информированного согласия родителей на участие их ребенка в исследовании.

Критерии исключения: другие вирусные и бактериальные инфекции, наличие тяжелых соматических заболеваний, отказ родителей принимать участие в исследовании, социально незащищенные группы.

Диагноз рецидивирующий бронхит устанавливали в соответствии с утвержденными критериями – повторные эпизоды острого бронхита 2–3 раза и более в течение года.

Объективный статус пациентов исследовался по общепринятой схеме. Проводились общеклинические, биохимические исследования; рентгенография орга-

нов грудной клетки, ЭКГ, УЗ-исследование органов брюшной полости – по показаниям.

Для верификации возбудителя методом иммуноферментного анализа определяли отдельно специфические антитела классов IgM и IgG к капсидному (VCA) антигену Эпштейна – Барр вирусу, цитомегаловирусу (IgM и IgG), вирусу простого герпеса I–II типа (IgM и IgG) (наборами реагентов фирмы «Вектор-Бест» Новосибирск, Россия). Методом полимеразной цепной реакции определяли ДНК исследуемых вирусов в сыворотке крови с помощью тест-систем производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва): «Ампли-Сенс® цитомегаловирус-500/ВКО-800», «Ампли-Сенс® EBV-Eph» и «Ампли-Сенс® HSV I, II-FL». Интерпретация серологических и вирусологических данных проводилась в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Статистическая обработка осуществлялась программами Statistica 12.6 и Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлено, что среди больных РБ преобладали дети (64,9 %), проживающие в городской местности. Среди госпитализированных: мальчиков – 65 (55,5 %) и девочек – 52 (44,4 %). Количество часто болеющих детей составило 82,0 %, из них 71,8 % детей посещали ДДУ, 28,2 % детей – неорганизованные.

Из особенностей анамнеза жизни наблюдавшихся нами детей – 14,5 % родились недоношенными, 1,7 % перенесли аспирационную пневмонию, анемия встречалась у 59,8 % наблюдаемых детей, атопический дерматит – у 25,6 %, проявления пищевой аллергии – у 12,8 %, у них же отмечалось раннее смешанное, а затем и искусственное вскармливание, дефицит витамина Д – у 11,9 %. На первом году жизни 62,3 % наблюдаемых лечились по поводу острой респираторной вирусной инфекции, около 5,1 % детей перенесли внебольничную пневмонию. Большинство (53,8 %) детей были «пассивными курильщиками». Родители большинства детей с рецидивирующим бронхитом имеют очаги хронической инфекции (ринит, фарингит, тонзиллит, бронхит).

Анализ наличия персистирующих герпесвирусных инфекций у детей с РБ показал их широкое распространение. В результате исследования было определено, что 89 (76,0 %) из 117 пациентов были инфицированы герпесвирусными агентами (к цитомегаловирусу – 24,7 %, к вирусу Эпштейна – Барр – 47,2 %, к вирусу простого герпеса 1, 2-го типа – 28,1 %), причем у 48 (53,9 %) из них выявлено активное течение инфекционного процесса (ДНК вируса Эпштейна – Барр выявлена у 47,9 % детей, цитомегаловируса – у 18,7 %, вируса простого герпеса 1,2 типа – у 10,5 %, при этом

у 22,9 % больных – их сочетание (ВЭБ + ЦМВ + ВПГ 1, 2-го типов), и только у 41 (46,1 %) инфицированного ребенка наблюдалось латентное течение (выявлен низкий в динамике исследования уровень специфических IgG к изучаемым агентам).

Анализ частоты обострения заболевания показал, что у детей с персистирующей герпесвирусной инфекцией чаще обострение заболевания от 4 до 6 раз в год (80,9 % случаев), от 2 до 3 раз в год – в 6,8 % случаев, у остальных (12,3 %) – более 6 раз в год.

В клинической картине РБ у всех детей (100 %) наблюдали проявления интоксикации: субфебрилитет – у 38 (32,5 %) детей, лихорадка (выше 38,1 °С) – у 17 (14,5 %), слабость, адинамия – у 90 (76,9 %), снижение аппетита – у 86 (73,5 %), эмоциональная лабильность – у 67 (57,3 %) детей.

У 72,6 % детей отмечали затрудненное носовое дыхание, слизистое отделяемое из носа – у 47,9 %. У 100 % детей доминирующим симптомом являлся кашель, из них у 45,3 % – малопродуктивный, у остальных детей – продуктивного характера. Признаки экспираторного затруднения дыхания, шумного или свистящего характера – у 25,6 % детей, включение вспомогательной мускулатуры в акте дыхания – у 9,4 %, раздувание крыльев носа – у 23,9 %. Кроме того, выявлялась бледность кожных покровов у 62,4 % детей, сухость кожи – у 19,6 %, периоральный цианоз – у 39,3 % детей.

Клиническая картина у 95,7 % больных РБ характеризовалась увеличением лимфоузлов разных групп, гипертрофией миндалин – у 79,5 %. Перкуторно над легкими определялся коробочный оттенок перкуторного звука – у 25,6 %. Аускультативно – рассеянные сухие хрипы – у 45,3 % детей, влажные, разнокалиберные – у 44,5 %, у 8,5 % – приглушенность тонов сердца, у 11,9 % – выслушивался систолический шум на верхушке сердца. Гепатомегалия – у 52,9 % больных, гепатоспленомегалия – у 32,7 %.

При исследовании периферической крови выраженные сдвиги не были характерны: у 25,6 % умеренно ускоряется скорость оседания эритроцитов (СОЭ), незначительный лейкоцитоз – у 17,1 %, анемия (32,5 %), лимфоцитоз (100 %), лимфоцитоз (62,4 %). У 1/3 больных отмечалось повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ). Рентгенологически определяли двустороннее усиление легочного рисунка (100 %), расширение корней легких (100 %), повышение прозрачности легочных полей (32,5 %), сгущение рисунка в прикорневых отделах (25,6 %). У 10,3 % детей на ЭКГ выявляли признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдения показывают необходимость при рецидивирующих бронхитах целенаправленного поиска инфекционных агентов, в первую очередь вирусов группы герпеса с последующим соответствующим лечением.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Волков И. К. Часто болеющие дети : дифференциальная диагностика и терапия. *Российский аллергологический журнал : сб. тематических статей по проблеме «Часто болеющие дети»*. 2006; Приложение:48–63.
2. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. Доп. изд. М.: ПедиатрЪ, 2012. 479 с.
3. Учайкин В. Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики. *Педиатрия*. 2009;1(87):127–131.
4. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Аксенов И.А. Прогнозирование частых заболеваний у детей экологически неблагоприятного региона. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009;2:62.
5. Пикуза О.И., Смородинова Е.А. Этиология и патогенез рецидивирующих бронхитов у детей. *Казанский медицинский журнал*. 2002;2(83):128–130.
6. Зайцева О. В. Роль инфекции в развитии бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. *Человек и лекарство: труды XV Российского национального конгресса*. Москва, 14–18 апреля 2008 г. М.: Рекламно-информационный центр «Человек и лекарство», 2008. Т. 2. С. 370–398.
7. Джумагазиев А.А., Джальмухамедова Э.И., Райский Д.В. Цитомегаловирусная инфекция: влияние на здоровье детей раннего возраста. *Астраханский медицинский журнал*. 2014;1(9):8–23.
8. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у детей с рекуррентным течением респираторных заболеваний. *Детские инфекции*. 2014;4(13):41–45.

REFERENCES

1. Volkov I.K. Often ill children: differential diagnosis and therapy. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal: sb. tematicheskikh statei po probleme "Chasto boleyushchie deti" = Russian Allergological Journal: Sat. thematic articles on the problem "Often sick children"*. 2006;App.:48–63. (In Russ.).
2. Tatochenko V.K. Respiratory diseases in children: a practical guide. Add. ed. Moscow; Pediatrician, 2012. 479 p. (In Russ.).
3. Uchaykin V.F. Recurrent respiratory infections in children: use of immunomodulators for treatment and prevention. *Pediatria = Pediatrics*. 2009;1(87):127–131. (In Russ.).
4. Dzhumagaziev A.A., Bezrukova D.A., Aksenov I.A. Prediction of frequent diseases in children of an environmentally unfavorable region. *Voprosy diagnostiki v pediatrii = Diagnostic issues in pediatrics*. 2009;2:62. (In Russ.).
5. Pikuza O.I., Smorodinova E.A. Etiology and pathogenesis of recurrent bronchitis in children. *Kazanskiy meditsinskii zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2002;2(83):128–130. (In Russ.).
6. Zaitseva O.V. The role of infection in the development of bronchobstructive syndrome in young children. *Chelovek i lekarstvo: trudy XV Rossiiskogo natsional'nogo kongressa = Man and medicine: works of the XV Russian National Congress*.

Moscow, April 14–18, 2008. Moscow; Advertising and Information Center "Man and Medicine", 2008. Vol. 2. P. 370–398. (In Russ.).

7. Dzhumagaziev A.A., Dzhalmukhamedova E.I., Raisky D.V. Cytomegalovirus infection: effect on the health of young children.

Astrakhanskii meditsinskii zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2014;1(9):8–23. (In Russ.).

8. Levina A.S., Babachenko I.V. Persistent infections in children with recurrent respiratory diseases. *Detskie Infektsii = Children infections*. 2014;4(13):41–45. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Екатерина Башировна Касымова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; ✉ katerina.kasymova@yandex.ru

Каринэ Жоржиковна Енгибарян – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; mo2309@yandex.ru

Хяди Исмаиловна Арсанова – аспирант кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; hadi_ismailovna299794@mail.ru

Виктор Сергеевич Сиротенко – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sirotenko.viktor@ysndex.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2023; одобрена после рецензирования 29.05.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Ekaterina B. Kasymova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; ✉ katerina.kasymova@yandex.ru

Karine Zh. Yengibaryan – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; mo2309@yandex.ru

Khadi I. Arsanova – Postgraduate student of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; hadi_ismailovna299794@mail.ru

Viktor S. Sirotenko – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sirotenko.viktor@ysndex.ru

The article was submitted 20.02.2023; approved after reviewing 29.05.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Алгоритм диагностики осложненных опухолей тонкой кишки

Н.И. Фетисов¹, С.С. Маскин¹, А.Я. Коровин², К.И. Попандопуло², В.В. Матюхин¹✉

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Аннотация. Опухоли тонкой кишки составляют до 5 % опухолей желудочно-кишечного тракта, дооперационная диагностика осложненных опухолей тонкой кишки – это одна из сложных проблем хирургии. На основании ретроспективного изучения результатов обследования и лечения 101 пациента проведен анализ клинических и патоморфологических проявлений осложненных опухолей тонкой кишки, определен перечень необходимых диагностических мероприятий с оценкой их диагностических возможностей, что позволило повысить эффективность хирургического лечения.

Ключевые слова: опухоли тонкой кишки, кровотечение, перфорация, инвагинация, кишечная непроходимость, хирургическое лечение

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-98-104>

Algorithm for the diagnosis of complicated tumors of the small intestine

N.I. Fetisov¹, S.S. Maskin¹, A.Ya. Korovin², K.I. Popandopulo², V.V. Matyukhin¹✉

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract. Tumors of the small intestine account for up to 5 % of tumors of the gastrointestinal tract; preoperative diagnosis of complicated tumors of the small intestine is one of the most difficult problems in surgery. Based on a retrospective study of the results of examination and treatment of 101 patients, an analysis of the clinical and pathomorphological manifestations of complicated tumors of the small intestine was carried out, a list of necessary diagnostic measures was determined with an assessment of their diagnostic capabilities, which allowed to increase the effectiveness of surgical treatment.

Keywords: tumors of the small intestine, bleeding, perforation, intussusception, intestinal obstruction, surgical treatment

Проблема диагностики и лечения осложненных опухолей тонкой кишки (ООТК) в современной литературе отражена достаточно скупо. Во-первых, это связано с редкостью патологии, во-вторых, с тем, что чаще всего, ООТК проявляются кровотечением, перфорацией либо кишечной непроходимостью [1]. Такие пациенты оперируются в экстренном или срочном порядке и наличие опухоли тонкой кишки (ОТК) является операционной находкой. Диагностика ОТК на ранних этапах, до развития серьезных осложнений, особенно трудна, поскольку симптомы ОТК неопределенны и неспецифичны.

Опухоли тонкой кишки встречаются в 5 % случаев среди всех новообразований ЖКТ [2, 3, 4]. Средний возраст пациентов с доброкачественными ОТК составляет 62 года [2, 3, 5]. В 20 % случаев опухоль имеет злокачественный характер [2, 3, 4]. Средний возраст больных со злокачественными ОТК составляет 57 лет, имеется преобладание частоты возникновения ОТК у мужчин и представителей негроидной расы [2, 6, 7].

Наиболее часто встречающимся видом ОТК является аденокарцинома. По данным литературы, определены факторы риска развития аденокарциномы тонкой кишки. При семейном полипозе и синдроме Гарнера (Garner) частота возникновения ОТК составляет 1 на 1700 случаев. Наличие синдрома Пейтца Егерса (Peutz-Jeghers) определяет риск развития аденокарциномы тонкой кишки в 2,4 % случаев. У пациентов с болезнью Крона (Crohn) риск развития аденокарциномы тонкой кишки в 100 раз выше, чем у сопоставимой по полу и возрасту группы населения. Значительным фактором риска является целиакия, при этом частота развития аденокарциномы возрастает на 80 % по сравнению с сопоставимой контрольной группой населения [2, 3, 4, 6, 7].

Результаты оперативного лечения ООТК нельзя считать удовлетворительными, при развитии осложнений опухоль резектабельна только в 59 % случаев, при этом 5-летняя выживаемость составляет только 49 % [4, 8]. Проводимая послеоперационная химио- и радиотерапия

малоэффективна, в группе «радикально» оперированных пациентов у 25 % развивается рецидив опухоли, у 33 % отдаленные метастазы [3, 6, 8, 9, 10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ встречаемости различных осложнений ОТК. Улучшить результаты дооперационной диагностики и хирургического лечения ООТК на основе применения разработанного диагностического алгоритма.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены пациенты с ООТК, которые были обследованы и пролечены в период с 2006 по 2022 г. в хирургических отделениях кафедры госпитальной хирургии ВолгГМУ и кафедры факультетской и госпитальной хирургии КубГМУ 101 чел.

В экстренном и срочном порядке по поводу перфорации опухоли или обтурационной тонкокишечной непроходимости с инвагинацией либо без нее оперированы 73 пациента, из них у 6 выполнены паллиативные операции в виде билиодигестивных и межкишечных анастомозов, в одном случае лапароскопическая биопсия опухоли.

После стабилизации состояния оперированы в отсроченном порядке 28 пациентов с персистирующей тонкокишечной непроходимостью и остановленным кровотечением.

Средний возраст пациентов составил (56,7 ± 9,4) года (35 лет *min*, 77 лет *max*). Мужчин было 37 (36,7 %), женщин 64 (63,3 %).

Опухоли двенадцатиперстной (ДПК) и тощей кишки (ТК) осложнились рецидивирующим кишечным кровотечением (КК) в 10 случаях (29,4 %), кишечным кровотечением в сочетании с симптомами кишечной непроходимости (КК + ОКН) в 7 случаях (20,6 %), инвагинация с тонкокишечной непроходимостью (ИК + ОКН) наблюдалась у 4 пациентов (11,8 %), обтурационная кишечная непроходимость (ОКН) в 11 случаях (32,4 %), в двух случаях (5,9 %) была диагностирована перфорация кишечника (ПерК).

Локализация ООТК в подвздошной кишке (ПК) у пяти пациентов осложнилась развитием ПерК (7,5 %), перфорацией в сочетании ОКН (ПерК + ОКН) у 5 (7,5 %), ОКН у 43 (64,2 %), ИК + ОКН у 9 (13,4 %), рецидивирующим КК у 4 пациентов (6,0 %), КК + ОКН у одного пациента (1,5 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При отсутствии витальных осложнений ОТК пациентам показано полноценное дооперационное обследование. С этой целью был разработан диагностический алгоритм (рис. 1).



Рис. 1. Алгоритм диагностики осложненных опухолей тонкой кишки

Первичный этап диагностики, по нашему мнению, должен включать: обзорную рентгенографию органов брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и колоноскопию, что позволяет

выявить заболевания желудка, доступных для осмотра отделов ДПК и толстой кишки. При отсутствии патологии, при проведении первичного обследования, больным, при наличии возможности, показана капсульная энтероскопия. Следующим этапом считаем

обязательное дооперационное стадирование опухоли на основе данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости в режиме ангиографии. Заключительным этапом диагностики является лапароскопия с определением степени резектабельности опухоли и получением биопсийного материала, далее следуют лапароскопически ассистированная резекция тонкой кишки либо открытая операция.

Реализация предложенного алгоритма позволяет в течение 2–3 суток выявить патологию, локализовать уровень и протяженность поражения тонкой кишки, определить стадию опухоли и выполнить адекватное хирургическое пособие.

В ургентной ситуации, при наличии клинической картины ОКН, профузного КК, перитонита, диагностический спектр сужается до минимума, и включает обзорную рентгенографию органов брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и экстренную

лапаротомию, которая и является заключительным диагностическим этапом.

Диагностическая ценность, чувствительность и специфичность методов диагностики ООТК в экстренной ситуации и при плановом обследовании различны [11, 12]. Обзорная рентгенография позволила выявить свободный газ в брюшной полости у 10 из 12 пациентов (83,3 %) с перфорациями тонкой кишки и перитонитом. Еще у двух больных прикрытые перфорации были выявлены во время лапаротомии. Ультразвуковое исследование на фоне кишечной непроходимости ($n = 51$) позволило выявить ОТК у 20 пациентов (39,2 %), при этом у 17 пациентов (33,3 %) в стенке кишки были визуализированы гипозоногенные, однородные, преимущественно внутриспросветные структуры с ее утолщением и деформацией (рис. 2), признаки инвагинации у 3 (5,9 %) (рис. 3). У 31 пациента ОТК как причина ОКН выявлена не была (60,8 %).



Рис. 2. Гетерогенные внутриспросветные структуры неправильной формы на фоне расширенных петель тонкой кишки (выделены белым контуром)

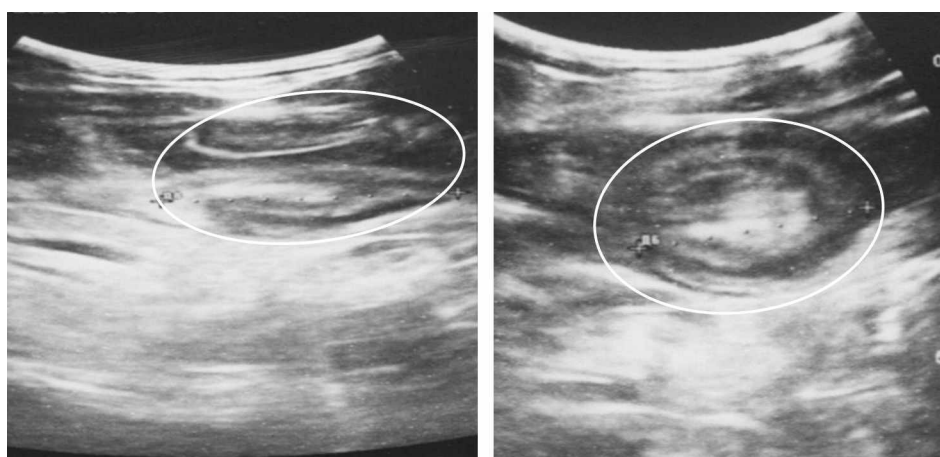


Рис. 3. Ультразвуковая картина инвагинации, инвагинат отмечен белым контуром

Ультразвуковое исследование, выполненное в плановом порядке 17 пациентам с персистирующей ОКН и купированным КК, позволило выявить ОТК только у троих (17,6 %).

Из 21 больного с признаками КК колоноскопия была выполнена 15 (71,4 %). При этом у 8 пациентов

(53,3 %) удалось выявить кровь, поступающую через Баугиниеву заслонку в купол слепой кишки.

Капсульная энтероскопия [13], проведенная 4 больным, позволила визуализировать патологический очаг, провести оценку гемостаза и определить характер роста опухоли (рис. 4).

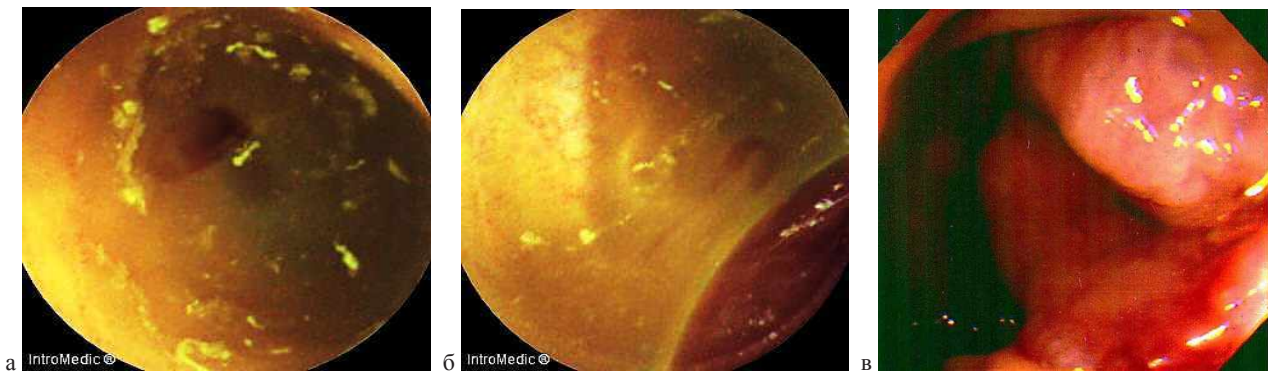


Рис. 4. Капсульная энтероскопия:

- а) продолжающееся кровотечение из подслизистого образования;
б) фиксированный сдуток в просвете кишки; в) экзофитная опухоль

Наиболее информативным методом обследования при ООТК мы считаем МСКТ брюшной полости в режиме ангиографии, которая у 31 пациента (59,6 %) позволила не только диагностировать, но и стадировать ООТК, выявить характерные признаки, соответствующие гистологической структуре опухоли. Выявлены общие патогномичные признаки ООТК: при эндофитном росте опухоли локальные изменения проявлялись утолщением стенки кишки более 10–15 мм и сужением ее просвета, экзофитный тип проявляется узлом, растущим в просвет кишки. При контрастном усилении ткань опухоли накапливала контрастный препарат более интенсивно, чем подслизистый и мышечный слои неизменной стенки кишки. Лимфомы на компьютерных томограммах проявлялись либо узловой инфильтрацией, либо утолщением стенки кишки в пределах сегмента, при этом накопление препарата происходило преимущественно по периферии опухоли в виде тонкого ободка, что отражало окрашивание неизменной слизистой оболочки. Саркомы представляли неоднородные по структуре образования с признаками инфильтра-

тивного роста. Неоднородность была обусловлена, как правило, массивным некрозом и последующим развитием кистозной дегенерации. Для сарком, при контрастном усилении, было характерно интенсивное, неоднородное окрашивание опухоли и значительная инфильтрация окружающей кишку жировой клетчатки. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) на МСКТ имели вид ограниченного мягкотканого экзофитного образования, с признаками экспансивного роста. Доброкачественные GIST имели однородную структуру, при контрастном усилении интенсивно окрашивались, что часто служило их «визитной карточкой». Злокачественные GIST при контрастном усилении чаще проявлялись неоднородной структурой, что объясняется развитием в структуре опухоли некротических изменений и кистозной дегенерации (рис. 5).

Все пациенты были оперированы, 73 срочно и экстренно, 28 в отсроченном порядке. Резектабельность при этом составила 86,8 %. Гистологическая структура опухолей, характер осложнений и локализация представлена в табл.



Рис. 5. МСКТ брюшной полости в режиме ангиографии:

- а) эндофитная опухоль в инвагинате; б) лимфома подвздошной кишки;
в) аденокарцинома двенадцатиперстной кишки

Морфологическая структура, локализация опухолей тонкой кишки и характер осложнений

№	Структура опухоли (патологогистологическое и патологогистохимическое исследования)	Кол-во больных, (n)	Локализация опухоли			Виды осложнений					
			ДПК	ТК	ПК	ОКН	КК + ОКН	КК	ПерК + ОКН	ПерК	ИК + ОКН
1	Аденокарцинома	46	3	2	41	33	–	–	5	6	3
2	Гемангиома (гемангиоперицитомы)	6	–	6	–	–	2	2	–	1	1
3	Лимфома	7	1	2	4	4	–	3	–	–	–
4	Миофиброматоз	1	–	1	–	1	–	–	–	–	–
5	Карциноид	3	–	–	3	3	–	–	–	–	–
6	Гетеротопия слюнной железы	1	1	–	–	–	–	1	–	–	–
7	GIST злокачественные:	15	–	3	12	8	–	–	–	–	7
	а) эпителиоидная лейомиобластома	11	–	3	8	7	–	–	–	–	4
	б) веретенчатая лейомиобластома	4	–	–	4	1	–	–	–	–	3
8	GIST доброкачественные:	22	1	14	7	5	6	8	–	–	3
	а) лейомиома	17	–	13	4	2	5	8	–	–	2
	б) неврилеммома	1	–	1	–	–	1	–	–	–	–
	в) мезенхимомы	3	–	–	3	3	–	–	–	–	–
	г) аденоматозный полип	1	1	–	–	–	–	–	–	–	1
Всего		101	6	28	67	54	8	14	5	7	13

Примечание: ДПК – двенадцатиперстная кишка, ТК – тощая кишка, ПК – подвздошная кишка, ОКН – острая кишечная непроходимость, КК – кишечное кровотечение, ПерК – перфорация кишки, ИК – инвагинация кишки

Таким образом, ретроспективный анализ клинического материала не позволил выделить определенную возрастную группу пациентов с ООТК, при этом заболевание было преимущественно характерно для женщин (соотношение мужчин и женщин 1 : 1,7).

Наиболее часто встречалось поражение подвздошной кишки (n = 67), морфологическая структура опухолей была представлена аденокарциномами (61,2 %), злокачественными (17,9 %) и доброкачественными (10,4 %) GIST, лимфомами (6 %) и карциноидами (4,5 %). Осложнения были представлены обтурационной непроходимостью с инвагинацией и перфорацией либо без них и, реже, кровотечениями.

Следующей, по частоте, поражалась тощая кишка (n = 28), морфология опухолей была представлена лейомиомой (46,4 %), гемангиомой (21,4 %), лейомиобластомой (10,7 %), дважды (7,1 %) мы наблюдали аденокарциномы и лимфомы, по одному разу (3,6 %) миофиброматоз, неврилеммому [14]. Для опухолей этой локализации были характерны осложнения в виде кровотечения, в единичных случаях тонкокишечной непроходимости и сочетания инвагинации с кишечной непроходимостью и перфорацией.

Поражение ДПК отмечалось редко (n = 6), в трех случаях (50,0 %) были выявлены аденокарциномы, еще в одном (16,7 %) аденоматозный полип, все с раз-

витием ОКН, однократно (16,7 %) лимфома и аденокарцинома из эктопированной ткани слюнной железы, осложненная кровотечением [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли тонкой кишки на ранних стадиях развития, как правило, протекают бессимптомно. Осложнения опухоли тонкой кишки в большинстве случаев являются первым признаком заболевания. Наиболее частым осложнением ОТК является кишечная непроходимость, на втором месте по частоте находится кровотечение, перфорация кишки на третьем.

Разработка и реализация алгоритма обследования больных с осложненными опухолями тонкой кишки позволила выявить прямые и косвенные диагностические признаки данной патологии, определить стадию развития болезни и выполнить радикальные операции у 86,8 %.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Корнилаев П.Г., Шавалеев Р.Р. Гемангиома тонкой кишки, осложненная профузным кровотечением. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2007;4:56–57.
2. Карагулян С.Р., Дашинян К.И., Гржимоловский А.В. и др. Хирургическое лечение больной с комбинированным опухолевым поражением тонкой кишки. *Проблемы гематологии и переливания крови.* 2002;2:49–52.

3. Куликов В.В., Гржимоловский А.В. Опухоли тонкой кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008;5:65–69.

4. Modlin I.M., Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997;79(4):813–829. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970215)79:4<813::aid-cnrcr19>3.0.co;2-2

5. Kala Z., Válek V., Kysela P., Svoboda T. A shift in the diagnostics of the small intestine tumors. *European journal of radiology*. 2007;62(2):160–165. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.01.02.

6. Baillie C.T., Williams A. Small bowel tumours: a diagnostic challenge. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 1994;39(1):8–12.

7. Fero K.E., Coe T.M., Fanta P.T. et al. surgical management of adolescents and young adults with gastrointestinal stromal tumors: a us population-based analysis. *JAMA surgery*. 2017;152(5):443–451. doi: 10.1001/jamasurg.2016.5047.

8. Pierie J.P.E., Choudry U., Muzikansky A. et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Archives of surgery*. 2001;136(4):383–389. doi: 10.1001/archsurg.136.4.383.

9. Hamzaoui L., Medhioub M., Bouassida M. et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): A descriptive study on 29 cases. *Arab journal of gastroenterology : the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology*. 2016;17(4):185–187. doi: 10.1016/j.ajg.2016.11.001.

10. Маскин С.С., Карсанов А.М. Воспалительные миофибробластические опухоли пищеварительного тракта. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2014;6(2):72–76.

11. Rioux M., Langis P., Naud F. Sonographic appearance of primary small bowel carcinoid tumor. *Abdominal imaging*. 1995;20(1):37–43. doi: 10.1007/BF00199642.

12. Smereczyński A., Starzyńska T., Kołaczyk K. Mesenteric changes in an ultrasound examination can facilitate the diagnosis of neuroendocrine tumors of the small intestine. *Journal of ultrasonography*. 2015;62(15):274–282. doi: 10.15557/JoU.2015.0024.

13. Акимов В.П., Коровин А.Я., Бочкарева И.В. Видеокапсульная эндоскопия в диагностике заболеваний тонкой кишки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;7(142):138–142.

14. Маскин С.С., Фетисов Н.И., Нтире А. Дуоденальное кровотечение из гетеротопированной слюнной железы в двенадцатиперстную кишку. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;12:73–74.

REFERENCES

1. Kornilaev P.G., Shavaleev R.R. Hemangioma of small intestine complicated with profuse hemorrhage. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2007;4:56–57. (In Russ.).

2. Karagyulyan S.R., Dashinyan K.I., Grzhimolovskiy A.V. et al. Surgical treatment of a patient with a combined tumoral lesion of the small intestine. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi = Problems of hematology and blood transfusion*. 2002;(2):49–52. (In Russ.).

3. Kulikov V.V., Grzhimolovskiy A.V. Tumors of the small intestine. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2008;(5):65–69. (In Russ.).

4. Modlin I.M., Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997;79(4):813–829. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970215)79:4<813::aid-cnrcr19>3.0.co;2-2

5. Kala Z., Válek V., Kysela P., Svoboda T. A shift in the diagnostics of the small intestine tumors. *European journal of radiology*. 2007;62(2):160–165. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.01.02.

6. Baillie C.T., Williams A. Small bowel tumours: a diagnostic challenge. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 1994;39(1):8–12.

7. Fero K.E., Coe T.M., Fanta P.T. et al. surgical management of adolescents and young adults with gastrointestinal stromal tumors: a us population-based analysis. *JAMA surgery*. 2017;152(5):443–451. doi: 10.1001/jamasurg.2016.5047.

8. Pierie J.P.E., Choudry U., Muzikansky A. et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Archives of surgery*. 2001;136(4):383–389. doi: 10.1001/archsurg.136.4.383.

9. Hamzaoui L., Medhioub M., Bouassida M. et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): A descriptive study on 29 cases. *Arab journal of gastroenterology: the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology*. 2016;17(4):185–187. doi: 10.1016/j.ajg.2016.11.001.

10. Maskin S.S., Karsanov A.M. Inflammatory tumors of the digestive tract. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2014;6(2):72–76. (In Russ.).

11. Rioux M., Langis P., Naud F. Sonographic appearance of primary small bowel carcinoid tumor. *Abdominal imaging*. 1995;20(1):37–43. doi: 10.1007/BF00199642.

12. Smereczyński A., Starzyńska T., Kołaczyk K. Mesenteric changes in an ultrasound examination can facilitate the diagnosis of neuroendocrine tumors of the small intestine. *Journal of ultrasonography*. 2015;62(15):274–282. doi: 10.15557/JoU.2015.0024.

13. Akimov V.P., Korovin A.Ja., Bochkareva I.V. Video capsule endoscopy in the diagnostic of the pathology of small bowel. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013;7(142):138–142. (In Russ.).

14. Maskin S.S., Fetisov N.I., Ntire A. Duodenal bleeding from heterotopic salivary gland. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;12:73–74. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Николай Иванович Фетисов – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; koir60@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0920-3395>

Сергей Сергеевич Маскин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Александр Яковлевич Коровин – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской и госпитальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; kuman52@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7986-4455>

Константин Иванович Попандопуло – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; kipKip59@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8668-7442>,

Виктор Викторович Матюхин – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ victor.matyukhin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8195-6172>,

Статья поступила в редакцию 27.03.2023; одобрена после рецензирования 03.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Nikolay I. Fetisov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; koir60@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0920-3395>

Sergey S. Maskin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Aleksandr Ya. Korovin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; kuman52@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7986-4455>

Konstantin I. Popandopulo – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; kipKip59@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8668-7442>,

Victor V. Matyukhin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ victor.matyukhin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8195-6172>

The article was submitted 27.03.2023; approved after reviewing 03.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Модифицированный способ лигирования свищевого хода в межсфинктерном пространстве при чрессфинктерных параректальных свищах

С.С. Маскин , А.С. Ширяев, Ю.В. Перов, В.В. Хомочкин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Введение. Операция лигирования свищевого хода в межсфинктерном пространстве (LIFT) широко применяется в мире при чрессфинктерных параректальных свищах (ЧПС). Однако частота рецидивов свища все еще не может удовлетворить колопроктологов и диктует необходимость модификации способа операции LIFT с целью повышения ее надежности и безопасности. **Цель:** представить технику модифицированного способа операции LIFT и результаты ее клинического применения при лечении ЧПС. **Материалы и методы.** Модифицированная нами операция LIFT (патент РФ № 2686949) выполнена 40 пациентам с ЧПС. Проведена оценка исходов операции по частоте осложнений и рецидивов свища. **Результаты.** Отличительной особенностью разработанной модификации способа операции LIFT является максимальное устранение возможности развития «полного» рецидива свища, поскольку даже при несостоятельности перевязанной и выведенной через кожный разрез в проекции межсфинктерной борозды проксимальной культи свищевого хода может сформироваться только «малый» рецидив, не представляющий опасности и легко устранимый. У всех 40 пациентов не было «полных» рецидивов в сроки от 9 до 18 месяцев; «малые» рецидивы при задней локализации свищей развились у 2 (5 %) пациентов, которым вторым этапом рассекли свищ в просвет прямой кишки, наступило выздоровление. **Заключение.** Предложенная нами модификация способа операции LIFT является воспроизводимым, доступным колопроктологам, безопасным и эффективным методом операции. Имея сфинктеросохраняющий характер, модифицированный способ LIFT позволяет с высокой вероятностью избежать «полного» рецидива свища, а при низкой частоте «малого» рецидива свища (до 5 %) обеспечивает возможность на втором этапе безопасно устранить «малый» рецидив свища, даже в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: ректальный свищ, способ операции, лигирование чрессфинктерного свищевого хода, LIFT

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-105-109>

Modified ligation method fistular tract in the intersphinctern space for transfincteral pararectal fistulas

S.S. Maskin , A.S. Shiryaev, Yu.V. Perov, V.V. Khomochkin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Background: The operation of ligation of the fistulous tract in the intersphincter space (LIFT) is widely used in the world for transsphincter pararectal fistulas (TSPF). However, the frequency of fistula recurrence still cannot satisfy coloproctologists and dictates the need to modify the LIFT operation method in order to increase its reliability and safety. **The aim:** To present the modified LIFT technique and the results of its clinical application in the treatment of TSPF. **Materials and methods:** The LIFT operation modified by us (RF Patent No. 2686949) was performed in 40 patients with TSPF. The outcomes of the operation were evaluated according to the frequency of complications and recurrences of the fistula. **Results:** A distinctive feature of the developed modification of the LIFT operation method is the maximum elimination of the possibility of developing a "complete" recurrence of the fistula, since even if the bandaged and removed through the skin incision in the projection of the intersphincteric groove of the proximal stump of the fistulous tract, only a "small" recurrence can form, which is not dangerous and easy eliminate. All 40 patients did not have "complete" relapses within 9 to 18 months; "Small" recurrences in the posterior localization of fistulas developed in 2 (5 %) patients, in whom the fistula was dissected into the lumen of the rectum at the second stage, recovery occurred. **Conclusions:** The modification of the LIFT operation method proposed by us is a reproducible, accessible to coloproctologists, a safe and effective method of operation. Having a sphincter-preserving character character, the modified LIFT method makes it possible to avoid a "complete" recurrence of a fistula with a high probability, and with a low frequency of a "small" recurrence of a fistula, it makes it possible to safely eliminate a "small" recurrence of a fistula at the second stage, even on an outpatient clinic.

Keywords: rectal fistula, method of operation, ligation of the transsphincter fistula, LIFT

ВВЕДЕНИЕ

Одной из распространенных и эффективных операций при ЧПС является лигирование свищевого хода в межсфинктерном пространстве (*ligation of the intersphincteric fistula tract* – LIFT), начиная с 2007 г. [1].

Согласно литературным данным на основе принципов доказательной медицины (рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры, метаанализы) операция LIFT приводит к снижению частоты осложнений, включая анальную

инконтиненцию, и частоты рецидивов чрессфинктерных параректальных свищей (ЧПС), которая, однако, не вполне удовлетворяет колопроктологов, оставаясь на уровне от 0–4,2 до 23,6–37,5 % [2, 3, 4, 5]. Нами также проведены клинические исследования по применению операции LIFT при ЧПС и получены результаты, сопоставимые с данными литературы [6, 7, 8]. ЧПС, возникая, зачастую, вследствие перенесенного острого гнойного парапроктита, является составной частью проблем хирургической инфекции [9].

С учетом недостаточной удовлетворенности результатами операции LIFT продолжают разработку новых модификаций сфинктеросохраняющих операций, направленных на снижение частоты рецидивов ЧПС.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить технику модифицированной операции LIFT и результаты ее клинического применения при лечении ЧПС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Модифицированная нами операция LIFT (патент РФ № 2686949) [10] выполнена 40 пациентам с ЧПС. Проведена оценка исходов операции по частоте осложнений и рецидивов свища.

Техника классической операции LIFT. Положение пациента на операционном столе, как при литотомии, предусматривает положение на спине с разведенными и зафиксированными на подставках ногами. Анальный канал обрабатывается три раза раствором бетадина, затем три раза обрабатывается промежность с переходом на бедра аналогичным раствором антисептика. После этого свищевой ход прокрашивается 1%-м раствором бриллиантового зеленого, введенным через наружное свищевое отверстие с помощью шприца. Затем проводится зондо-пальцевой прием: через наружное сви-

щевое отверстие, под контролем указательного пальца, введенного в прямую кишку, вводится пуговчатый зонд для определения внутреннего отверстия свища, его протяженности, характера свищевого хода (прямой или извилистый), наличия или отсутствия разветвлений, полостей и затеков, определения отношения фистулы к мышечным образованиям запирающего аппарата прямой кишки. Зонд оставляют в свищевом ходе. После зондирования пальпаторно определяется межсфинктерная борозда, в проекции которой с помощью скальпеля или электрохирургического ножа выполняется разрез перианальной кожи длиной 2,0–3,0 см. После разреза кожи производится остановка кровотечения с помощью электрокоагулятора, а свищевой ход выделяется преимущественно тупым методом путем разведения тканей (рис. 1). Для максимально щадящего отношения к мышечным волокнам анального кольца и предотвращения открытия просвета фистулы, применение скальпеля не рекомендуется. Выделенный свищевой ход обходят диссектором для наложения двух лигатур. Затем зонд извлекается и свищевой ход перевязывается двумя лигатурами на достаточном расстоянии друг от друга (рис 2), предпочтительно с использованием синтетических нитей со средним сроком биодеградации, таких как полисорб, викрил, сафил и т. д., чтобы минимизировать риск «скольжения» лигатур при пересечении хода. Рекомендуется избегать прошивания свищевого хода лигирующей нитью, чтобы предотвратить сквозное прокалывание последнего, что может привести к инфицированию раны и рецидиву заболевания. Диссектор заводится за свищевой ход, и между двумя лигатурами его пересекают скальпелем (рис. 3). Схема классической операции LIFT [1] с пояснениями приведена на рис. 4. Дополненная иссечением дистальной части свищевого хода методика «LIFT+» дана на схеме с пояснениями (рис. 5).



Рис. 1.
Классическая операция LIFT,
выделение свищевого хода



Рис. 2.
Классическая операция
LIFT, лигирование



Рис. 3.
Классическая операция
LIFT, пересечение

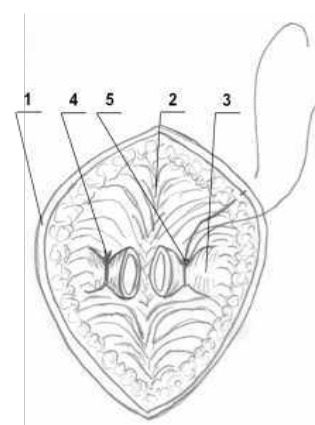


Рис. 4.
Схема классической операции LIFT:
1 – разрез перианальной кожи;
2 – межсфинктерное пространство;
3 – проксимальная культя свищевого
хода; 4, 5 – перевязка и пересечение
фистулы

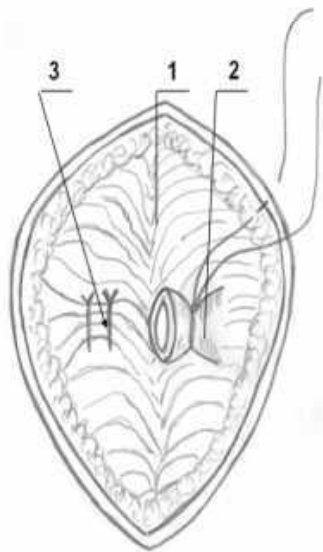


Рис. 5. Схема операции LIFT+:

1 – межсфинктерное пространство; 2 – проксимальная культя свищевого хода; 3 – ушитый дефект наружного анального жома после иссечения дистальной части свищевого хода

Техника модифицированной операции LIFT. Дистальная часть свищевого хода выделяется до уровня наружного сфинктера и иссекается острым путем. Дефект анального жома ушивается синтетической рассасывающейся нитью 3/0 с боков кожной раны. Проксимальная культя свища выводится из межсфинктерной раны до уровня кожи и фиксируется к медиальному краю межсфинктерной раны свободным концом ранее использованной лигатуры для перевязки фистулы. Возможна также отдельная фиксация культи, при которой прокол культи иглой производится дистальнее уровня перевязки с целью избежания сквозного повреждения проксимального отрезка свищевого хода и предотвращения развития процесса нагноения в межсфинктерном пространстве, который может привести к возникновению рецидива заболевания. После фиксации культи к перианальной коже производится контроль гемостаза и обработка ран раствором антисептика. Рана в проекции наружного свищевого отверстия и межсфинктерная рана ушиваются отдельными узловыми швами. Накладывается асептическая повязка. Схема модифицированной операции LIFT приведена на рис. 6 и 7.

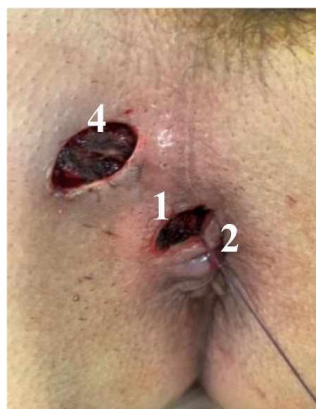
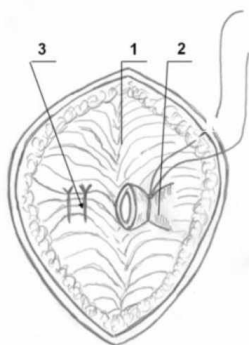


Рис. 6. Модифицированная операция LIFT:

1 – межсфинктерное пространство; 2 – проксимальная культя свищевого хода; 3 – ушитый дефект наружного анального жома после иссечения дистальной части фистулы; 4 – дистальная часть свищевого хода иссечена

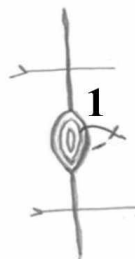


Рис. 7. Модифицированная операция LIFT:

1 – проксимальная культя свищевого хода фиксирувана к перианальной коже межсфинктерной раны, 2 – рана после иссечения дистальной части хода ушита

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отличительной особенностью разработанной модификации способа операции LIFT является максимальное устранение возможности развития «полного» рецидива свища, поскольку даже при несостоятельности перевязанной и выведенной через кожный разрез в проекции межсфинктерной борозды проксимальной культи свищевого хода может сформироваться только «малый» рецидив, который не представляет существенной опасности и достаточно легко устраним. Поясним, что «малый» реци-

див – это трансформация имевшегося до операции ЧПС в интрасфинктерный с наружным отверстием в непосредственной близости от анального канала (в проекции межсфинктерной борозды). «Полный» рецидив – трансфинктерная конфигурация вновь сформировавшегося свищевого хода.

В нашем исследовании у всех 40 пациентов не было «полных» рецидивов в сроки от 9 до 18 месяцев. «Малые» рецидивы при задней локализации свищей развились у 2 (5 %) пациентов, которым вторым этапом рассекли свищ в просвет прямой кишки и у которых затем наступило выздоровление (рис. 8, 9).



Рис. 8. Состояние после модифицированной операции LIFT (21-е сутки). «Малый» рецидив по типу интрасфинктерного свища:
1 – зонд в проксимальной части свищевого хода;
2 – эпителизирующаяся рана после иссечения дистальной части свищевого хода при операции LIFT

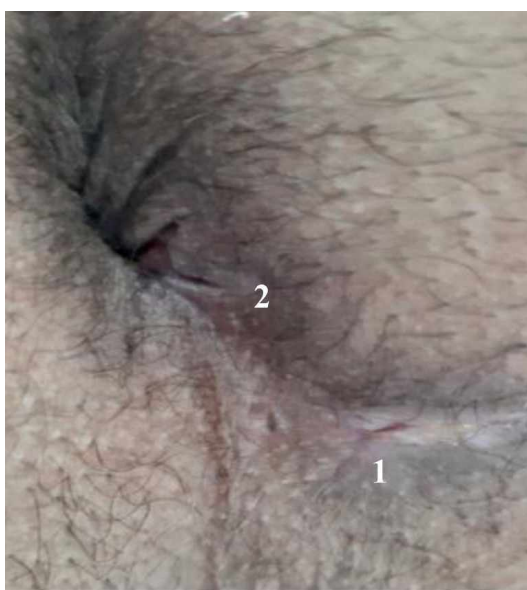


Рис. 9. Состояние после модифицированной операции LIFT (30-е сутки) и после операции рассечения интрасфинктерного свища в просвет кишки (9-е сутки):
1 – рубец после иссечения дистальной части свищевого хода при операции LIFT; 2 – эпителизирующаяся рана второго этапа (рассечение интрасфинктерного свища в просвет кишки)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная нами модификация способа операции LIFT является воспроизводимым, доступным колопроктологам, безопасным и эффективным методом операции. Имея сфинктеросохраняющий характер, модифицированный способ LIFT позволяет

с высокой вероятностью избежать «полного» рецидива свища, а при низкой частоте «малого» рецидива свища (до 5 %) обеспечивает возможность на втором этапе безопасно устранить «малый» рецидив свища, даже в амбулаторных условиях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Rojanasakul A., Pattanaarun J., Sahakitrungruang C., Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2007;90(3):581–586. PMID: 17427539.

2. Hong K.D., Kang S., Kalaskar S. et al. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) to treat anal fistula: systematic review and meta-analysis. *Techniques in coloproctology*. 2014;18:685–691. doi: 10.1007/s10151-014-1183-3.

3. Stellingwerf M.E., van Praag E.M., Tozer P.J. et al. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open*. 2019;3(3):231–241. doi: 10.1002/bjs5.50129.

4. Emile S.H., Khan S.M., Adejumo A., Koroye O. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) in treatment of anal fistula: An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the predictors of failure. *Surgery*. 2020;167(2):484–492. doi: 10.1016/j.surg.2019.09.012.

5. Placer G.C., Aguirre I., Pastor T. et al. LIFT procedure for posterior fistula-in-ano. Are outcomes good enough? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cirugía española*. 2021;99(3):183–189. (In English, Spanish). doi: 10.1016/j.ciresp.2020.08.009.

6. Хомочкин В.В., Маскин С.С., Хомочкина Н.В., Ерофицкая В.В. Операция лигирования свищевого хода в межсфинктерном слое в лечении хронического парапроктита. *Новости хирургии*. 2018;26(5):616–623. doi: 10.18484/2305-0047.2018.5.616.

7. Хомочкин В.В., Маскин С.С., Хомочкина Н.В. и др. Эффективность лигирования свищевого хода в межсфинктерном пространстве в лечении чрессфинктерных параректальных свищей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018;3(67):99–102. doi: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-99-102.

8. Хомочкина Н.В. Сравнительная оценка межсфинктерной перевязки и иссечения свища со швом анального жома при лечении свищей прямой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2019. 24 с.

9. Карсанов А.М., Сажин В.П., Маскин С.С. и др. Сепсис (четверть века поисков). Владикавказ, 2017. 196 с.

10. Хомочкин В.В., Маскин С.С., Хомочкина Н.В., Климович И.Н. Способ профилактики рецидива полного транссфинктерного параректального свища после лигирования и пересечения свища в межсфинктерном пространстве у больных с хроническим парапроктитом. Патент № 2686949 С1 Российская Федерация. № 2018127466. Заявл. 25.07.2018. Оpubл. 06.05.2019.

REFERENCES

1. Rojanasakul A., Pattanaarun J., Sahakitrungruang C., Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2007;90(3):581–586. PMID: 17427539.
2. Hong K.D., Kang S., Kalaskar S. et al. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) to treat anal fistula: systematic review and meta-analysis. *Techniques in coloproctology*. 2014;18:685–691. doi: 10.1007/s10151-014-1183-3.
3. Stellingwerf M.E., van Praag E.M., Tozer P.J. et al. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open*. 2019; 3(3):231–241. doi: 10.1002/bjs5.50129.
4. Emile S.H., Khan S.M., Adejumo A., Koroye O. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) in treatment of anal fistula: An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the predictors of failure. *Surgery*. 2020;167(2):484–492. doi: 10.1016/j.surg.2019.09.012.
5. Placer G.C., Aguirre I., Pastor T. et al. LIFT procedure for posterior fistula-in-ano. Are outcomes good enough? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cirugía española*. 2021;99(3):183–189. (In English, Spanish). doi: 10.1016/j.ciresp.2020.08.009.

6. Khomochkin V.V., Maskin S.S., Khomochkina N.V., Erofitskaya V.V. Operation of ligation of the fistula in the intersphincter layer in the treatment of chronic paraproctitis. *Novosti hirurgii*. 2018;26(5):616–623. (In Russ.) doi: 10.18484/2305-0047.2018.5.616.

7. Khomochkin V.V., Maskin S.S., Khomochkina N.V. et al. Efficiency of fistula ligation in the intersphincter space in the treatment of cressfincter pararectal fistulas. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2018;3(67):99–102. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-99-102.

8. Khomochkina N.V. Comparative assessment of intersphincter ligation and excision of the fistula with a suture of anal pulp in the treatment of rectal fistulas. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Volgograd, 2019. 24 p. (In Russ.).

9. Karsanov A.M., Sazhin V.P., Maskin S.S. et al. Sepsis (quarter century of searching). Vladikavkaz, 2017. 196 p. (In Russ.).

10. Khomochkin V.V., Maskin S.S., Khomochkina N.V., Klimovich I.N. Method of prevention of recurrence of complete transfincter pararectal fistula after ligation and intersection of fistula in the intersphincter space in patients with chronic paraproctitis. Patent No. 2686949 C1 of the Russian Federation. № 2018127466. Declared 25.07.2018. Published 06.05.2019. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Сергей Сергеевич Маскин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Александр Сергеевич Ширяев – очный аспирант, кафедра госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0009-0004-6392-3336>

Юрий Вадимович Перов – кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог, Больница скорой медицинской помощи № 25, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4280-689X>

Виталий Викторович Хомочкин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0144-8264>

Статья поступила в редакцию 06.07.2023; одобрена после рецензирования 11.08.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Sergey S. Maskin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Alexander S. Shiryayev – Full-time postgraduate Student, Department of State Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6392-3336>

Yuri V. Perov – Candidate of Medical Sciences, Coloproctologist, Emergency Hospital No. 25, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4280-689X>

Vitaly V. Khomochkin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0144-8264>

The article was submitted 06.07.2023; approved after reviewing 11.08.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Фармакоэкономический анализ затрат на рентгеноконтрастные вещества и способ их минимизации

Владимир Иванович Петров, Анна Александровна Кудашева ✉

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Целью работы является минимизация затрат многопрофильного стационара города Волгограда на рентгеноконтрастные вещества. **Материалы и методы исследования.** В первой части изучались затраты стационара на покупку рентгеноконтрастных веществ и определялась средняя стоимость прямых расходов на рентгеноконтрастные вещества для проведения одной процедуры коронароангиографии. Во второй части проводился сравнительный анализ стоимости рентгеноконтрастных лекарственных средств, представленных на рынке РФ на основании государственного реестра отпускных цен. **Результаты исследования и их обсуждение.** Ретроспективный анализ 147 историй болезни пациентов, подвергшихся чрезкожному коронарному вмешательству, показал, что средний объем рентгеноконтрастных средств при проведении коронароангиографии составил $(126,19 \pm 36,35)$ мл. У 66 (44,9 %) пациентов было израсходовано более 100 мл на одну процедуру. На проведение одной процедуры коронароангиографии в среднем (126 мл контраста) было израсходовано 1927,8 рублей на рентгеноконтрастный препарат. Среди рентгеноконтрастных лекарственных средств, рекомендуемых для проведения коронароангиографии, наименьшей стоимостью по данным государственного реестра предельных отпускных цен обладал препарат «Йогексол» 350 мг/мл российского производства. **Выводы.** Закупка препарата «Йогексол» 350 мг/мл отечественного производства, флаконы объемом 100 мл, позволит сократить расходы на проведение чрезкожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: рентгеноконтрастные лекарственные средства, рентгеноконтрастные вещества, чрезкожное коронарное вмешательство, коронарные интервенции, коронароангиография

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-110-113>

Pharmacoeconomic analysis of costs for radiopaque agents and a method to minimize them

Vladimir I. Petrov, Anna A. Kudasheva ✉

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The aim of the work is to minimize the costs of a multidisciplinary hospital in the city of Volgograd for radiopaque substances. **Materials and research methods:** In the first part, the costs of the hospital for the purchase of x-ray contrast medications were studied and the average cost of direct costs for radiopaque agents for one coronary angiography procedure was determined. In the second part, a comparative analysis of the cost of radiopaque agents presented on the Russian market was carried out on the basis of the State Register of Selling Prices. **Results of the study and their discussion:** A retrospective analysis of 147 case histories of patients undergoing percutaneous coronary intervention showed that the average volume of radiopaque drug during coronary angiography was (126.19 ± 36.35) ml. In 66 (44.9 %) patients, more than 100 ml was used per procedure. For one coronary angiography procedure, on average (126 ml of contrast), 1927.8 rubles were spent for a radiopaque preparation. Among the radiopaque drugs recommended for coronary angiography, according to the state register of maximum ex-works prices, Iohexol preparations 350 mg/ml of Russian production had the lowest cost. **Conclusions:** Procurement of domestic preparations Iohexol 350 mg/ml, 100 ml bottles will reduce the cost of percutaneous coronary intervention.

Keywords: radiopaque drugs, radiopaque substances, percutaneous coronary intervention, coronary interventions, coronary angiography

Современное лечение острого коронарного синдрома невозможно представить без чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ), которое представляет собой восстановление кровотока в стенозированном участке коронарной артерии с использованием чрезкожного введения необходимых для этого устройств [1, 2].

Для выполнения ЧКВ используются рентгеноконтрастные йодсодержащие лекарственные средства

(РКЛС), побочным действием которых, согласно официальной инструкции к препаратам (Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>), может являться нарушение функции почек.

Наиболее часто в диагностической практике при коронароангиографии (КАГ) применяют водорастворимые йодсодержащие контрастные препараты, которые могут быть как ионными, так

и неионными (табл. 1). Учитывая, что ионные РКЛС обладают высокой токсичностью, применяются они крайне редко [3].

Таблица 1

Водорастворимые йодсодержащие РКЛС, применяемые при КАГ

Осмоляльность РКЛС	МНН	Тип РКЛС	Торговые названия в РФ (ГРЛС)
Изоосмоляльные препараты	Йодиксанол	Неионный, димер	Визипак, йодискан, йодиксанол
Низкоосмоляльные препараты	Йопромид	Неионный мономер	Ультравист, йопромид
	Йогексол	Неионный, мономер	Омнипак, рингаскан, ниоскан, иобрикс, интровиз, томогексол и др.
	Йопамидол	Неионный, мономер	Сканлюск, йопамискан, йопамиро

Более безопасными для применения являются низко- и изоосмолярные неионные контрастные препараты – они не диссоциируют в крови, легче переносятся пациентами и значительно реже вызывают побочные реакции, чем высокоосмоляльные ионные РКЛС.

С 2018 по 2021 г. в Волгоградской области количество выполняемых коронарных интервенций составило более 200 процедур в месяц.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Минимизация затрат многопрофильного стационара города Волгограда на рентгеноконтрастные вещества.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В первой части изучались затраты стационара на покупку РКЛС и определялась средняя стоимость прямых расходов на РКЛС для проведения одной процедуры КАГ. На основании отчетно-учетной документации по выдаче лекарственных средств за 2021 г. определялась средняя стоимость закупаемых РКЛС. Средний объем РКЛС для проведения одной процедуры КАГ рассчитывался по данным протоколов проведения КАГ.

Расчет максимально допустимого количества РКС проводился по формуле R.J. Cigarroa [4]:

$$\text{Объем РКЛС (мл)} = \frac{5 \times \text{вес (кг)}}{(\text{креатинин в сыворотке крови} \left(\frac{\text{мкмоль}}{\text{л}}\right) : 88,4)}$$

За 9 месяцев 2021 г. было проведено 147 процедур КАГ. Из 147 человек было 84 мужчины и 63 женщины. Средний возраст (66,49 ± 8,77) UJLF.

Во второй части проводился сравнительный анализ стоимости РКЛС, представленных на рынке РФ на основании государственного реестра отпускных цен за 2021 г. ¹

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Excel 2019 (расчет среднеарифметического, стандартного отклонения, процент от общего).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения КАГ в среднем требуется от 50 до 200 мл, в зависимости от объема лечебно-диагностического пособия: нативная коронароангиография в сочетании со стентированием коронарных артерий. У части пациентов объем коронарных интервенций зависит от анатомических особенностей коронарного русла пациента, а также от наличия атеросклероза в сочетании с кальцинозом.

Средний объем РКЛС для проведения КАГ составил (126,19 ± 36,35) мл. У 66 (44,9 %) пациентов было израсходовано более 100 мл РКЛС на одну процедуру.

Средний максимальный допустимый объем РКЛС рассчитывали по формуле R.J. Cigarroa [4], он составил (353,36 ± 86,88) мл. Превышение объема РКЛС было зарегистрировано у 8 пациентов (5,4 %), что возможно было обусловлено техническими сложностями при выполнении КАГ. Так, у 6 пациентов было верифицировано многососудистое поражение коронарных артерий, где выполнение стентирования оказалось невозможным и нерациональным, таким пациентам показано выполнение аортокоронарного шунтирования.

В 2021 г. для проведения КАГ в стационар закупался препарат «Ультравист» 370 мг/мл, в объемах 50 и 100 мл. Цена при закупке 1 флакона составила: 50 мл – 765 р., 100 мл – 1530 р. На проведение одной процедуры КАГ в среднем (126 мл контраста) было израсходовано 1927,8 р. на закупку РКЛС. Соответственно на 147 процедур затрачено 283 386,6 р.

Таким образом, для снижения расходов стационара на проведение интервенционных вмешательств помимо мероприятий, направленных на контроль объема ведения и предотвращения перерасходования РКЛС, требуется оптимизация закупок РКЛС.

Согласно данным государственного реестра предельных отпускных цен, из РКЛС, содержащих йопромид 370 мг/мл, наименьшей стоимостью обладает препарат «Йопромид» производства ООО «Джодас Экспоим» (Россия), а среди препаратов, содержащих

¹ Государственный реестр предельных отпускных цен. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.

йогексол 350 мг/мл, наименьшая стоимость у препарата «Ниоскан», (ООО «Джодас Экспоим», Россия) (табл. 2). Препараты йогексола 350 мг/мл по сравне-

нию с йопромидом 370 мг/мл в целом обладают меньшей стоимостью, при этом наиболее выгодно закупать флаконы объемом 100 мл.

Таблица 2

Сравнительный анализ стоимости РКЛС по ценам государственного реестра отпускных цен, рекомендованных для проведения КАГ

Торговое название	Производитель	Форма выпуска	Стоимость 100 мл РКЛС	Стоимость среднего объема РКЛС для проведения 1 процедуры КАГ (126 мл)
<i>Йопромид 370 мг/мл</i>				
Йопромид-ТЛ	ООО «Технология лекарств», Россия	100 мл – флаконы (10)	1 580,3	1 991,18
Йопромид ТР	ООО «МОСФАРМ», Россия	100 мл – флаконы (10)	1 580,3	1 991,18
Йопромид	ООО «Джодас Экспоим», Россия	100 мл – флаконы (10)	1 444,2	1 819,69
Ультравист	Байер АГ, Германия	100 мл – флаконы и картриджи (10)	1 993,3	2 511,56
<i>Йогексол 350 мг/мл</i>				
Йогексол-Бинергия	ЗАО «Бинергия», Россия	100 мл – флаконы (10)	1 057,8	1 332,83
ЙОГЕКСОЛ-АЛИУМ	ООО «Производственная фармацевтическая компания "Алиум"»	100 мл – флакон (10)	924,97	1 165,46
Ниоскан	ЗАО «Бинергия»	100 мл – флаконы (10)	1 057,84	1 332,88
Йогексол ТР	ООО «МОСФАРМ»	100 мл – флаконы (10)	1 057,84	1 332,88
Йогексол	ООО «Фирма ВИПС-МЕД»	100 мл – флаконы (10)	1 057,84	1 332,88
Омнипак	ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»	100 мл – флаконы (10)	1 328,61	1 674,05
Омнипак	Хэлскеа Ирландия Лимитед	100 мл – флаконы (10)	1 328,61	1 674,05
Ниоскан	ООО «Джодас Экспоим»	100 мл – флаконы (10)	773,12	974,13

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью снижения затрат на РКЛС требуется разработка алгоритма дозирования и четкий контроль перерасходования допустимого вводимого объема при ЧКВ. При закупках стоит учитывать данные, предоставленные в государственном реестре отпускных цен на рентгеноконтрастные лекарственные средства.

Закупка препаратов йогексола, 350 мг/мл, отечественного производства, флаконы объемом 100 мл, позволит сократить расходы на проведение ЧКВ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПИСТ): клинические рекомендации. Москва, 2019. URL: <https://sciup.org/143171850>.
2. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST-unlocked.pdf.

3. Mulasari A., Suma M.V. Update on contrast induced nephropathy. *An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice E-Journal of Cardiology Practice ESC*. 2014;13(4). URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/Update-on-contrast-induced-nephropathy>.

4. Cigarroa R.G., Lange R.A., Williams R.H., Hillis D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *American Journal of Medicine*. 1989;86(6):649–652. doi: 10.1016/0002-9343(89)90437-3.

REFERENCES

1. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST SEGMENT ELEVATION (STEMI). Clinical guidelines, Moscow, 2019. (In Russ.) URL: <https://sciup.org/143171850>.
2. Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. (In Russ.) URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST-unlocked.pdf.
3. Mulasari A., Suma M.V. Update on contrast induced nephropathy. *An article from the e-journal of the ESC*

Council for Cardiology Practice E-Journal of Cardiology Practice ESC. 2014;13(4). URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/Update-on-contrast-induced-nephropathy>.

4. Cigarroa R.G., Lange R.A., Williams R.H., Hillis D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *American Journal of Medicine*. 1989;86(6):649–652. doi: 10.1016/0002-9343(89)90437-3.

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

Информация об авторах

В.И. Петров – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; brain@sprintnet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

А.А. Кудашева – ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; gorechka@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7983-382X>

Статья поступила в редакцию 21.03.2023; одобрена после рецензирования 10.07.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

V.I. Petrov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; brain@sprintnet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>,

A.A. Kudasheva – Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University Medical University, Volgograd, Russia; gorechka@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7983-382X>

The article was submitted 21.03.2023; approved after reviewing 10.07.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Структурные и органометрические изменения матки в условиях темновой депривации

Лариса Игоревна Кондакова , Светлана Александровна Калашникова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В эксперименте на беспородных красках-самках 4-месячного возраста изучено влияние 30-суточной темновой депривации (свето-темновой цикл 24/0 ч, искусственное освещение 300 Лк) и 14-дневная коррекция мелатонином на эндометрий матки. Установлено, что 30-дневная темновая депривация приводит к возникновению гиперпластических процессов эндометрия: увеличение количества маточных желез (на 18,9 % $p < 0,05$), утолщению эндометрия (на 12,5 %, $p < 0,05$). Морфометрические характеристики эндометрия однослойного столбчатого эпителия эндометрия и маточных желез были скорректированы введением экзогенного мелатонина в течение 14 суток.

Ключевые слова: фертильность, матка, преждевременное старение, темновая депривация

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-114-117>

Structural and organometric changes of the uterus in conditions of dark deprivation

Larisa I. Kondakova , Svetlana A. Kalashnikova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The effect of 30-day dark deprivation (light-dark cycle 24/0 h, artificial illumination 300 Lux) and 14-day correction with melatonin on the endometrium of the uterus was studied in an experiment on mongrel females of 4 months of age. It was found that 30-day dark deprivation leads to hyperplastic processes of the endometrium: an increase in the number of uterine glands (by 18.9 % $p < 0.05$), thickening of the endometrium (by 12.5 %, $p < 0.05$). Morphometric characteristics of the endometrium: single-layer columnar epithelium of the endometrium and uterine glands were corrected by administration of exogenous melatonin for 14 days.

Keywords: fertility, uterus, premature aging, dark deprivation

По данным демографического прогноза Росстата до 2035 г. отмечается снижение рождаемости на 11,5 % [1]. Данная тенденция может быть обусловлена увеличением заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет по основным классам болезней в 2000–2021 гг. на 12,6 % [2], что приводит к снижению фертильности и бесплодию. Негативное воздействие на состояние организма также оказывают окружающая среда и условия труда: работа в ночную смену снижает уровень адаптационных и функциональных возможностей организма, нарушает циркадные ритмы, выработку половых стероидных гормонов. Органом-мишенью женской репродуктивной системы, обладающим высокой чувствительностью к половым стероидным гормонам, является матка. Негативные изменения, возникающие в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, вызывают соответствующие изменения в матке, приводящие к нарушению реализации репродуктивной функции [3]. Для достижения беременности важно состояние эндометрия матки [4]. Любой патологический процесс, нарушающий анатоми-функ-

циональное состояние матки, может способствовать формированию бесплодия. Исходя из существующей ситуации, раннюю диагностику и коррекцию преждевременного старения репродуктивной системы следует рассматривать как резерв по повышению рождаемости и увеличению репродуктивного потенциала страны. Одним из таких маркеров является белок Клото. Было доказано снижение концентрации белка Клото в крови при прогрессировании заболеваний почек, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета [5], центральной нервной системы [6]. Именно поэтому появляется необходимость изучения новых маркеров преждевременного старения. Поэтому целесообразно рассмотреть вопрос морфометрических параметров матки в условиях светового десинхроноза, вызванного темновой депривацией.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить влияние преждевременного старения, вызванного темновой депривацией на морфометрические показатели матки крыс.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на 36 белых беспородных половозрелых 4-месячных крысах-самках (питомник филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская область), одобрено локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (справка от 25.11.2022 № 2022/164) с соблюдением правил лабораторной практики РФ (ГОСТ 33044-2014), директивы 2010/63/EU Европейского парламента, совета Европейского союза от 22.09.2010. После синхронизации эстральных циклов экспериментальные животные были распределены на три группы: одна контрольная и две опытные по 12 животных в каждой. Опытные группы животных находились при 24-часовом искусственном освещении (300 Люкс) в течение 30 суток, в то время как группа контроля – при 12-часовом искусственном свето-темновом режиме. После 30-суточной темновой депривации животным второй опытной группы внутривенно вводили мелатонин (0,3 мг/кг в 2%-й крахмальной слизи (НАО «Северная звезда», Россия), остальные животные первой опытной и контрольной групп получали 2%-ю крахмальную слизь в эквивалентном объеме.

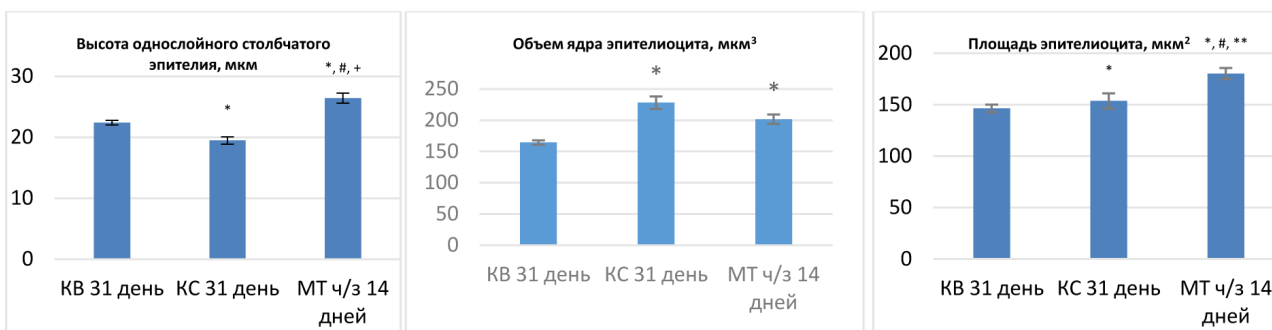
Проводилась оценка фаз эстрального цикла (проэструс, эструс, метэструс и диэструс) гистологическим изучением влагалищных мазков. После окончания эксперимента у крыс вскрывали брюшную полость, извлекали матку, фиксировали в нейтральном забуференном формалине, заливали в парафин, выполняли из блоков на микротоме срезы и окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Фотосъемку и морфометрическое исследование выполняли на базе микроскопа

Leica DM 1000 (Германия) с использованием программного комплекса LAS v.4.7. Определялись следующие показатели: толщина эндометрия и миометрия, их соотношение, высота однослойного призматического эпителия, высота и площадь призматических эпителиоцитов эндометрия и их ядер с последующим расчетом ядерно-цитоплазматического индекса, объем ядер, высота и площадь экзокриноцитов маточных желез, площадь и объем ядер экзокриноцитов, рассчитывали ядерно-цитоплазматический индекс и удельную долю желез эндометрия.

Статистическая обработка данных проведена с привлечением возможностей программы GraphPad Prism 8.0, включая ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса с апостериорным критерием Данна и проверкой распределения на нормальность с помощью критерия Шапиро – Уилка. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне моделированного ускоренного старения выявлено утолщение эндометрия матки крыс на 12,5 % ($p < 0,05$). Морфологическое исследование однослойного столбчатого эпителия эндометрия матки крыс, подвергшихся 30-суточной темновой депривации, на 31-е сутки показало уменьшение высоты однослойного столбчатого эпителия на 15,1 % ($p < 0,05$), однако средняя площадь эпителиоцита увеличилась на 5 % ($p < 0,05$). Также отмечалось увеличение объема ядра эпителиоцита на 38,7 % ($p < 0,01$) и ядерно-цитоплазматического индекса на 25 % (рис. 1).



* $p < 0,01$ – по отношению к показателю животных контрольной группы, # $p < 0,05$ – по отношению к показателю животных контрольной группы, + $p < 0,01$ – по отношению к показателю животных опытной группы, ** $p < 0,05$ – по отношению к показателю животных опытной группы (ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса, критерий Данна)

Рис. 1. Морфометрические параметры однослойного столбчатого эпителия эндометрия матки крыс с ускоренным старением, вызванного 30-дневной темновой депривацией (свето-темновой цикл 24/0 ч), $M \pm m$

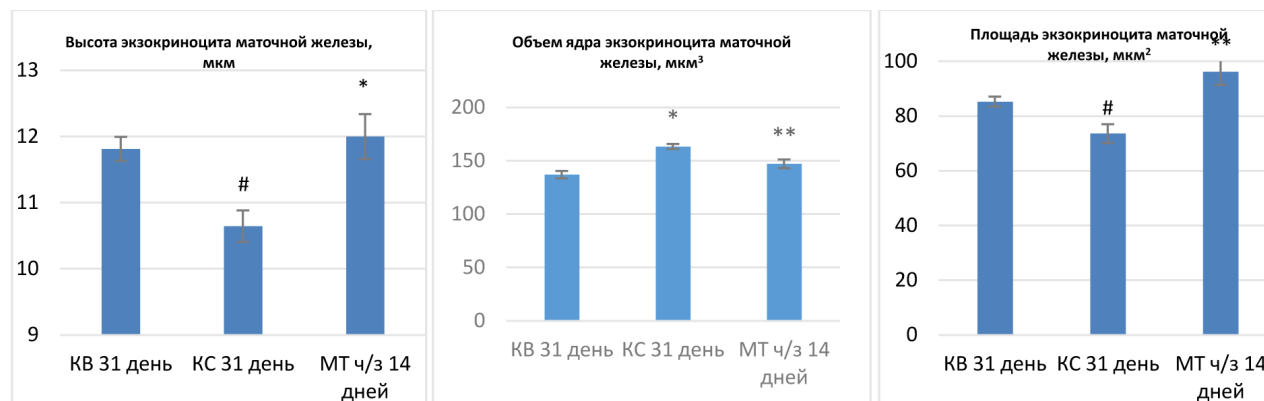
Гистологическое изучение маточных желез самок крыс с ускоренным старением показало увеличение их количества на 18,9 % ($p < 0,05$), уменьшение высоты, площади секреторных эпителиоцитов – на 9,9 и 13,7 % ($p < 0,01$) соответственно. Одновременно было установлено увеличение объема ядра экзокриноцита маточной железы на 19,3 % ($p < 0,05$) (рис. 2).

Через 14 дней после коррекции экзогенным мелатонином отмечалось статистически значимое уменьшение толщины эндометрия на 9,8 % ($p < 0,05$). При гистологическом исследовании эндометрия матки было выявлено достоверное увеличение высоты, площади эпителиоцита на 35,4 ($p < 0,01$) и 17,4 % ($p < 0,05$) соответственно. Было установлено уменьшение объема

ядра однослойного столбчатого эпителия на 7,1 % и ядерно-цитоплазматического индекса на 25 % (рис. 1).

При гистологическом исследовании маточных желез были выявлены следующие изменения: увеличение

высоты, площади секреторных эпителиоцитов маточных желез на 13,2 % ($p < 0,05$) и 30,7 % ($p < 0,01$) соответственно. Одновременно уменьшается объем их ядер на 10 % ($p < 0,01$) по сравнению с опытной группой (рис. 2).



* $p < 0,05$ – по отношению к показателю опытной группы животных, # $p < 0,01$ – по отношению к показателю животных контрольной группы, + $p < 0,05$ – по отношению к показателю контрольной группы животных, ** $p < 0,01$ – по отношению к показателю опытной группы животных (ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса, критерий Данна)

Рис. 2. Морфометрические параметры маточных желез крыс с ускоренным старением, вызванным 30-дневной темновой депривацией (свето-темновой цикл 24/0 ч), $M \pm t$

По результатам проведенного морфологического анализа можно полагать, что модель ускоренного старения – 30-дневная темновая депривация – приводит к снижению уровня секреции мелатонина в эпифизе, обладающего антигонадотропным эффектом. Это приводит к повышению уровня женских половых гормонов, увеличению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). На фоне увеличения выработки ФСГ происходит гиперплазия эндометрия, сопровождающаяся морфофункциональными изменениями состояния однослойного столбчатого эпителия матки, а также маточных желез. Необходимо отметить, что происходит увеличение объема ядра клеток однослойного столбчатого эпителия эндометрия, что является индикатором морфофункционального состояния клетки. Изменения объема ядра клеток происходит при физиологических (старении) и патологических состояниях [7, 8, 9]. Последние исследования показывают, что изменения размера ядра клетки могут действовать как прайминговое событие, приводя к снижению адаптационной устойчивости [10].

Экзогенное введение мелатонина в течение 14 дней сопровождалось уменьшением толщины эндометрия практически до показателей группы контроля, что говорит о положительном эффекте мелатонина при гиперпластических процессах в матке [11], что подтверждает такую функцию мелатонина, как контроль процессов пролиферации, и сохранение апоптоза в эндометрии матки. Мелатонин также способствовал нормализации морфометрических характеристик клеток однослойного столбчатого эпителия эндометрия и экзокриноцитов маточных желез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что световой десинхронизм, вызванный темновой депривацией, приводит к гиперпластическим изменениям эндометрия матки, что может быть расценено как неблагоприятный фактор в реализации механизмов гипоталамо-гипофизарно-гонадной регуляции процессов адаптогенеза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Демографический прогноз до 2035 года: Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 09.06.2023).
2. Демографический прогноз до 2035 года: Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 09.06.2023).
3. Stamatiades G.A., Carroll R.S., Kaiser U.B. GnRH-A key regulator of FSH. *Endocrinology*. 2019;160:57–67.
4. Оразов М.Р., Краснопольская К.В., Силантьева Е.С. и др. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается. *Трудный пациент*. 2020;18(8–9):13–19.
5. Замяткова Л.В., Овсянникова Е.Г., Левитан Б.Н. и др. Белок Klotho в клинической практике. *Астраханский медицинский журнал*. 2021;16(2):26–36.
6. Бокша И.С., Прохорова Т.А., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б. Белок клото: роль при старении организма и патологии центральной нервной системы. *Биохимия*. 2017;82(9):1278–1295.
7. Арешидзе Д.А. Механизмы поддержания и изменений формы и размеров клеточного ядра (обзор). *Морфологические ведомости*. 2022;30(3):73–80.

8. Brandt A., Krohne G., Großhans J. The farnesylated nuclear proteins KUGELKERN and LAMIN B promote aging-like phenotypes in *Drosophila* flies. *Aging Cell*. 2008;7:541–551.

9. Capell B.C., Collins F.S. Human laminopathies: nuclei gone genetically awry. *Nature reviews. Genetics*. 2006; 7(12):940–952.

10. Smoyer C.J., Jaspersen S.L. Patrolling the nucleus: inner nuclear membrane-associated degradation. *Current genetics*. 2019;65(5):1099–1106.

11. Гафарова Е.А. Клиническое значение мелатонина в развитии симптомов климактерического синдрома: дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2005. 144 с.

REFERENCES

1. Demographic forecast until 2035: Federal State Statistics Service. (In Russ.) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 09.06.2023).

2. Demographic forecast until 2035: Federal State Statistics Service. (In Russ.) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (accessed: 09.06.2023).

3. Stamatiades G.A., Carroll R.S., Kaiser U.B. GnRH-A key regulator of FSH. *Endocrinology*. 2019;160:57–67.

4. Orazov M.R., Krasnopolskaya K.V., Silantieva E.S. et al. “Problematic” endometrium as a factor of infertility:

the search for ways to overcome continues. *Trudnyi patsient = Difficult Patient*. 2020;18(8–9):13–19. (In Russ.).

5. Zaklyakova L.V., Ovsyannikova E.G., Levitan B.N. et al. Klotho protein in clinical practice. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2021;16(2):26–36. (In Russ.).

6. Boksha I.S., Prokhorova TA, Savushkina O.K., Tereshkina E.B. Klotho protein: role in aging of the body and pathology of the central nervous system. *Biokhimiya = Biochemistry*. 2017;82(9):1278–1295. (In Russ.).

7. Areshidze D.A. Mechanisms for maintaining and changing the shape and size of the cell nucleus (review). *Morphological Vedomosti = Morphological Newsletter*. 2022; 30(3):73–80. (In Russ.).

8. Brandt A., Krohne G., Großhans J. The farnesylated nuclear proteins KUGELKERN and LAMIN B promote aging-like phenotypes in *Drosophila* flies. *Aging Cell*. 2008;7:541–551.

9. Capell B.C., Collins F.S. Human laminopathies: nuclei gone genetically awry. *Nature reviews. Genetics*. 2006; 7(12):940–952.

10. Smoyer C.J., Jaspersen S.L. Patrolling the nucleus: inner nuclear membrane-associated degradation. *Current genetics*. 2019;65(5):1099–1106.

11. Gafarova E.A. Clinical significance of melatonin in the development of symptoms of climacteric syndrome. Dissertation of the Candidate of Medical Sciences. Kazan, 2005. 144 p. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Л.И. Кондакова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ larisakondakova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>

С.А. Калашникова – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kalashnikova-sa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7688-9366>

Статья поступила в редакцию 09.06.2023; одобрена после рецензирования 14.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

L.I. Kondakova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ✉ larisakondakova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>

S.A. Kalashnikova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kalashnikova-sa@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-7688-9366>

The article was submitted 09.06.2023; approved after reviewing 14.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Влияние локального введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы на уровень экспрессии матричных металлопротеиназ при экспериментальной тендинопатии

Д.А. Маланин, И.Г. Ласков ✉, М.Р. Экова, Л.Н. Рогова, Н.В. Григорьева,
В.Н. Поветкина, М.В. Демещенко, А.В. Воронина

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель – оценить экспрессию матричных металлопротеиназ в ткани пяточного сухожилия в условиях экспериментальной тендинопатии и под влиянием локального введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы. **Материал и методы.** Исследование проводилось на 20 половозрелых крысах линии Wistar, разделенных на 5 групп. Во всех группах выполнялось экспериментальное моделирование тендинопатии пяточного сухожилия путем на внутри- и около сухожильного введения 0,5 мл 10%-й суспензии стерильного талька. Далее, в область тендинопатии вводили аутологичную обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП), препарат гиалуроновой кислоты «Русвиск» (Россия) или их последовательное сочетание. Результаты исследования оценивали через 10 недель, подготовленные для иммуногистохимического анализа аутопсийные препараты изучали с помощью световой микроскопии и морфометрии. **Результаты.** Были выявлены характерные для тендинопатии гистологические признаки: дезорганизация коллагеновых структур, мукоидная и липоидная дегенерация, неоваскуляризация, лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация. Инъекционное введение OTP в область смоделированной тендинопатии, гиалуроновой кислоты или их последовательного сочетания приводило к изменениям иммуногистохимической картины ткани. В результате, происходило снижение экспрессии иммунореактивного материала в цитоплазме теноцитов и клетках воспалительного инфильтрата, по сравнению с картиной, наблюдавшейся в микропрепаратах у животных с тендинопатией, которым никаких манипуляций не проводили. **Заключение.** Введение OTP в область пяточного сухожилия в условиях экспериментальной тендинопатии снижает уровень экспрессии матричных металлопротеиназ и, тем самым, сохраняет структуру сухожильной ткани, демонстрируя тендопротективные свойства.

Ключевые слова: тендинопатия, тендинит, тендиноз, гиалуроновая кислота, обогащенная тромбоцитами плазма

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Influence of local administration of autologous platelet-rich plasma on the level of expression of matrix metalloproteinases in experimental tendinopathy

D.A. Malanin, I.G. Laskov ✉, M.R. Ekova, L.N. Rogova, N.V. Grigorieva,
V.N. Povetkina, M.V. Demeshchenko, A.V. Voronina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Purpose: To evaluate the expression of matrix metalloproteinases in the calcaneal tendon tissue under conditions of experimental tendinopathy and under the influence of local administration of autologous platelet-rich plasma. **Material and methods:** The study was conducted on 20 mature Wistar rats divided into 5 groups. In all groups, experimental modeling of tendinopathy of the calcaneal tendon was performed by intra- and near-tendon injection of 0.5 ml of a 10 % suspension of sterile talc. Further, autologous platelet-rich plasma (PRP), hyaluronic acid preparation Rusvisk (Russia) or their sequential combination was injected into the area of tendinopathy. The results of the study were evaluated after 10 weeks; autopsy preparations prepared for immunohistochemical analysis were studied using light microscopy and morphometry. **Results:** Histological signs characteristic of tendinopathy were identified: disorganization of collagen structures, mucoid and lipoid degeneration, neovascularization, lymphoid-histiocytic infiltration. Injection of PRP into the area of simulated tendinopathy, hyaluronic acid, or their sequential combination led to changes in the immunohistochemical pattern of the tissue. As a result, there was a decrease in the expression of immunoreactive material in the cytoplasm of tenocytes and cells of the inflammatory infiltrate, compared with the picture observed in micropreparations in animals with tendinopathy, which were not subjected to any manipulations. **Conclusion:** The introduction of PRP into the area of the calcaneal tendon under conditions of experimental tendinopathy reduces the level of expression of matrix metalloproteinases and, thereby, preserves the structure of the tendon tissue, demonstrating tendoprotective properties.

Keywords: tendinopathy, tendinitis, tendinosis, hyaluronic acid, platelet-rich plasma

ВВЕДЕНИЕ

Термин «тендинопатия» описывает широкий спектр патологических изменений в сухожилиях, приводящих к боли и нарушению их функции. Этиология возникновения тендинопатии остается неясной, однако существует ряд факторов, вовлеченных в механизм развития данного заболевания. К ним относят гипоксию, гипертермию, апоптоз, воздействие медиаторов воспаления, молочной кислоты (окислительный стресс) и некоторые другие обстоятельства [1].

Гомеостаз сухожилий является результатом постоянного процесса ремоделирования, связанного с действием матричных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП), влияющих на образование нового внеклеточного матрикса и производство коллагена I типа [2].

Металлопротеиназы – это семейство из 24 цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать внеклеточный матрикс. Описывают их участие в нормальных и патологических процессах организма, таких как заживление ран, восстановление мягких тканей после повреждений, эмбриональное развитие плода, пародонтит, метастазировании опухолей, дегенерация межпозвоночных дисков. Естественными эндогенными молекулами, способными обратимо блокировать действие ММП, являются тканевые ингибиторы металлопротеиназ [3].

В настоящее время дисбалансу ММП уделяется все большее значение в патогенезе тендинопатий [1].

Общепринятые методы лечения тендинопатий предполагают использование нестероидных противовоспалительных препаратов, которые оказывают патогенетическое действие только в начальной острой стадии заболевания, но в дальнейшем проблему изменения структуры и нарушения гомеостаза сухожилий не решают, а лишь маскируют их хронизацию и прогрессирование [4].

Локальное инъекционное введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) при отдельных нозологических формах тендинопатий показало обнадеживающие результаты в клинической практике [5, 6]. Ряд исследований свидетельствует о наличии у ОТП способности регулировать содержание внеклеточного матрикса и воздействовать на активность ММП в процессе заживления тканевых повреждений [7, 8]. Однако, на данный момент, не существует достаточного количества экспериментальных работ, способных продемонстрировать влияние ОТП на ММП при тендинопатии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить экспрессию матричных металлопротеиназ в ткани пяточного сухожилия в условиях экспериментальной тендинопатии и под влиянием локального введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило экспериментальный характер и включало работу с лабораторными животными. Все требования, изложенные в Правилах лабораторной практики (GLP), «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе Минздрава РФ от 19.06.2003 № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики», были соблюдены.

В исследование вошли 20 половозрелых крыс линии Wistar массой 250–350 г, манипуляции с которыми выполняли под общим обезболиванием препаратом «Рометар» (Bioveta, Чешская Республика).

Лабораторные животные были разделены на 5 групп (Г1-Г5) по 4 крысы в каждой группе. Первая группа (Г1) являлась контрольной и оставалась интактной на протяжении всего исследования. Животным остальных групп (Г2-Г5) осуществляли моделирование тендинопатии пяточного сухожилия путем внутри- и околосухожильного введения 0,5 мл 10%-й суспензии стерильного талька в течение 6 недель кратностью по 2 инъекции в неделю.

После формирования модели тендинопатии животным экспериментальных групп выполняли инъекции 0,2 мл сравнимых препаратов в область пораженного сухожилия. В Г2 вводили физиологический раствор NaCl, в Г3 – ОТП, в Г4 – препарат гиалуроновой кислоты (ГК) «Русвиск» (Россия) 1,6 % с молекулярным весом $3-3,5 \times 10^6$ Да, в Г5 – комбинацию ОТП и ГК. В каждой группе было выполнено 3 инъекции с интервалом в 1 неделю, а в Г5 – 2 инъекции ОТП и 1 инъекция ГК. Все вышеуказанные препараты, а также суспензию стерильного талька на этапе моделирования тендинопатии вводили в область сухожилия на 0,5 см от места его прикрепления к пяточной кости (табл. 1).

Для получения ОТП забирали 1,2 мл цельной крови из бедренной вены животных в шприц с предварительно набранными 0,4 мл 5%-го раствора цитрата натрия и затем использовали методику двойного центрифугирования (рис. 1).

На протяжении всего периода экспериментального исследования, начиная с формирования модели тендинопатии и затем последующего лечения, осуществляли тщательное наблюдение за животными: отмечали изменения общего состояния, локальные изменения в области инъекций, степень участия вовлеченной конечности в нагрузке и движениях.

По прошествии недели с момента выполнения последней лечебной инъекции животным Г3–Г5, через 4 недели после завершения моделирования тендинопатии в Г2 и спустя 10 недель с момента начала эксперимента в Г1 животных выводили из исследования введением летальной дозы препарата «Рометар». Конечной точкой эксперимента во всех группах животных явились 10 недель.

Таблица 1

Характеристика животных и экспериментальных групп

Порода животных	Крысы линии Wistar				
Возраст	Половозрелые				
Масса, г	265,0 ± 2,2				
Вводимый препарат	10%-я суспензия стерильного талька, 0,5 мл	0,9%-й раствор NaCl, 0,2 мл	ОТП, 0,2 мл	ГК, 0,2 мл	ОТП + ГК, 0,2 мл
Группа 1 (Г1)	–	–	–	–	–
Группа 2 (Г2)	+	+	–	–	–
Группа 3 (Г3)	+	–	+	–	–
Группа 4 (Г4)	+	–	–	+	–
Группа 5 (Г5)	+	–	–	–	+
Сроки выведения животных из эксперимента, недели	–	10	10	10	10

Примечание: NaCl – физиологический раствор, ГК – гиалуроновая кислота, ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма, ОТП + ГК – обогащенная тромбоцитами плазма + гиалуроновая кислота

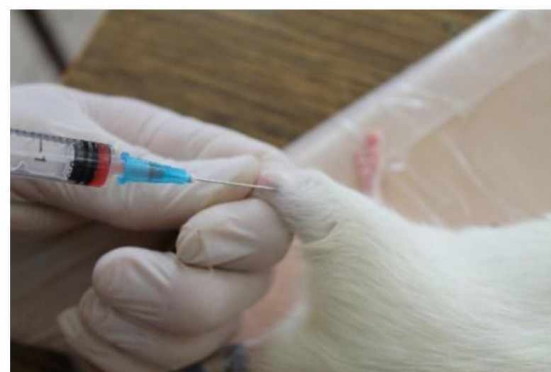


Рис. 1. Этапы получения ОТП и введение плазмы в область пяточного сухожилия

Для иммуногистохимического исследования изготавливали парафиновые срезы толщиной 4 мкм. Высокотемпературную демаскировку антигенных детерминант проводили в соответствии с рекомендациями фирм производителей антител. В качестве первичных антител использовали моноклональные и поликлональные антитела к ММП1, ММП9, ММП19 (Cloud-Clone Corp., Китай) и моноклональные антите-

ла к ТИМП1 (Cloud-Clone Corp., Китай) в разведении 1:100. Инкубацию срезов с первичными антителами проводили во влажной камере в течение 1 часа. В качестве визуализирующей системы использовали полимерный комплекс N-Histofine Simple Stain MAX PO (Nichirei Biosciences, Inc., Япония). В качестве хромогена выступала субстратная система N-Histofine DAB-3S kit (Nichirei Biosciences, Inc., Япония). Затем препараты

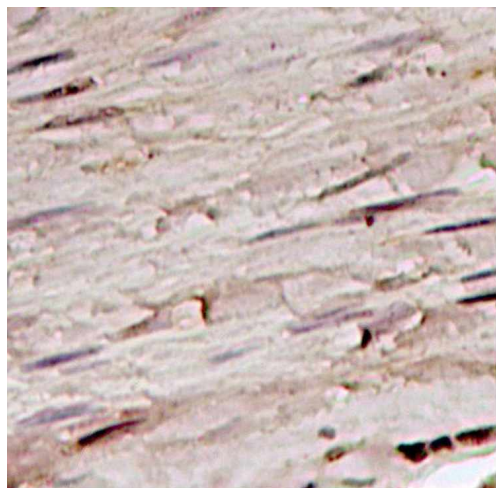
докрашивали гематоксилином Карацци (БиоВитрум, Россия) и заключали в монтирующую среду (Bio-Mount, Bio-Optica, Италия). Использовали позитивные и негативные контроли. Оценка изменений уровня экспрессии антител определяли путем оценки интенсивности окрашивания в баллах от 0 до 3 (0 – иммунонегативная реакция; 1 – слабо выраженное окрашивание; 2 – умеренно выраженное окрашивание; 3 – максимально выраженное окрашивание). Микропрепараты исследовали с помощью микроскопа Axio Lab. A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия), фотодокументирование осуществляли камерой AxioCam 105 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО Статтех, Россия). Количественные данные описывались с по-

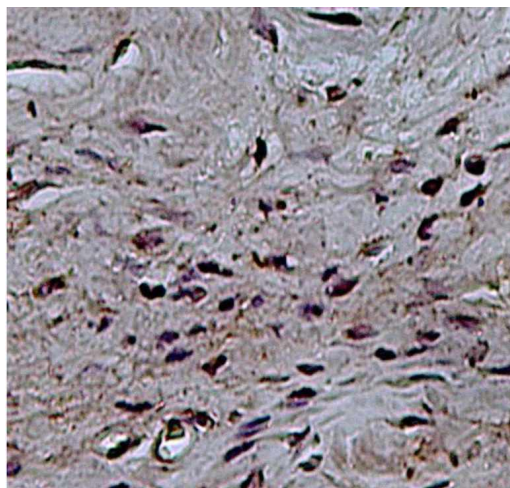
мощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Различия между группами оценивали по критерию Краскела – Уоллиса и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В микропрепаратах сухожилий лабораторных животных из Г1 с использованием антител против ММП1, ММП9, ММП19, ТИМП1 в цитоплазме фибробластов и фиброцитов отмечалась слабо выраженная экспрессия иммунореактивного материала (ИРМ) (1 балл). Клетки воспалительного инфильтрата отсутствовали. Данные результаты соответствовали картине нормального состояния сухожильной ткани (рис. 2).



А



Б

Рис. 2. Гистологическое строение сухожилия крысы из группы:

А – иммуногистохимическое исследование антитела против ММП1, докраска гематоксилином Карацци (ув. $\times 400$),

Б – иммуногистохимическое исследование антитела против ММП9, докраска гематоксилином (ув. $\times 400$)

При анализе материала из Г2 в цитоплазме отдельных теноцитов отмечалась умеренно выраженная цитоплазматическая экспрессия ИРМ (2 балла). Также в тканях присутствовал воспалительный инфильтрат, который был представлен преимущественно лимфоцитами и гистиоцитами с небольшим количеством гигантских многоядерных клеток инородных тел. В данном инфильтрате наблюдалась выраженная (ММП1, ТИМП1) и умеренно выраженная (ММП9, ММП19) цитоплазматическая экспрессия ИРМ (3 балла и 2 балла соответственно). Увеличение степени экспрессии ИРМ, по сравнению Г1, за счет увеличения степени экспрессии в цитоплазме фибробластов и фиброцитов, а также наличия клеток воспалительного инфильтрата и цитоплазматической экспрессии ИРМ характеризовало состояние ткани сухожилия при экспериментальной тендинопатии, смоделированной путем введения 10%-й суспензии стерильного талька.

В исследовании тканей сухожилий из Г3 с использованием антител против ММП1, ММП9, ММП19, ТИМП1 экспрессия ИРМ носила мозаичный характер: в части фибробластов и фиброцитов наблюдалась в основном слабая цитоплазматическая экспрессия ИРМ (1 балл), а в части клеток – отсутствие ИРМ (0 баллов). В воспалительном инфильтрате присутствовала умеренно выраженная (ММП1, ТИМП1) и слабо выраженная (ММП9, ММП19) экспрессия ИРМ (2 и 1 балл соответственно).

Схожая иммуногистохимическая картина отмечалась и в Г4, однако экспрессия ИРМ в воспалительном инфильтрате была несколько выше (2 балла).

В исследовании образцов тканей из Г5 с использованием антител против ММП1, ММП19 в цитоплазме фибробластов и фиброцитов наблюдалась слабо выраженная экспрессия ИРМ (1 балл). При использовании антител против ММП9 в цитоплаз-

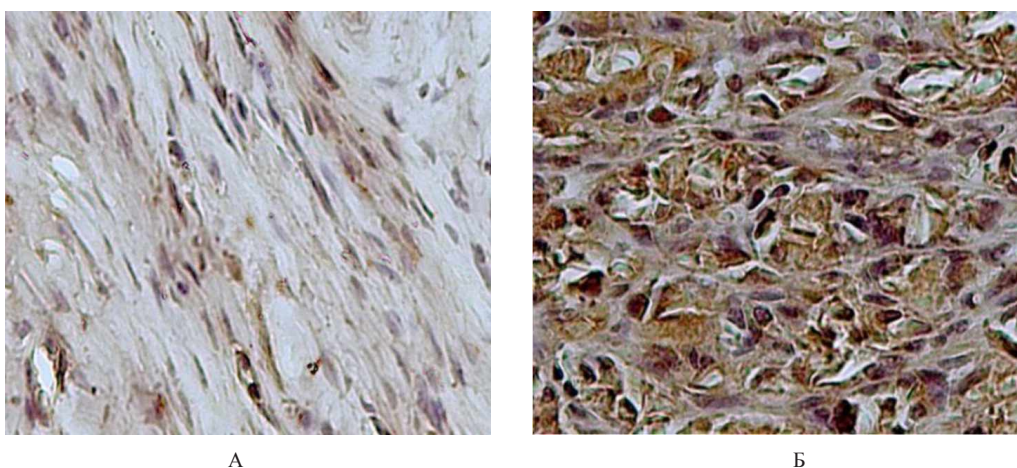
ме фибробластов и фиброцитов иммунонегативной реакции не определяли (0 баллов). В единичных клетках воспалительного инфильтрата имела место умеренно выраженная цитоплазматическая экспрессия ИРМ (2 балла), но при использовании антител к ТИМП1 отмечалась слабо выраженная цитоплазматическая экспрессия ИРМ (1 балл) (рис. 3).

В целом, полученные результаты в Г3, Г4 и Г5 демонстрировали достоверное снижение экспрессии ИРМ в цитоплазме теноцитов и клетках воспалительного инфильтрата по сравнению с Г2 (табл. 2).

Выявленное в нашей экспериментальной модели повышение активности матричных металлопротеиназ, дезорганизация коллагеновых волокон и увеличение

концентрации клеток в ткани сухожилия подтвердили ее достаточное приближение к известной форме заболевания сухожилия – тендинопатии с современной интерпретацией патогенеза и адекватность для решения поставленных в исследовании задач [2, 3].

Инъекционное введение ОТП в область смоделированной тендинопатии (Г3), гиалуроновой кислоты (Г4) или их последовательного сочетания (Г5) приводило к изменениям иммуногистохимической картины ткани. В результате происходило снижение экспрессии ИРМ в цитоплазме теноцитов и клетках воспалительного инфильтрата, по сравнению с картиной, наблюдавшейся в микропрепаратах у животных с тендинопатией из Г2, которым никаких манипуляций не проводили.



А

Б

Рис. 3. Гистологическое строение сухожилия крысы из группы 1:

А – иммуногистохимическое исследование антитела против MMP1, докраска гематоксилином Карацци (ув. × 400),

Б – иммуногистохимическое исследование антитела против MMP9, докраска гематоксилином (ув. × 400)

Таблица 2

**Показатели оценки интенсивности окрашивания микропрепаратов
в исследуемых группах животных**

Показатель	Категории	Суммарный балл оценки интенсивности окрашивания			P
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Исследуемые группы	Г1	1	1–1	4	0,002* p _{Г2–Г1} = 0,001 p _{Г5–Г2} = 0,045
	Г2	11	11–11	4	
	Г3	8	6–8	4	
	Г4	8	8–8	4	
	Г5	5	5–5	4	

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Объяснение большинству полученным в нашем исследовании описательным и метрическим данным заключалось в ряде взаимосвязанных биологических эффектов, развивающихся в сухожилии и окружающих его тканях под влиянием ОТП – противовоспалительном, тендопротективном и репаративном [9, 10].

Противовоспалительные свойства ОТП, обусловленными, главным образом, факторами роста, содержащимися в α-гранулах тромбоцитов, оказали регулирующее воздействие на баланс матричных металлопротеиназ, снизив их активность в Г3 в сравнении Г2. Также отмечалось улучшение структуры сухожилий,

проявившееся в снижении уровня дезорганизации коллагеновых волокон.

В качестве ортобиологического препарата для сравнительной оценки модифицирующих структуру ткани сухожилий свойств ОТП животным Г4 в область тендинопатии вводили ГК. Данный выбор **связан с наличием известного** противовоспалительного действия ГК и способности стимулировать синтез протеогликанов – одного из компонентов матрикса ткани сухожилия [9]. Результатом проявления этих свойств на клеточном уровне явился отмеченный в нашем исследовании тендопротективный эффект ГК. Уровень экспрессии иммунореактивного материала у животных Г4 после введения ГК был выражен в меньшей степени по сравнению с экспрессией в Г2 и соответствовал иммуногистохимической картине сухожилий после инъекций ОТП.

Дезорганизация матрикса у животных Г4 и Г5 была выражена несколько в большей степени, чем после инъекций ОТП в Г3. Однако, принимая во внимание наиболее низкий уровень экспрессии иммунореактивного материала в группе после последовательного введения ОТП и ГК, можно высказать предположение о продолжающемся ремоделировании ткани. Весьма вероятно, что дальнейшее упорядочение структуры сухожилия у животных Г5 наступает в более отдаленный период времени, чем обозначенные в нашем исследовании конечные сроки эксперимента.

Таким образом, на основании проведенного экспериментального исследования можно констатировать, что ОТП в качестве «монотерапии» или в сочетании с ГК, введенная в область пяточного сухожилия в условиях экспериментальной модели тендинопатии, обладает противовоспалительным эффектом, способствует сохранению и, возможно, восстановлению нарушенной структуры сухожильной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальная модель, основанная на введении в область пяточного сухожилия крысы 0,5 мл 10%-й суспензии стерильного талька в течение 6 недель по 2 инъекции в неделю, характеризуется возникновением иммуногистохимических признаков тендинопатии – увеличении экспрессии матричных металлопротеиназ в цитоплазме фибробластов и фиброцитов, дезорганизации коллагеновых волокон, увеличении концентрации клеток в ткани сухожилия и образовании воспалительных инфильтратов.

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

Информация об авторах

Дмитрий Александрович Маланин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; malanin67@mail.ru

Введение ОТП в область пяточного сухожилия в условиях экспериментальной тендинопатии снижает уровень экспрессии матричных металлопротеиназ и, тем самым, сохраняет структуру сухожильной ткани, демонстрируя тендопротективные свойства.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Millar N.L., Murrell G.A.C., McInnes I.B. Inflammatory mechanisms in tendinopathy – towards translation. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(2):110–122.
2. Riley G., Curry V., Degroot J. et al. Matrix metalloproteinase activities and their relationship with collagen remodelling in tendon pathology. *Matrix Biology*. 2002;21:185–195.
3. Buono A.D., Oliva A., Osti L., et al. Metalloproteases and tendinopathy. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013;3(1):51–57.
4. Lipman K., Wang C., Ting K. et al. Tendinopathy: Injury, repair, and current exploration. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018;12:591–603.
5. Маланин Д.А., Норкин А.И., Трегубов А.С. и др. Применение PRP-терапии при тендинопатиях вращательной манжеты и длинной головки двуглавой мышцы плеча. *Травматология и ортопедия России*. 2019;3(25):57–66. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-57-66. URL: <https://journal.miiito.org/jour/article/view/1297>.
6. Tsikopoulos K., Tsikopoulos I., Simeonidis E. et al. The clinical impact of platelet-rich plasma on tendinopathy compared to placebo or dry needling injections: A meta-analysis. *Physical Therapy in Sport*. 2016;17:87–94.
7. Malanin D.A., Rogova L.N., Grigorieva N.V. et al. Structural changes of the tendon in experimental tendinopathy and administration of autologous platelet-rich plasma. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(3):56-62. (In Russ.) doi: 10.35693/2500-1388-20201-6-3-56-62.
8. Pifer M., Maerz T., Baker K., Anderson K. Matrix metalloproteinase content and activity in low-platelet, low-leukocyte and high-platelet, high-leukocyte platelet rich plasma (PRP) and the biologic response to PRP by human ligament fibroblasts. *American Journal of Sports Medicine*. 2014;5(42):1211–1218.
9. Altman R., Bedi A., Manjoo A. et al. Anti-Inflammatory Effects of Intra-Articular Hyaluronic Acid: A Systematic Review. *Cartilage*. 2019;10(1):43–52.
10. Dolkart O., Chechik O., Zarfati Y. et al. A single dose of platelet-rich plasma improves the organization and strength of a surgically repaired rotator cuff tendon in rats. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2014;9(134):1271–1277.

Илья Геннадьевич Ласков – внешний соискатель кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; laskov.ilya@gmail.com

Мария Рафаэловна Экова – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; maria.ekova@mail.ru

Людмила Николаевна Рогова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; rogova.ln@mail.ru

Наталья Владимировна Григорьева – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии; Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ngrigorievavsmu@gmail.com

Виктория Николаевна Поветкина – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vnpoetkina@gmail.com

Максим Владимирович Демещенко – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; demmax34@gmail.com

Анастасия Владимировна Воронина – внешний соискатель кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ms.xxzz@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.12.2022; одобрена после рецензирования 20.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Dmitry A. Malanin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; malanin67@mail.ru

Ilya G. Laskov – External Candidate of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; las-kov.ilya@gmail.com

Maria R. Ekova – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; maria.ekova@mail.ru

Lyudmila N. Rogova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; rogova.ln@mail.ru

Natalia V. Grigorieva – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy; Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ngrigorievavsmu@gmail.com

Victoria N. Poetkina – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volga-Grad State Medical University, Volgograd, Russia; vnpoetkina@gmail.com

Maxim V. Demeshchenko – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; demmax34@gmail.com

Anastasia V. Voronina – External Candidate of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ms.xxzz@mail.ru

The article was submitted 15.12.2022; approved after reviewing 20.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Распространенность нарушений уровня витамина D у пациентов терапевтического профиля и особенности их коррекции

Л.Н. Елисева¹, Н.Ю. Тихомирова¹ ✉, О.И. Ждмарова¹, С.В. Ершова²

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

Аннотация. Цель: изучить распространенность нарушений уровня витамина D у пациентов терапевтического профиля и особенности их коррекции. **Материалы и методы:** обследованы 322 пациента, обратившиеся за медицинской помощью по профилю терапия (ревматология и кардиология). Методы: клинический, лабораторный (исследование уровня витамина D в крови), статистический. **Результаты:** установлено, что среди пациентов терапевтического профиля нарушения концентрации витамина D (дефицит и недостаточность) встречаются у 72,7 % обследованных. Отмечается высокая распространенность факторов риска развития остеопороза у обследованных пациентов: преобладают женский пол (81 %), возраст – средний возраст составил (53,6 ± 14,3) года, употребление лекарственных препаратов (50 % принимают ингибиторы протонной помпы, 21,4 % принимают глюкокортикоиды). При сравнении доли лиц с нарушением уровня витамина D в сравнении с данными предыдущих лет отмечено снижение доли лиц с дефицитом витамина D и повышение доли лиц с недостаточностью витамина D. Среди лиц с уровнем витамина D 30–100 нг/мл отмечено ежедневное употребление препаратов витамина D в дозировках, превышающих рекомендованные уровни потребления. **Заключение:** на основании полученных данных распространенность дефицита и недостаточности витамина D сохраняется высокой. Однако в последнее время отмечается тенденция к снижению доли лиц с дефицитом витамина D и возрастание доли лиц с его недостаточностью. В связи с чем необходимо информирование населения о рекомендуемых адекватных уровнях витамина D в сыворотке крови и безопасных дозировках препаратов витамина D для ежедневного приема.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, недостаточность витамина D, лечение дефицита витамина D

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Prevalence of vitamin D level disorders in therapeutic patients and features of their correction

L.N. Eliseeva¹, N.Yu. Tikhomirova¹ ✉, O.I. Zhdamarova¹, S.V. Ershova²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

Abstract. Objective: to study the prevalence of vitamin D level disorders in therapeutic patients and the features of their correction. **Materials and methods:** 322 patients who applied for medical help in the field of therapy (rheumatology and cardiology) were examined. Methods: clinical, laboratory (study of the level of vitamin D in the blood), statistical. **Results:** it was found that among patients with a therapeutic profile, vitamin D concentration disorders (deficiency and insufficiency) occur in 72,7 % of the surveyed. There is a high prevalence of risk factors for osteoporosis in the examined patients: female sex prevails (81 %), age – average age was (53.6 ± 14.3) years, drug use (50 % take proton pump inhibitors, 21.4 % take glucocorticoids). When comparing the proportion of people with impaired vitamin D levels in comparison with the data of previous years, there was a decrease in the proportion of people with vitamin D deficiency and an increase in the proportion of people with vitamin D deficiency. Among people with a vitamin D level of 30–100 ng/ml, daily use of vitamin D preparations in dosages exceeding the recommended consumption levels was noted. **Conclusion:** based on the data obtained, the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency remains high. However, recently there has been a trend towards a decrease in the proportion of people with vitamin D deficiency and an increase in the proportion of people with vitamin D deficiency. In this connection, it is necessary to inform the population about the recommended adequate levels of vitamin D in blood serum and safe dosages of vitamin D preparations for daily intake.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, vitamin D deficiency, treatment of vitamin D deficiency

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D относится к группе таких жизненно важных элементов, которые, имея широкий безопасный диапазон доз при однократных приемах, вызывают тяжелые повреждения во внутренних органах и

опорно-двигательном аппарате при длительном гипогиперсостояниях. Особый интерес к этому витамину в период COVID-19 инфекции связан с имеющимися данными о значимом протективном влиянии его терапевтических доз в случаях бактериальной и вирусной

инфекции, что определило рекомендации по его контролю при пандемии COVID-19 [1, 2, 3]. Определение статуса витамина D у конкретного индивидуума основано на предложенной градации концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови. При этом выделяют шесть значений 25 (ОН)D в зависимости от его уровня в сыворотке от выраженного дефицита (при значениях менее 10 нг/мл) до умеренного дефицита (значения более 10 нг/мл, но менее 20 нг/мл), недостаточности (концентрация витамина D в диапазоне $\geq 20 - < 30$ нг/мл) и возможного проявления токсических эффектов (уровень витамина D свыше 100 нг/мл). Адекватными значениями концентрации 25 (ОН)D считают 30–60 нг/мл, что отражено в российских [4] (Российская ассоциация по остеопорозу) и международных рекомендациях (Международная ассоциация остеопороза).

Изучение роли витамина D в организме человека показало, что наряду с традиционными тканями, функция которых зависит от уровня этого витамина (кишечник, костная ткань, метаболизм кальция), имеются доказательства обязательного участия местных регуляторных механизмов поддержания определенных концентраций витамина D практически во всех тканях [5]. У пациентов ревматологического и кардиологического профиля априори имеются факторы, приводящие к снижению плотности костной ткани (наличие ревматоидного артрита, ограничение физической активности, прием отдельных лекарственных средств, снижение скорости клубочковой фильтрации), не поддающиеся коррекции у большинства больных из указанной когорты. В то же время уровень витамина D является поддающимся коррекции фактором, который не только рассматривается как один из показателей риска формирования остеопороза, но влияет на метаболизм кальция в организме, состояние иммунной защиты в целом и профилактику респираторных инфекций [6].

Особый интерес представляют работы Adiago С.А. и соавторов (2016), в которых показана способность нативных форм витамина D через клеточные рецепторы активировать транскрипцию противомикробных белков кателицидина и β -дефензинов в моноцитах, нейтрофилах, эпителиальных клетках и кератиноцитах, что объяснило участие витамина D в профилактике и терапии инфекционных заболеваний [7].

Согласно проекту клинических рекомендаций «Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D у взрослых», разработанного общественной организацией «Российская ассоциация эндокринологов» [4], для коррекции дефицита витамина D у взрослых продемонстрирована эффективность и безопасность одной из следующих схем: 50000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь или 200000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь или 150000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь или 6000–8000 МЕ в день в течение

8 недель внутрь. Выбор схемы определяется комплаентностью пациента. Для взрослых с целевым достигнутым уровнем витамина D продолжительность поддерживающей терапии и эффективная поддерживающая терапия не определены. Суточной дозы в 2000 МЕ, по данным ряда исследований, может оказаться недостаточно для достижения таких показателей [8, 9], но в некоторых исследованиях оказались эффективными и более низкие дозы (900–1800 МЕ в сутки) [10], что подтверждается опытом отечественных экспертов [11, 12, 13] и требует динамического определения концентрации витамина D в клинической практике.

В аспекте вышеизложенного представляет интерес изучение особенностей нарушения уровня витамина D в отдельных регионах, а также в зависимости от сопутствующей патологии, что обусловило наше исследование.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Подверглись анализу лабораторные данные 322 пациентов, направленных на консультацию к ревматологу и кардиологу в период с января 2021 по апрель 2022 года. Исследование 25(ОН)D в крови производилось методом хемилюминесцентного иммуноанализа в лаборатории СМЛаб (г. Краснодар), CL LAB (г. Краснодар) и клиничко-диагностической лаборатории краевой клинической больницы № 2 (г. Краснодар). Согласно интерпретации Российской ассоциации эндокринологов 2015 г., уровень 25(ОН)D расценивался как адекватный при показателе ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л), недостаточность витамина D определяли при значениях ≥ 20 и < 30 нг/мл (≥ 50 и < 75 нмоль/л), дефицит при концентрации < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л), выраженный дефицит в случаях значений витамина D < 10 нг/мл (< 25 нмоль/л). Также был проанализирован объем лекарственной терапии выявленных нарушений витамина D. После создания матрицы исследования в программе Excel приступили в статистической обработке данных при помощи программы Attestat. Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Колмогорова и Смирнова. Для описания количественных данных использовали среднее значение, стандартное отклонение, медиану и квартили (25-й, 75-й). Для описания качественных параметров вычислялись доли и процентные соотношения. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных колебался от 19 до 85 лет и в среднем составил $(53,6 \pm 14,3)$ года. В исследовании преобладали преимущественно женщины (81 %).

Структура диагнозов представлена следующими (указаны в порядке убывания): остеоартрит (32,0 %), ревматоидный артрит (19,9 %), гипертоническая болезнь (17,4 %), остеопороз (8,1 %), гиперурикемия (4,0 %), у 9,9 % диагноз при первом посещении не был установлен. У всех направленных к ревматологу и кардиологу пациентов был определен уровень витамина D. Средний уровень витамина D у пациентов составил $(27,8 \pm 14,4)$ нг/мл, а его колебания были от 5,1 до 119,1 нг/мл. Результаты частоты встречаемости отдельных уровней витамина D представлены в табл.

В предшествующих наших скрининговых исследованиях, проведенных в 2013 г. среди 38 па-

циентов общетерапевтического профиля, доля лиц с дефицитом витамина D составила 36,8 %, с недостаточностью – 44,74 % [14], а при обследовании 300 пациентов ревматологического профиля, проведенном в 2021 г., целевых значений витамина D не зарегистрировано, а в равных долях (50,0 %) определялись лица с дефицитом и недостаточностью витамина D [15].

В настоящем наблюдении целевые уровни витамина D (30–60 нг/мл) имела четверть обследованных (25,6 %), что мы склонны объяснить акцентуацией внимания в этой добавке на фоне пандемии COVID-19 инфекции.

Результаты частоты встречаемости отдельных уровней витамина D

Классификация	Уровни 25(OH)D в крови, нг/мл (нмоль/л)	Доля лиц среди обследованных (n = 322), %
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (< 25 нмоль/л)	2,5
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	25,9
Недостаточность витамина D	≥ 20 и <30 нг/мл (≥ 50 и <75 нмоль/л)	44,3
Целевые уровни витамина D	30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л)	26,7
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>100 нг/мл (>250 нмоль/л)	0,6

Анализ особенностей лекарственной терапии в обследованной когорте пациентов с нарушениями уровня витамина D (выраженный дефицит, дефицит, недостаточность) показал высокую частоту применения различных схем глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон короткими курсами или постоянно) у 21,4 % обследованных, а ингибиторы протонной помпы принимали в длительном режиме 50 % больных. Систематического приема витамина D в любых дозах у этих пациентов не отмечалось. Среди лиц с целевыми значениями концентрации 25(OH) D (30–100 нг/мл) регулярно принимали витамин D 17 % обследованных в дозе от 1 000 до 10 000 МЕ в сутки, в среднем 2000 [1250; 4750] МЕ в сутки, остальные пациенты этой группы использовали нерегулярный прием препаратов, но дозы указывались от 5 000 до 20 000 МЕ.

Витамин D поступает в организм двумя путями: с продуктами питания и синтезируется в коже под действием ультрафиолетового излучения. Для человека более значим как источник витамина D солнечный ультрафиолет. Основными климатическими факторами, предрасполагающими к дефициту витамина D в России, являются: расположение в северных широтах, выше 40-й параллели, небольшое количество солнечных дней и низкая средняя годовая температура [4]. Так, по данным многоцентрового неинтервенционного исследования, проведенного в разных регионах Российской Федерации в 2020 г., доля лиц с нарушением уровня витамина D составила 84,01 % [16],

а по данным нашей работы – 72,7 % ($p < 0,00001$), что согласуется с данными других отечественных исследований [17] и может отражать региональную особенность «солнечной Кубани». Доля лиц в многоцентровом неинтервенционном исследовании с дефицитом витамина D [16] составила 55,96 %. В нашей работе доля лиц с дефицитом витамина D (менее 20 нг/мл) составила 28,4 % ($p < 0,00001$), а с недостаточностью – 28,05 % (по данным нашей работы, недостаточности 20–30 нг/мл – 44,3 % ($p < 0,00001$)). Данные различия можно объяснить тем, что в последнее время препараты витамина D применяются населением без медицинского контроля, что чревато развитием передозировки [20]. Так, в нашем исследовании лица с нормальным уровнем витамина D (30–100 нг/мл) употребляли ежедневно витамин D в дозе 2 000 МЕ, хотя «Российская ассоциация эндокринологов» рекомендует для поддержания адекватного уровня витамина D прием 800–1 000 МЕ витамина D в сутки. Хотя токсичность витамина D встречается редко, однако в литературных источниках имеются описания случаев развития гиперкальциемии и гиперкальциурии на фоне приема высоких доз витамина D (8 000–12 000 МЕ в сутки) [18, 19, 20, 21].

Витамин D имеет скелетное и внескелетное влияние на организм. К скелетным эффектам витамина D относят предотвращение развития рахита у детей и остеопороза у взрослых, наряду с препаратами кальция он применяется для профилактики и комплексного лечения остеопороза [22, 23]. В нашей

работе показано, что среди пациентов терапевтического и ревматологического профиля с высокой частотой встречаются факторы риска остеопороза: женский пол (81 %), возраст, средний возраст составил ($53,6 \pm 14,3$) года, прием лекарственных препаратов, 50 % принимают ингибиторы протонной помпы, а 21,4 % – глюкокортикоиды. Среди внескелетных эффектов витамина D заслуживает внимания влияние на сердечно-сосудистую систему – показана обратная связь между содержанием 25 (ОН) D и наличием гипертензии [24, 25]. Таким образом, пациентам кардиологического и ревматологического профиля необходимы дополнительные исследования для контроля уровня витамина D и профилактических вмешательств при наличии его дефицита [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное нами исследование показало, что среди пациентов терапевтического профиля, направляемых на консультацию к ревматологу и кардиологу, отмечается высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D в сочетании с факторами риска развития остеопороза, что обосновывает необходимость контроля концентрации витамина D в данной когорте больных. Однако следует отметить, что в последнее время отмечается тенденция к снижению доли лиц с дефицитом витамина D с возрастанием доли лиц с менее тяжелыми формами его недостаточности. Сохраняется необходимость в использовании различных видов информирования населения о рекомендуемых адекватных уровнях витамина D в сыворотке крови и безопасных дозировках препаратов витамина D для ежедневного приема. С этой целью могут использоваться «школы для пациентов» и, возможно, рассылки информационных писем. Мы полагаем, что подобные вмешательства позволят не только повысить приверженность пациентов к активному контролю результатов лечения, но и предотвратить намечающиеся ситуации гипервитаминоза D.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Shang L., Liu Y., Li J. et al. Effectiveness and safety of vitamin D supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: protocol for systematic review and network meta-analysis. *INPLASY protocol 202130063*. Report published 19 Mar 2021. doi: 10.37766/inplasy2021.3.0063
2. Xu J., Yang J., Chen J. et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Molecular medicine reports*. 2017;16:7432–7438. doi: 10.3892/mmr.2017.7546
3. D'Avolio A., Avataneo V., Manca A. et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359. doi: 10.3390/nu12051359.

4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(4):4–26. doi: 10.14341/osteol2937.

5. Haussler M.R., Haussler C.A., Bartik L. et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutrition Reviews*. 2008;66(2):S98–S112. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00093.x.

6. Каронова Т.Л., Васькова М.А., Гусев Д.А. и др. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(3):295–303. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303.

7. ADiogo C.A., García-Unzueta M.T., Fariñas M. del C., Amado J.A. Calcitriol-modulated human antibodies: New pathophysiological aspects of vitamin D. *Endocrinología y nutrición*. 2016;63(2):87–94. doi: 10.1016/j.endonu.2015.09.005.

8. Sadat-Ali M., Al-Anii F.M., Al-Turki H.A. et al. Maintenance Dose of Vitamin D: How Much Is Enough? *Journal of bone metabolism*. 2018;25(3):161. doi: 10.11005/jbm.2018.25.3.161.

9. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C. et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(1):204–210. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.

10. Chidre Y.V., Shaikh A.B. Association of vitamin D and osteocalcin levels in post-menopausal women with osteoporosis. *Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2017;6(4):1244. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20170936.

11. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А. Рахит и гиповитаминоз D новый взгляд на давно существующую проблему: пособие для врачей педиатров. М., 2010. 96 с. EDN YTDULH.

12. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–61. doi: 10.14341/probl201662460-84.

13. Mak J. An evidence-based review of efficacy and safety of dietary, natural supplements and sunlight in Vitamin D. *Vitamin D Deficiency*. Ed. by Julia Fedotova. Deficiency Book Chapter. Published 26 Feb 2020. doi: 10.5772/intechopen.89598.

14. Елисева Л.Н., Резникова Л.Б., Тихомирова Н.Ю. и др. Первичный скрининг сывороточной концентрации витамина D в популяции Краснодарского края. *Актуальные проблемы современной ревматологии: сборник научных работ*. Под ред. А.Б. Зборовского. Вып. 30. Волгоград, 2013. 108 с. EDN TICLXB.

15. Елисева Л.Н., Тихомирова Н.Ю., Проскуракова И.И. Распространенность нарушений уровня витамина D у пациентов ревматологического профиля. *Тезисы VIII Съезда ревматологов России с международным участием «Ревматология 2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы», посвященного 30-летию образования*

Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021;59(4):478–532. eLIBRARY ID: 46502622.

16. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А. и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2): 84–92. doi:10.14341/probl12736.

17. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе Н.Н. и др. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(4):4–12. doi:10.14341/osteol2701.

18. Auguste B.L., Avila-Casado C., Bargman J.M.. Use of vitamin D drops leading to kidney failure in a 54-year-old man. *CMAJ*. 2019;191(14):E390–E394. doi: 10.1503/cmaj.180465.

19. De Vincentis S., Russo A., Milazzo M. et al. How much Vitamin D is too much? A case report and review of the literature. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2021;21(9):1653–1659. doi: 10.2174/1871530320666201007152230.

20. Wani M., Wani I., Bandy K. et al The other side of vitamin D therapy: a case series of acute kidney injury due to malpractice-related vitamin D intoxication. *Clinical nephrology*. 2016;86(11):236–241. doi: 10.5414/CN108904.

21. Charoenngam N., Hossein-Nezhad A., Hanley D.A. et al. Misconception about the cause of vitamin D toxicity. *CMAJ*. 2019;191(27):E769. doi: 10.1503/cmaj.72511.

22. Белая Ж.Е. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;38:14–29. EDN SYBNBH.

23. Громова О. А. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*. 2016;1:12–21. EDN VLQMUJ.

24. Burgaz A., Orsini N., Larsson S.C., Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2011;29(4):636–645. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834320f9.

25. Kunutsor S.K., Apekey T.A., Steur M. et al. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *European journal of epidemiology*. 2013;28(3):205–221. doi: 10.1007/s10654-013-9790-2.

26. Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Классова А.Т. К вопросу о дефиците витамина D при хронической болезни почек. Литературный обзор. *Нефрология*. 2019;23(3):21–28. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28.

27. Жугрова Е.С., Самигуллина Р.Р., Смакотина А.И., Чакиева Д.С. Остеопороз: взгляд ревматолога. *РМЖ*. 2018; 26(4-1):20–24. EDN YAJAAP.

REFERENCES

1. Shang L., Liu Y., Li J. et al. Effectiveness and safety of vitamin D supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: protocol for systematic review and network meta-analysis. *INPLASY protocol 202130063*. Report published 19 Mar 2021. doi: 10.37766/inplasy2021.3.0063

2. Xu J., Yang J., Chen J. et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Molecular medicine reports*. 2017;16:7432–7438. doi: 10.3892/mmr.2017.7546

3. D'Avolio A., Avataneo V., Manca A. et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359. doi: 10.3390/nu12051359.

4. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. et al. Draft Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(4):4–26. (In Russ.) doi: 10.14341/osteol2937.

5. Haussler M.R., Haussler C.A., Bartik L. et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutrition Reviews*. 2008;66(2):S98–S112. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00093.x.

6. Karonova T.L., Vashukova M.A., Gusev D.A. et al. Vitamin D deficiency as a factor for immunity stimulation and lower risk of acute respiratory infections and COVID-19. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):295–303. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303.

7. ADiago C.A., Garcia-Unzueta M.T., Fariñas M. del C., Amado J.A. Calcitriol-modulated human antibiotics: New pathophysiological aspects of vitamin D. *Endocrinología y nutrición*. 2016;63(2):87–94. doi: 10.1016/j.endonu.2015.09.005.

8. Sadat-Ali M., Al-Anii F.M., Al-Turki H.A. et al. Maintenance Dose of Vitamin D: How Much Is Enough? *Journal of bone metabolism*. 2018;25(3):161. doi: 10.11005/jbm.2018.25.3.161.

9. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C. et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(1):204–210. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.

10. Chidre Y.V., Shaikh A.B. Association of vitamin D and osteocalcin levels in post-menopausal women with osteoporosis. *Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2017;6(4):1244. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20170936.

11. Zakharova I.N., Korovina N.A., Borovik T.E., Dmitrieva Yu.A. Rakhit and hypovitaminosis D a new look at a long-standing problem: a manual for pediatricians. Moscow, 2010. 96 p. EDN YTDULH. (In Russ.)

12. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya J.E., et al. Clinical instructions of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemi Endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–61. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201662460-84.

13. Mak J. An evidence-based review of efficacy and safety of dietary, natural supplements and sunlight in Vitamin D. *Vitamin D Deficiency*. Ed. by Julia Fedotova. Deficiency Book Chapter. Published 26 Feb 2020. doi: 10.5772/intechopen.89598.
14. Eliseeva L.N., Reznikova L.B., Tikhomirova N.Yu., etc. Primary screening of serum vitamin D concentration in the population of the Krasnodar Territory. *Aktual'nye problemy sovremennoi revmatologii: sbornik nauchnykh rabot = Current problems of modern rheumatology: a collection of scientific papers*. Ed. A.B. Zborovsky. No. 30. Volgograd, 2013. 108 c. EDN TICLXB. (In Russ.).
15. Eliseeva L.N., Tikhomirova N.Yu., Proskuryakova I.I. Prevalence of vitamin D disorders in rheumatological patients. *Tezisy VIII S'ezda revmatologov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem «Rheumatologiya 2021: multidistsiplinarnye i mezhdistsiplinarnye problemy», posvyashchennogo 30-letiyu obrazovaniya Obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii «Assotsiatsiya revmatologov Rossii». Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Theses of the VIII Congress of Rheumatologists of Russia with international participation «Rheumatology 2021: multidisciplinary and interdisciplinary problems,» dedicated to the 30th anniversary of the formation of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia.» Scientific and practical rheumatology*. 2021;59(4):478–532. eLIBRARY ID: 46502622. (In Russ.).
16. Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A. et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographical regions of the country *Problemi Endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84–92. (In Russ.) doi: 10.14341/probl12736.
17. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Katamadze N.N. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of the multicenter cross-sectional randomized study. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(4):4–12. (In Russ.) doi: 10.14341/osteol2701.
18. Auguste B.L., Avila-Casado C., Bargman J.M. Use of vitamin D drops leading to kidney failure in a 54-year-old man. *CMAJ*. 2019;191(14):E390–E394. doi: 10.1503/cmaj.180465.
19. De Vincentis S., Russo A., Milazzo M. et al. How much Vitamin D is too much? A case report and review of the literature. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2021; 21(9):1653–1659. doi: 10.2174/1871530320666201007152230.
20. Wani M., Wani I., Banday K. et al. The other side of vitamin D therapy: a case series of acute kidney injury due to malpractice-related vitamin D intoxication. *Clinical nephrology*. 2016;86(11):236–241. doi: 10.5414/CN108904.
21. Charoenngam N., Hossein-Nezhad A., Hanley D.A. et al. Misconception about the cause of vitamin D toxicity. *CMAJ*. 2019;191(27):E769. doi: 10.1503/cmaj.72511.
22. Belaya Zh.Ye. Vitamin D in the treatment of osteoporosis: its role in the combination with antiosteoporotic therapy, non-skeletal effects. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2013;38:14–29. EDN SYBNBH. (In Russ.).
23. Gromova O.A., Torshin I.Y., Spirichev V.B. The genome-wide analysis of the vitamin D receptor binding sites evidences a wide range of potential therapeutic applications of vitamin D. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;1:12–21. EDN VLQMUJ. (In Russ.).
24. Burgaz A., Orsini N., Larsson S.C., Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2011;29(4):636–645. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834320f9.
25. Kunutsor S.K., Apekey T.A., Steur M. et al. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *European journal of epidemiology*. 2013;28(3):205–221. doi: 10.1007/s10654-013-9790-2.
26. Pilipovich L.A., Albotova L.V., Klassova A.T. About the question of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. Literature review. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(3): 21–28. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28.
27. Zhugrova E.S., Samigullina R.R., Smakotina A.I., Chakieva D.S. Osteoporosis: a view of a rheumatologist. *RMJ*. 2018;26(4-1):20–24. EDN YAJAAP. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Людмила Николаевна Елисеева – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; Yeliseyeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-3261>

Надежда Юрьевна Тихомирова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; tikhomirovum@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5031-6930>

Ольга Ильинична Ждамарова – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры факультетской терапии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; oijdamar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5071-703X>

Светлана Валерьевна Еришова – врач-терапевт дневного стационара, Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия; svtlnrshv81@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3949-3351>

Статья поступила в редакцию 02.05.2023; одобрена после рецензирования 23.07.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Lyudmila N. Eliseeva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; Yeliseyeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-3261>

Nadezhda Yu. Tikhomirova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; [✉ tihomirovum@rambler.ru](mailto:tihomirovum@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5031-6930>

Olga I. Zhdamarova – Candidate of Medical Sciences, Senior Laboratory assistant of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; oijdamar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5071-703X>

Svetlana V. Ershova – day hospital therapist, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia; svtlnrshv81@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3949-3351>

The article was submitted 02.05.2023; approved after reviewing 23.07.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Внебольничная пневмония. Актуальные схемы терапии в педиатрической практике

Т.А. Бережнова, Т.В. Чубаров, Е.А. Лунева , А.В. Нестерова, К.С. Ян

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Аннотация. В настоящий момент достаточно актуальной проблемой является повышение уровня заболеваемости внебольничной пневмонией. Ее решение базируется на применении адекватной антибактериальной терапии, которая может значительно снизить коэффициент распространения заболевания среди детей, включенных в группу риска. **Цель.** Проведение комплексной оценки тактик этиологической терапии внебольничной бактериальной пневмонии у детей и определение их соответствия современным клиническим рекомендациям. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе Воронежской детской клинической больницы Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко. Был осуществлен ретроспективный анализ 18 историй болезни пациентов в возрасте от 3 до 14 лет, находившихся на лечении в период с октября 2021 г. по март 2022 г. с установленным диагнозом «Внебольничная пневмония» средней тяжести. **Результаты.** В ходе анализа историй болезни детей с диагнозом «внебольничная пневмония» установлено, что диагностика состояния пациента являлась полноценной и достаточной в каждом из рассмотренных случаев за исключением отсутствия в плане бактериологического исследования мокроты, потому лечение носило больше эмпирический характер, направленный против часто выявляемого возбудителя, детерминирующего формирование данной нозологической формы – *S. pneumoniae*. **Выводы.** В результате проведения комплексной оценки тактик этиологической терапии внебольничной бактериальной пневмонии у детского населения выявлено, что в отношении всех пациентов была выбрана в соответствии со степенью тяжести заболевания и инструкциями по применению антибактериальных препаратов эффективная антибиотикотерапия, которая привела к постепенному устранению клинических симптомов внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, детское население, заболеваемость, лекарственное обеспечение, пневмококковая инфекция, антибактериальная терапия, *S. pneumoniae*, антибиотики

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-132-137>

Community-acquired pneumonia. Current treatment regimens in pediatric practice

Т.А. Berezhnova, T.V. Chubarov, E.A. Lunyova , A.V. Nesterova, K.S. Yan

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Abstract. At the moment, an increase in the incidence of community-acquired pneumonia is quite an urgent problem. Its solution is based on the use of adequate antibacterial therapy, which will help significantly reduce the spread of the disease among children included in the risk group. **Goal:** Conducting a comprehensive assessment of etiological therapy tactics for community-acquired bacterial pneumonia in children and determining their compliance with modern clinical recommendations. **Materials and methods:** The study was conducted on the basis of the Voronezh Children's Clinical Hospital of the Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. A retrospective analysis of 18 case histories of patients aged 3 to 14 years who were treated from October 2021 to March 2022 with a diagnosis of community-acquired pneumonia of moderate severity was carried out. **Results:** During the analysis of the medical histories of children diagnosed with community-acquired pneumonia, it was found that the diagnosis of the patient's condition was complete and sufficient in each of the cases considered, with the exception of the absence of sputum in terms of bacteriological examination, because the treatment was more empirical in nature, directed against the frequently detected pathogen determining the formation of this nosological form – *S. pneumoniae*. **Conclusion:** As a result of a comprehensive assessment of the tactics of etiological therapy of community-acquired bacterial pneumonia in children, it was revealed that effective antibiotic therapy was chosen for all patients in accordance with the severity of the disease and instructions for the use of antibacterial drugs, which led to the gradual elimination of clinical symptoms of community-acquired pneumonia.

Keywords: community-acquired pneumonia, children's population, morbidity, drug provision, pneumococcal infection, antibacterial therapy, *S. pneumoniae*, antibiotics

Внебольничная пневмония – острое инфекционное заболевание, возникшее вне стационара или в первые 2–3 дня госпитализации, проявляющееся поражением легочной паренхимы. Дифференциальная

диагностика осуществляется по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, инфилтративным изменениям на рентгенограмме [1, 2]. Последний критерий, согласно рекомендациям

Британского торакального общества, подтверждает наличие пневмонии бактериальной этиологии. Данное замечание является крайне целесообразным, поскольку позволяет исключить вирусные поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и предотвратить чрезмерное использование антибактериальной терапии (АБП) в педиатрической практике.

По своей распространенности респираторные патологии среди детского населения на протяжении нескольких лет занимают одно из ведущих мест, в этом позволяют убедиться статистические данные, предоставляемые Министерством здравоохранения Российской Федерации. Возрастная структура внебольничной пневмонии такова, что большая часть заболевших приходится на взрослое население. Так, в 2020 г. общее число зарегистрированных пневмоний превышало в 4 раза цифры, полученные в предшествующие годы [3, 4]. Однако среди детей отмечена тенденция к снижению частоты заболеваемости внебольничной пневмонии, при этом сохраняется сезонная обусловленность и преимущественная подверженность к инфекционным заболеваниям.

За последнее время этиологическая структура внебольничной пневмонии среди детского населения существенно не изменилась [1, 5]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения *S. pneumoniae* чаще всего из выявляемых типичных бактериальных патогенов определяет возникновение болезни и является ключевым в патогенезе классической пневмонии. По данным зарубежных авторов, возбудитель обуславливает развитие 25–35 % всех внебольничных пневмоний.

С недавних пор резистентность возбудителя пневмококковой инфекции к АБП резко возросла, в связи с чем возникла необходимость пересмотра антибиотикотерапии, назначение ЛС, в пользу более дорогостоящих препаратов нового поколения, а также заблаговременного принятия мер по предупреждению заболеваемости, это, собственно, привело к включению в соответствующий национальный календарь профилактических прививок современных конъюгированных пневмококковых вакцин, которые уже показали свою эффективность в отношении профилактики ВП [6, 7, 8]. Комбинация рациональной АБТ совместно с вакцинацией препятствуют распространению штаммов пневмококка, что позволяет значительно снизить уровень распространения заболевания среди детей, включенных в группу риска.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проведение комплексной оценки тактик этиологической терапии внебольничной бактериальной пневмонии у детей и определение их соответствия современным клиническим рекомендациям.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Воронежской детской клинической больницы Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко. Был осуществлен ретроспективный анализ 18 историй болезни пациентов в возрасте от 3 до 14 лет, находившихся на лечении в период с октября 2021 года по март 2022 года с установленным диагнозом «Внебольничная пневмония» со средней тяжестью течения. Критериями включения стали наличие инструментальных и клинических признаков внебольничной пневмонии, отрицательных результатов экспресс-теста на COVID-19 и отсутствие иных заболеваний, требующих применения АБП. В отобранных для рассмотрения случаях особенно часто предъявляемой жалобой при поступлении в стационар оставался редкий малопродуктивный кашель, возникающий преимущественно в утренние часы у 94 % больных. Проявление субфебрильной температуры и одышки были незначительным (33 % в обоих случаях). Аускультативная картина при внебольничной пневмонии, безусловно, зависит от стадии патологического процесса, но в большинстве случаев отмечается наличие жесткого дыхания (56 %) и влажных хрипов (67 %). Данные перкуссии в виде тимпанического звука с коробочным оттенком – 67 %. Тахипноэ (высчитывается в зависимости от возраста) имеет место быть у 7 из 18 пациентов, что составляет 39 %. Рентгенологические признаки пневмонии присутствуют у 6 детей. Совокупность полученных данных позволяют сделать вывод о наличии у лиц внебольничной пневмонии бактериальной этиологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение возбудителя внебольничной пневмонии весьма важно в вопросе выбора стартовой АБТ, однако этиологическая диагностика в рассмотренных случаях не проводилась, это можно объяснить сложностью сбора мокроты на бактериологическое исследование у детей, статистическими данными о том, что в большинстве случаев возбудителем является *S. pneumoniae*, именно на его эрадикацию должна быть направлена терапия, поэтому она носит больше эмпирический характер [5, 9].

В качестве препарата первого выбора для детей любого возраста с внебольничной пневмонией отдают предпочтение, согласно клиническим рекомендациям, представителям полусинтетических пенициллинов, в частности, амоксициллину (45–55 мг/кг/сут.), однако его использование в лечении не отмечено ни у одного из детей. В последние десятилетия остро обозначилась тенденция к снижению эффективности издавна

находящих применение в медицине противомикробных средств, например, к пенициллину [6]. Основой формирования у микроорганизмов устойчивости к бета-лактамам антибиотикам становятся изменения в структуре пенициллинсвязывающих белков [10]. Согласно данным на 2018 г., представленным в рамках онлайн проекта «Карта антибиотикорезистентности России», общая устойчивость пневмококков к бензилпенициллину (резистентные + умереннорезистентные штаммы) равна 32 %, к цефтриаксону – 18,4 %, макролидам – более 25 %, что опять же указывает на определенные сложности в выборе действенного противомикробного препарата. Более высокие значения чувствительности возбудителя внебольничной пневмонии к амоксициллину (по сравнению с иными препаратами группы пенициллинов) и амоксициллину/клавуланату, высокая эффективность и безопасность в детской практике подтверждены исследованиями, это и делает обоснованным их выбор в качестве стартового препарата [11].

Высока частота применения в виде стартовой терапии цефалоспоринов III поколения – цефтриаксон (89 %). Средняя суточная доза цефтриаксона у детей до 12 лет составила $(46,18 \pm 6,21)$ мг/кг/сут., старше 12 лет – 1,0 г/сут., продолжительность его применения у всех обследованных – $(7 \pm 1,21)$ дней, что оказалось оптимальным для успешного лечения внебольничной пневмонии.

Лишь в одном случае в амбулаторных условиях пациенту был назначен представитель ИЗАП – амоксиклав (МНН: амоксициллин + клавулановая кислота), однако при поступлении в стационар произошла его замена на цефтриаксон ввиду отсутствия положительной динамики. Регулярность выбора препаратов из группы макролидов (азитромицин) – 28 %. В настоящее время регистрируется низкая чувствительность *S. pneumoniae* к 14–15-членным макролидам (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), поэтому рекомендуется применение 16-членных (**джозамицин, мидекамицин, спирамицин**) при наличии соответствующих показаний (установленная аллергия на б-лактамы или температура 38°C и выше более 48 часов после начала антибиотикотерапии, атипичная пневмония) [11].

Лечение внебольничной пневмонии является комплексным, то есть включает в себя этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Кроме того, отмечается назначение бронходилатирующих препаратов – 89 %, противовирусных – 44 %, НПВС (ибупрофен) – 17 % и др. Результатом госпитализации в подавляющем большинстве случаев является выздоровление/улучшение состояния, положительная динамика – 94 %, лишь в отношении некоторых пациентов необходим перевод в другое ЛПУ – 11 %. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составляет 9 дней.

Важной деталью исследования стало отклонение от рекомендаций ВОЗ по лечению ВП, диагностика состояния пациента является полноценной и достаточной за исключением отсутствия в плане бактериологического исследования мокроты. Подобная ситуация может стать причиной необоснованно широкого применения антибиотиков, например, в случае с вирусной ВП, в ситуации с низким уровнем чувствительности микроорганизма к выбранному для терапии препарату, очевидно, что подобный подход не только безрезультативен, но и опасен в виду возможного развития осложнений. Одной из главных ошибок современные авторы считают отказ от полусинтетических пенициллинов (амоксициллин) при пневмонии пневмококковой этиологии в пользу цефтриаксона и азитромицина, которые следует рассматривать все же как препараты второй линии лечения [11]. Перечень оснований для такой тактики поистине безграничен: предпочтения лечащего врача, основанные на личном опыте, следствие рекламной деятельности на фармацевтическом рынке, недостаточные по объему поставки ЛП в медицинские учреждения. Кроме того, в работах зарубежных и отечественных авторов присутствует акцент на проблеме в виде растущей резистентности к ключевому возбудителю ВП во всех возрастных группах – к *S. pneumoniae* [12]. Предоставляемые данные в некоторых случаях противоречивы, например, в Китае и в Америке регистрируется значительный уровень устойчивости штаммов *S. pneumoniae* к макролидам (88 и 30 %, соответственно) и пенициллинам (46–100 и 14,8%), в то время как в Африке пневмококк высоковосприимчив к препаратам группы макролидов [13].

Цефтриаксон, как и было отмечено ранее, по частоте использования превосходит иные препараты (89 %). Очередность его применения соответствует клиническим рекомендациям лишь в одном из рассмотренных случаев, когда предписанное амбулаторное этиотропное лечение (амоксициллин/клавуланат по 50 мг/кг/сут. по амоксициллину, внутрь) не соответствовало критериям адекватности (сохранились жалобы на кашель, повышение температуры, кроме того, на фоне приема – головная боль, что и послужило причиной самостоятельной его отмены).

В настоящее время количество сведений о преимуществах парентеральных ЦС перед пероральными невелико, чтобы сделать однозначный выбор в чью-либо пользу. Безусловно, число чувствительных штаммов возбудителя к цефтриаксону и цефотаксиму в сравнении с цефиксимом несколько выше (98 и 93,2 % соответственно), показатели биодоступности парентеральных ЦС превалируют над таковыми у пероральных ЦС [14]. Последние в наибольшей степени удобны в амбулаторном лечении как детей,

так и взрослых, в то время как в стационаре особым спросом пользуется цефтриаксон, представленный в виде порошка для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате проведения комплексной оценки тактик этиологической терапии внебольничной бактериальной пневмонии у детей в 94 % случаев выявлено несоответствие современным клиническим рекомендациям. В стационарных условиях самыми часто используемыми в лечении препаратами оказались цефтриаксон и азитромицин по различным возможным причинам, таким как оптимальные фармакокинетические и фармакодинамические свойства препаратов, предпочтения лечащего врача и закупки ЛПУ.

2. Значимым в вопросе выбора стартовой АБТ является понимание этиологии внебольничной пневмонии у детского населения. В ходе анализа историй болезни было установлено, что бактериологическое исследование мокроты не проводилось, потому лечение носит больше эмпирический характер. Подобная ситуация может стать причиной необоснованно широкого применения антибиотиков, которые являются не столь актуальным в отдельных случаях, например, при внебольничной пневмонии вирусной этиологии это приводит к повышению риска развития антибиотикорезистентности, выявлению патологий различных систем организма (например, нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, почек и мочевыделительного тракта, крови).

3. При изучении вопроса оптимального режима дозирования было установлено, что в отношении всех пациентов была выбрана в соответствии со степенью тяжести заболевания и инструкциями по применению АБП эффективная АБТ, которая обеспечила положительную динамику. Средняя продолжительность лечения составила 9 дней, что минимизировало развитие побочных эффектов, связанных с необоснованно длительным курсом терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Пневмония (внебольничная): клинические рекомендации МЗ РФ. Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2022. 78 с.

2. Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации. Под ред. проф. С.А. Царьковой. Екатеринбург, 2015. 79 с.

3. Здравоохранение в России. 2021: Стат. сб. Росстат. М., 2021. 171 с.

4. Маланичева Т.Г., Можгина С.С. Заболеваемость и возрастная структура внебольничной пневмонии у детей.

Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(4):127.

5. Боровкова М.Г., Краснов М.В., Николаева Л.А. Клиническое течение внебольничной пневмонии у госпитализированных детей. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;6:165. doi: 10.17513/spno.31343.

6. Sharew B., Moges F., Yismaw G. et al. Vestrheim Antimicrobial resistance profile and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients suspected of pneumococcal infections in Ethiopia. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.* 2021;20(1). doi: 10.1186/s12941-021-00432-z.

7. Сомова А.В., Романенко В.В., Голубкова А.А. Эпидемиология *S. pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2018;17(1):25–32.

8. Сергеев В.И., Овчинников К.В., Кузовникова Е.Ж. Видовая структура возбудителей внебольничной пневмонии среди детей на фоне проведения декретированных прививок пневмококковой конъюгированной вакциной. *Санитарный врач.* 2021;4:9–15. doi: 10.33920/med-08-2104-01.

9. Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19. *PMЖ. Мать и дитя.* 2021;4(1):70–76. doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76.

10. Cazzola M., Salzillo A., Giglio C. De. et al. Treatment of acute exacerbation of severe-to-very severe COPD with azithromycin in patients vaccinated against *Streptococcus pneumoniae*. *Respiratory Medicine.* 2005;99(6):663–669. doi: 10.1016/j.rmed.2004.11.007.

11. Дронов И.А., Геппе Н.А., Малахов А.Б. Антибактериальная терапия при респираторных инфекциях у детей в амбулаторных условиях: проблемы и пути решения. *PMЖ. Мать и дитя.* 2014;22(14):1060–1068.

12. Краснов М.В., Диомидова В.Н., Краснов В.М. Практическая пульмонология детского возраста: учебное пособие. Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2019. 554 с.

13. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибуллина Е.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. *Доктор. Ру.* 2015;13(114):20–27.

14. Wahl B., O'Brien K., Greenbaum A. et al. Global, regional, and national burden of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* type b in children in the era of conjugate vaccines: updated estimates from 2000–2015. *Submitt Publ.* 2017:744–757. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X

REFERENCES

1. Pneumonia (community-acquired): clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 2022. 78 p. (In Russ.).

2. Tsarkova S.A. (ed.) Community-acquired pneumonia in children. Ekaterinburg, 2015, p. 79 (In Russ.).
3. Health care in Russia. Russian Statistical Yearbook 2021: Stat. book. *Rosstat*. Moscow, 2021, 171 p. (In Russ.).
4. Malanicheva T.G., Mozhgina S.S. Morbidity and age structure of community-acquired pneumonia in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;4:127 (In Russ.).
5. Borovkova M.G., Krasnov M.V., Nikolaeva L.A. et al. Community-acquired pneumonia in children in modern conditions. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2021;6:165. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.31343.
6. Sharew B., Moges F., Yismaw G. et al. Antimicrobial resistance profile and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients suspected of pneumococcal infections in Ethiopia. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2021;20(1). doi: 10.1186/s12941-021-00432-z.
7. Somova A.V., Romanenko V.V., Golubkova A.A. Epidemiology of *S. Pneumoniae*-associated Pneumonias and the Analysis of Effectiveness of Vaccination against Pneumococcal Infection in Children under the Age of Six. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(1):25–32. (In Russ.).
8. Sergevni V.I., Ovchinnikov K.V., Kuzovnikova E.Z., Elmemetova N.V. Species composition of community-acquired pneumonia pathogens in children in association with decreed pneumococcal conjugated vaccine immunisations. *Sanitarnyi vrach = Sanitary Doctor*. 2021;4:9–15. (In Russ.) doi: 10.33920/med-08-2104-01.
9. Zaitseva S.V., Zaitseva O.V., Lokshina E.E. Diagnosis and antibacterial treatment for community-acquired pneumonia in children during the COVID-19 pandemic. *RMZh. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(1):70–76. (In Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76.
10. Cazzola M., Salzillo A., Giglio C. De. et al. Treatment of acute exacerbation of severe-to-very severe COPD with azithromycin in patients vaccinated against *Streptococcus pneumoniae*. *Respiratory Medicine*. 2005;99(6):663–669. doi: 10.1016/j.rmed.2004.11.007.
11. Dronov I.A., Gepe N.A., Malakhov A.B., Kondyurina E.G. Antibacterial therapy for respiratory infections in children on an outpatient basis: problems and solutions. *RMZh. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2014;22(14):1060–1068. (In Russ.).
12. Krasnov M.V., Diomidova V.N., Krasnov V.M. Practical pediatric pulmonology. Cheboksary; Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, 2019. 554 p. (In Russ.).
13. Gepe N.A., Malakhov A.B., Dronov I.A., Khabibullina E.A. Community-acquired pneumonia in children: diagnosis, treatment and prevention challenges. *Doktor.Ru*. 2015; 13(114):20–27. (In Russ.).
14. Wahl B., O'Brien K., Greenbaum A. et al. Global, regional, and national burden of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* type b in children in the era of conjugate vaccines: updated estimates from 2000–2015. *Submitt Publ*. 2017:744–757. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X.

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

Информация об авторах

Татьяна Александровна Бережнова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, декан фармацевтического факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; berezhnova-tatjana@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8401-3460>

Тимофей Валерьевич Чубаров – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; chubarov25@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1352-7026>

Елена Анатольевна Лулева – ассистент кафедры фармакологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; e.a.luneva97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6077-3043>

Анастасия Владимировна Нестерова – студент 4-го курса педиатрического факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; anvnesterova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5885-3490>

Ксения Сергеевна Ян – студентка 4-го курса педиатрического факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; xena.yan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7651-3748>

Статья поступила в редакцию 16.05.2023; одобрена после рецензирования 03.08.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Tatiana A. Berezhnova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Dean of the Faculty of Pharmacy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; berezhnova-tatjana@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8401-3460>

Timofey V. Chubarov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Polyclinic Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; chubarov25@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1352-7026>


Elena A. Luneva – Assistant of the Department of Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; e.a.luneva97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6077-3043>

Anastasia V. Nesterova – 4th year student of the Pediatric Faculty, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; anvnesterova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5885-3490>

Ksenia S. Yan – 4th year student of Pediatric faculty, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; xena.yan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7651-3748>

The article was submitted 16.05.2023; approved after reviewing 03.08.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Морфофункциональная характеристика структурных компонентов легких при ингаляционном введении фталата свинца

А.Г. Сирак , Е.И. Пискарева, М.А. Долгашова, Е.И. Пашнева, О.В. Любанская, О.Г. Магомедова, А.П. Арутюнова, М.О. Жеурова

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Аннотация. В статье представлены результаты исследований структурных изменений в легких, возникающих при ингаляционном воздействии фталата свинца в эксперименте на крысах. Выявленные морфологические нарушения приводят к развитию хронических воспалительных процессов и указывают на токсичность, фибриногенность фталата свинца и его способность вызывать аллергизацию организма.

Ключевые слова: фталат свинца, легкие, мерцательный эпителий, макрофаги, хроническое воспаление

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-138-142>

Morphofunctional characteristic of the structural components of the lungs during inhalation introduction of lead phthalate

A.G. Sirak , E.I. Piskareva, M.A. Dolgashova, E.I. Pashneva, O.V. Lyubanskaya, O.G. Magomedova, A.P. Arutyunova, M.O. Zheurova

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract. The article presents the results of studies of structural changes in the lungs that occur during inhalation exposure to lead phthalate in an experiment on rats. The identified morphological disorders lead to the development of chronic inflammatory processes and indicate the toxicity, fibrinogenicity of lead phthalate and its ability to cause allergization of the body.

Keywords: lead phthalate, lungs, ciliated epithelium, macrophages, chronic inflammation

ВВЕДЕНИЕ

Загрязнение окружающей среды свинцом является одной из главных проблем экологии и охраны здоровья населения [1]. Свинец относится к металлам I группы опасности, хотя активно используется в различных отраслях промышленности и в быту. Широкое применение свинца, загрязнение этим элементом объектов окружающей среды и, в связи с этим, поступление его в организм человека и животных могут вызывать патологические процессы, связанные с изменениями на молекулярном, клеточном, органном и системном уровнях.

Одним из основных путей поступления свинца в организм – органы дыхания [2]. При этом респираторный эпителий играет важную роль в защитных функциях слизистой оболочки воздухоносных путей [3, 4]. Помимо нарушения барьерной функции мерцательного эпителия свинец вызывает

изменения и со стороны соединительной ткани, что может приводить к развитию хронических воспалительных процессов [5].

Недостаточность информации о морфологических изменениях в легких, возникающих при ингаляционном воздействии фталата свинца, определило цель и задачи настоящего исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить закономерности изменений структурных компонентов легкого при хроническом ингаляционном воздействии фталата свинца.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол экспериментов по выбору, содержанию животных, моделированию патологических процессов и выведению животных из опыта составлен в соответствии с принципами биоэтики (GLP)

(ГОСТ 12.1.005-88) и учетом приказа МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Отбор, содержание и формирование групп опытных животных проводились по общепринятым положениям [6]. Программа эксперимента была согласована с Локальным независимым этическим комитетом по экспертизе диссертационных исследований Ставропольского государственного медицинского университета.

Хроническое ингаляционное воздействие продолжалось 4 месяца с учетом средней продолжительности жизни крысы (3–4 года), что необходимо для выявления признаков интоксикации [7].

Для проведения эксперимента были отобраны 16 здоровых половозрелых лабораторных белых крыс-самцов линии Wistar массой 180–220 г. Животных разбили на 2 группы: первая – контрольная, вторая – опытная. Животные опытной группы подвергались хроническому ингаляционному воздействию фталата свинца в концентрации 50 мг/м³. По истечении 4-месячной ингаляционной заправки животных забивали путем мгновенной декапитации под эфирным наркозом.

Выделенные кусочки легких фиксировали в 10%-м нейтральном формалине и заливали в парафин. Серийные парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином [8], по способам Маллори, Массона и муцикармином Мейера [9].

Микроскопию срезов проводили на цифровом микроскопе со встроенным фотоаппаратом Olympus BX45. Морфометрические исследования проводили с использованием программы Видео-тест Морфология 5.1 для Windows. Полученные цифровые данные анализировали с применением *t*-критерия Стьюдента в программе Primer of Biostatistics 4.03 для Windows. Достоверным считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании гистологических срезов в легких определяются безвоздушные участки, чередующиеся с эмфизематозно расширенными (рис. 1).

В интерстициальной ткани выявляются скопления многоядерных макрофагов с фагоцитированными частицами фталата свинца, что указывает на выраженную макрофагальную реакцию (рис. 2).

Наблюдается активизация фибробластов, окруженных пучками коллагеновых волокон (рис. 3, 4).

Многорядный мерцательный эпителий бронхов подвергается различным дегенеративным изменениям. Высота эпителиального пласта варьирует. Встречаются участки как плоского, так и кубического эпителия, мерцательные клетки которого содержат многочисленные реснички (рис. 5).

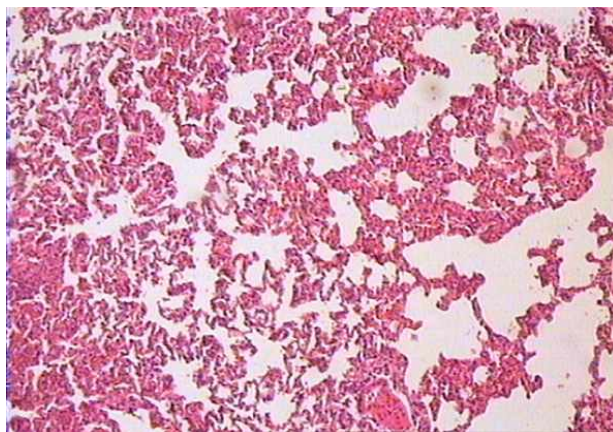


Рис. 1. Безвоздушные участки легкого, чередующиеся с эмфизематозно измененными. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 4

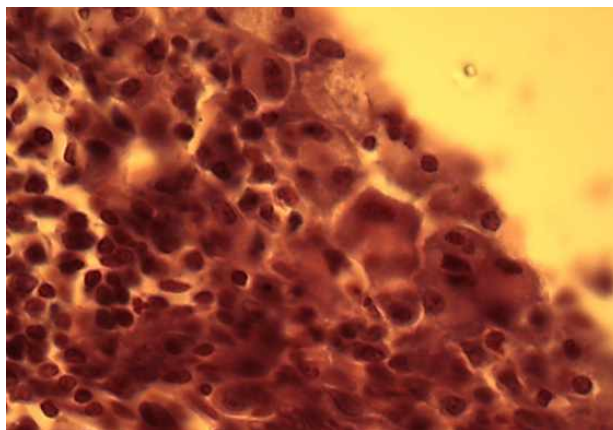


Рис. 2. Скопление крупных многоядерных макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 100. Иммерсия

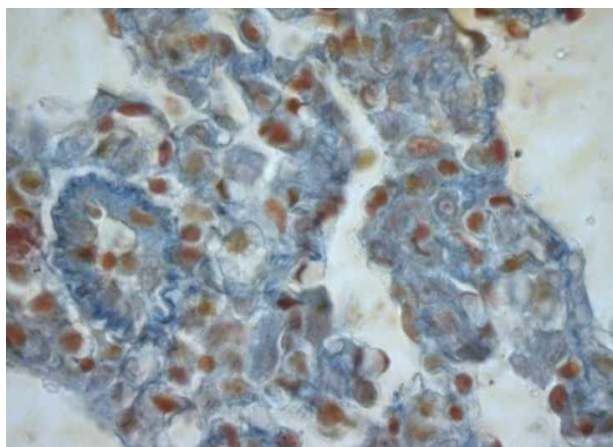


Рис. 3. Образование коллагеновых волокон в интерстициальной ткани легкого. Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 100. Иммерсия

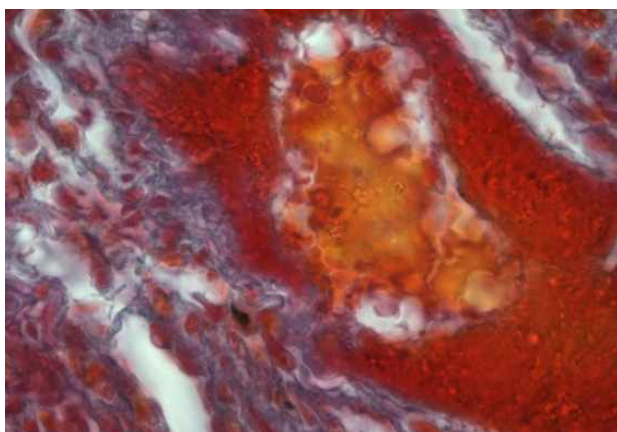


Рис. 4. Образование коллагеновых волокон в стенке сосуда.
Окраска по Массону. Ок. 10. Об. 100. Иммерсия

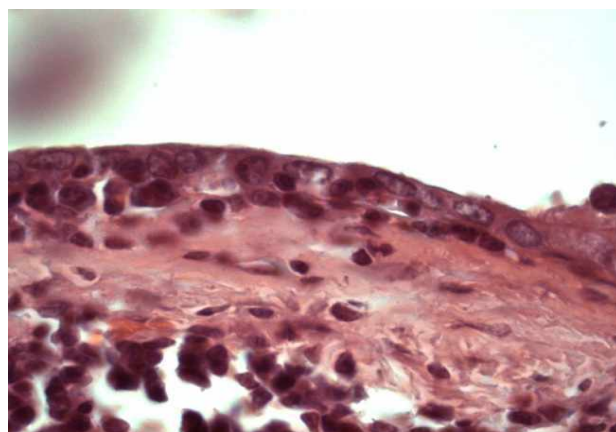


Рис. 6. Участок эпителия бронха, лишенного ресничек.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 100.
Иммерсия

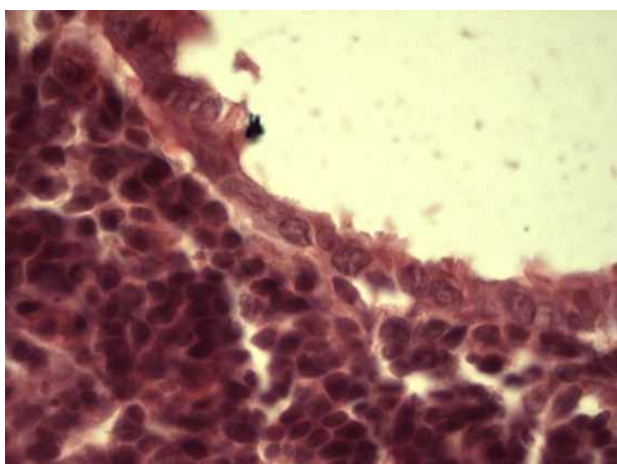


Рис. 5. Участок различного по высоте эпителия бронха.
Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 100.
Иммерсия

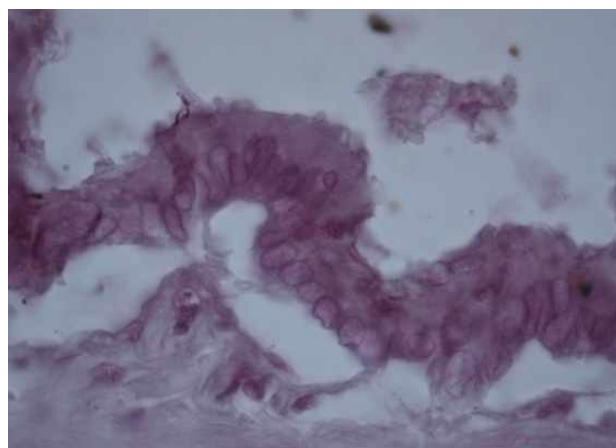


Рис. 7. Отслаивание эпителия в просвет бронхов.
Окраска муцикармином Мейера. Ок. 10. Об. 100.
Иммерсия

Появляются зоны безреснитчатого эпителия, что связано с токсическим действием фталата свинца, а также травмированием ресничек его частицами (рис. 6).

За счет развития воспалительного процесса, сопровождающегося отеком собственной пластинки слизистой оболочки, эпителий пластами отслаивается в просвет бронхов (рис. 7).

Восстановление эпителиальной выстилки происходит со стороны неповрежденных участков с образованием однослойного плоского эпителия, замещающего зоны повреждения [10] (рис. 8).

Постепенно эпителий восстанавливает свою структуру и становится многоядным призматическим (рис. 9).

Рыхлая соединительная ткань оболочек бронхов отечна. Миоциты мышечной пластинки слизистой оболочки гипертрофируются (рис. 10).

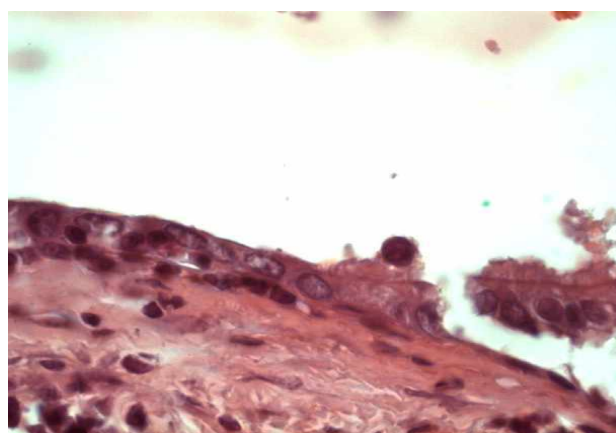


Рис. 8. Образование однослойного плоского эпителия, замещающего участки повреждения. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 100. Иммерсия

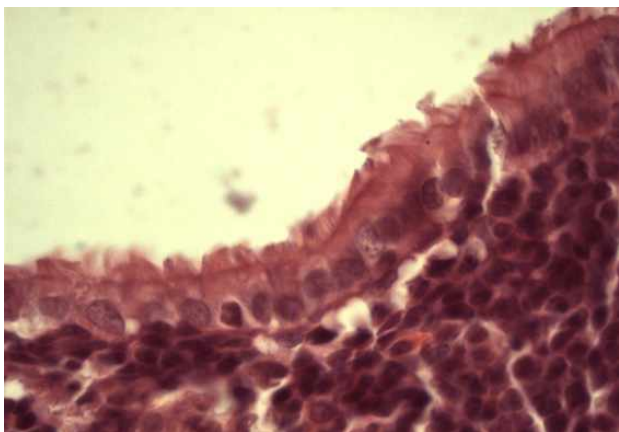


Рис. 9. Переход однослойного кубического эпителия бронха в многослойный призматический. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 100. Иммерсия

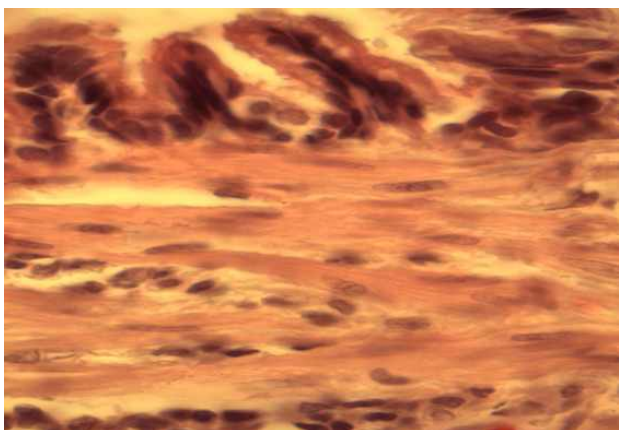


Рис. 10. Гипертрофия мышечной пластинки слизистой оболочки бронха. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 100. Иммерсия

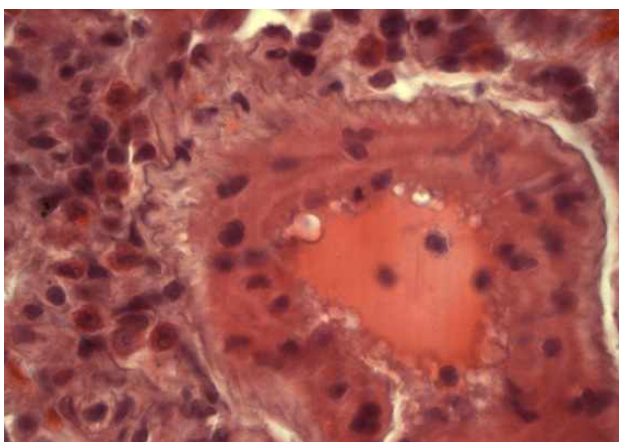


Рис. 11. Группа 8. Гемолиз эритроцитов в просвете артерии. Периваскулярный инфильтрат, содержащий эозинофилы. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 100. Иммерсия

Артерии полнокровны. В их просветах наблюдается гемолиз эритроцитов. В адвентициальной оболочке сосудов выявляются полиморфноцитарные инфильтраты, содержащие эозинофилы (рис. 11), что может служить доказательством развития аллергических реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крупные скопления многоядерных макрофагов в межальвеолярных перегородках легочной ткани свидетельствуют о выраженной макрофагальной реакции. Наличие фибробластов, активно продуцирующих коллагеновые волокна, подтверждает фиброгенные свойства фталата свинца. Присутствие эозинофилов в полиморфноклеточных инфильтратах указывает на способность фталата свинца вызывать сенсibilизацию организма. Все вышеперечисленное является доказательством развития хронических воспалительных процессов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Титов А.Ф., Казнина Н.М., Карапетян Т.А., Доршакова Н.В. Влияние свинца на живые организмы. *Журнал общей биологии*. 2020;81(2):147–160.
2. Станкуть Ж.В. Ксенобиотический риск загрязнения окружающей среды свинцом и последствия его действия на организм человека. *Международный студенческий научный вестник*. 2021;6. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=20756>.
3. Есев Л.И. Функциональная морфология мукоцилиарной транспортной системы трахеи крыс в постнатальном онтогенезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2016. 24 с.
4. Шубникова Е.А. Эпителиальные ткани. *Руководство по гистологии*. 2-е изд. СПб.: СпецЛит, 2011. Гл. 4. С. 124–202.
5. Уразбаева Р. Е. Аллергические заболевания у рабочих свинцового производства и влияния свинца на формирование сенсibilизации в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алма-Ата, 1990. 24 с.
6. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А. Лабораторные животные, их разведение, содержание и использование в эксперименте. Киев: Государственное медицинское издательство УССР, 1962. 350 с.
7. Саноцкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (Токсикометрия). М.: Медицина, 1970. С. 68–69.
8. Меркулов, Г.А. Курс патологистологической техники. М.: Медицина, 1969. 422 с.
9. Пирс, Э. Гистохимия. М.: Иностранная литература, 1962. 961 с.
10. Пискарева Е.И., Сирак А.Г., Радцева Г.Л. и др. Динамика развития изменений в эпителии бронхов при токсическом воздействии лантана и фталата свинца. *Физико-химическая биология: материалы V международной научной интернет-конференции*. 2017:138–142.

REFERENCES

1. Titov A.F., Kaznina N.M., Karapetyan T.A., Dorshakova N.V. Effect of lead on living organisms. *Zhurnal obshchej biologii = Journal of General Biology*. 2020;81(2):147–160. (In Russ.).
2. Stankut' Zh.V. Xenobiotic risk of environmental pollution with lead and the consequences of its action on the human body. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik = International Student Scientific Bulletin*. 2021:6. URL: <https://edurald.ru/ru/article/view?id=20756>. (In Russ.).
3. Esev L.I. Functional morphology of the mucociliary transport system of the rats of rats in postnatal ontogenesis. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Yaroslavl, 2016. 24 p. (In Russ.).
4. Shubnikova E.A. Epithelial tissues. *Rukovodstvo po gistologii = Manual of Histology*. 2nd ed. St. Petersburg; SpecLit, 2011. Part 4. P. 124–202. (In Russ.).
5. Urazbaeva R.E. Allergic diseases in workers of lead production and the influence of lead on the formation of sensitization in the experiment. *Dissertation abstract*

of the Candidate of Medical Sciences. Alma-Ata, 1990. 24 p. (In Russ.).

6. Zapadnyuk I.P. Laboratory animals and their breeding, keeping and use in the experiment. Kyiv; State Medical Publishing House of the Ukrainian SSR, 1962. 350 p. (In Russ.).
7. Sanockij I.V. Methods for determining the toxicity and danger of chemicals (toxicometry). Moscow; Medicine, 1970: 68–69. (In Russ.).
8. Merkulov G.A. Course of pathological and histological techniques. *M.: Medicina*. Moscow; Medicine, 1969. 422 p. (In Russ.).
9. Pirs E.H. Histochemistry. Moscow; Foreign Literature, 1962. 961p. (In Russ.).
10. Piskareva E.I., Sirak A.G., Radceva G.L. et al. Dynamics of the development of changes in the bronchial epithelium under the toxic effects of lanthanum and lead phthalate. *Fiziko-khimicheskaya biologiya. Materialy V mezhdunarodnoj nauchnoj internet-konferencii = Physical and chemical biology. Materials of the V International Scientific Internet Conference*. 2017:138–142. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Алла Григорьевна Сирак – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; sergejsirak@yandex.ru

Евгения Ивановна Пискарева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; ivga.stgma@mail.ru

Марина Александровна Долгашова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; dolgashova@mail.ru

Елена Ивановна Пашнева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; Lelchik33@mail.ru

Ольга Викторовна Любанская – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; olgalubanska695@gmail.com

Оксана Гасамутдиновна Магомедова – ассистент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; oksana.magomedova.12@bk.ru

Алина Павловна Арутюнова – ассистент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; aalina77100@yandex.ru

Мария Олеговна Жеурова – ассистент кафедры гистологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; dr.maria.didenko@gmail.com

Статья поступила в редакцию 27.02.2023; одобрена после рецензирования 20.05.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alla G. Sirak – Doctor of Medical Science, Professor, head of Department of histology, Stavropol state medical University, Stavropol, Russia; sergejsirak@yandex.ru

Evgeniya I. Piskareva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; ivga.stgma@mail.ru

Marina A. Dolgashova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; dolgashova@mail.ru

Elena I. Pashneva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; Lelchik33@mail.ru

Olga V. Lyubanskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; olgalubanska695@gmail.com

Oksana G. Magomedova – Assistant of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; oksana.magomedova.12@bk.ru

Alina P. Arutyunova – Assistant of the Department of Histology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; aalina77100@yandex.ru

Maria O. Zheurova – Assistant of the Department of Histology, Stavro-Polish State Medical University, Stavropol, Russia; dr.maria.didenko@gmail.com

The article was submitted 27.02.2023; approved after reviewing 20.05.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Индивидуальная изменчивость размерных характеристик шейных позвонков в прикладном аспекте развивающихся нейрохирургических вмешательств

Владимир Николаевич Николенко^{1,2}, Андрей Сергеевич Мошкин³✉, Максуд Абдуразакович Халилов³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Орел, Россия

Аннотация. Современные методы позволяют с высокой степенью детализации изучать анатомические структуры позвонка, что востребовано в нейрохирургической практике при планировании наиболее оптимальных оперативных доступов или установки микрохирургических стабилизирующих конструкций. **Цель.** Выявить особенности изменчивости размеров тел шейного отдела позвоночника во фронтальной плоскости при МРТ исследовании. **Материалы и методы.** Изучены 105 магнитно-резонансных томограмм, в трех проекциях, проведена морфометрия тел шейных позвонков и статистический анализ. **Результаты и обсуждение.** Среди женщин наиболее близкими были медианная ширина тел С4, С5 позвонков, различаясь на 0,7 мм. Наиболее выражены различия высоты тел позвонков среди мужчин между С7 и С5, достигая 2 мм. **Заключение.** Различия средней ширины тел позвонков шейного отдела у мужчин и женщин не превышает 8 мм. Наибольшие различия высоты были для С7 и С5. Полученные данные позволяют совершенствовать методы компьютерной обработки, совершенствовать методы персонализированного лечения пациентов при планировании эндоскопических микрохирургических операций и фиксации микрохирургических стабилизирующих конструкций.

Ключевые слова: МРТ, шейный отдел позвоночника, морфометрия, тела позвонков

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-143-147>

Individual variability of the dimensional characteristics of the cervical vertebrae in the applied aspect of developing neurosurgical interventions

Vladimir N. Nikolenko^{1,2}, Andrey S. Moshkin³✉, Maksud A. Khalilov³

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ I. S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

Abstract. Modern methods make it possible to study the anatomical structures of the spine with a high degree of detail, which is in demand in neurosurgical practice when planning the most optimal surgical approaches or installing microsurgical stabilizing structures. **Aim:** To identify the features of the variability of the size of the cervical spine bodies in the frontal plane during MRI examination. **Materials and methods:** 105 magnetic resonance tomograms were studied, in three projections, morphometry of the cervical vertebral bodies and statistical analysis were carried out. **Results and discussion:** Among women, the median widths of the C4, C5 vertebrae were the closest, differing by 0.7 mm. The most pronounced differences in the height of the vertebral bodies among men are between C7 and C5, reaching 2 mm. **Conclusion:** Differences in the average width of the vertebral bodies of the cervical spine in men and women do not exceed 8 mm. The greatest height differences were for C7 and C5. The data obtained make it possible to improve the methods of computer processing, to improve the methods of personalized treatment of patients when planning endoscopic microsurgical operations and fixing microsurgical stabilizing structures.

Keywords: MRI, cervical spine, morphometry, vertebral bodies

ВВЕДЕНИЕ

Современные диагностические методы позволяют получать прижизненные изображения анатомических структур с высокой степенью разрешения [1]. Детализация размерных характеристик позвонков наиболее востребована в нейрохирургической практике, при усовершенствовании эн-

доскопических трансназальных и трансоральных доступов к опухолям, локализованным в области основания черепа и верхних шейных отделов позвоночника [2, 3]. При таких операциях для расширения эндоскопического хирургического поля и угла воздействия имеет значение каждый миллиметр для возможного удаления костной ткани,

или для установки микрохирургической фиксации стабилизирующими конструкциями [4]. При этом проблемы лечения заболеваний шейного отдела позвоночника и магистральных артерий шеи также продолжают оставаться важными клиническими задачами [5, 6, 7]. Изучение структур шейного отдела позвоночника является вспомогательным методом в оценке его анатомии [8, 9], в частности важная роль отводится анализу вертикальных размеров структур позвоночника. Многие современные диагностические методы позволяют оценивать анатомические структуры в произвольных плоскостях визуализации, что облегчает понимание целостности и взаимного отношения структур [10]. Изучение поперечного размера тел позвонков является необходимым условием для разработки персонифицированных методов лечения [8] и совершенствования диагностических методов с использованием программных средств обработки диагностической информации.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности изменчивости размеров тел шейного отдела позвоночника во фронтальной плоскости при МРТ исследовании.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдение выполнено на основе анализа данных 105 магнитно-резонансных томограмм, представленных добровольцами в возрасте от 18 до 66 лет (71 женщина и 34 мужчины). Диагностические изображения магнитно-резонансной томографии были представлены на цифровых носителях и получены в результате выполнения обследования пациентов по стандартным методикам в режимах T1, T2 и с функцией жироподавления (Stir) в трех проекциях, на магнитно-резонансных томографах с напряженностью магнитного поля 1–1,5 Тл (GE Brivo MR355, Philips Intera). Анализ томограмм выполнялся средствами специализированного программного обеспечения Evorad RIS-PACK Workstation 2.1 и MERGE Healthcare E- Film Workstation 3.1.0. Полученные сведения были сгруппированы в таблицах с проведением статистического анализа в Microsoft Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные при морфометрии тел позвонков диагностические данные были распределены с учетом пола пациентов. Общие сведения о полученных результатах представлены в табл.

Размеры позвонков по данным МРТ среди здоровых пациентов с учетом пола

Позвонок	Стат. показ.	Ширина (во фронтальной плоскости)		Длина		Высота	
		мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
C7	A ± a	29,4 ± 2,1	26,9 ± 1,6	17,2 ± 1,2	14,6 ± 1,0	14,5 ± 1,0	12,4 ± 0,7
	M	29,6	26,9	17,1	14,7	14,6	12,4
	Q1–Q3	27,1–31,0	25,7–28,6	16,2–18,4	13,9–15,3	13,5–15,2	11,9–12,9
	σ	2,8	1,9	1,4	1,2	1,2	0,9
	CV %	9,4	7,1	8,2	8,4	8,6	7,3
C6	A ± a	26,9 ± 1,9	24,6 ± 1,3	16,3 ± 1,3	14,0 ± 1,0	12,7 ± 0,9	11,0 ± 0,8
	M	26,9	24,4	16,0	13,9	12,9	11,2
	Q1–Q3	25,3–29,0	23,4–25,6	15,1–17,2	13,0–14,9	12,1–13,3	10,4–11,6
	σ	2,3	1,6	1,6	1,2	1,2	1,0
	CV %	8,7	6,4	10,0	8,9	9,5	8,8
C5	A ± a	25,4 ± 1,5	23,1 ± 1,1	15,4 ± 1,1	13,3 ± 1,0	12,5 ± 0,8	10,6 ± 0,9
	M	25,7	22,9	15,5	13,4	12,7	10,7
	Q1–Q3	24,2–26,8	22,2–24,2	14,3–16,3	12,5–14,0	11,8–13,1	10,0–11,3
	σ	2,0	1,4	1,4	1,3	1,1	1,1
	CV %	8,0	6,2	9,3	9,5	8,4	10,8
C4	A ± a	24,5 ± 1,7	22,2 ± 1,4	15,5 ± 1,0	13,3 ± 0,9	12,7 ± 0,8	10,9 ± 0,8
	M	24,9	22,2	15,5	13,3	12,7	10,9
	Q1–Q3	23,4–26,2	21,1–23,4	14,5–16,2	12,6–13,9	11,9–13,4	10,2–11,4
	σ	2,1	1,7	1,2	1,1	1,0	1,0
	CV %	8,7	7,6	8,0	8,6	7,8	9,5

Окончание табл.

Позвонок	Стат. показ.	Ширина (во фронтальной плоскости)		Длина		Высота	
		мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
С3	A ± a	24,1 ± 1,7	21,3 ± 1,4	15,5 ± 0,9	13,5 ± 0,8	13,0 ± 0,9	11,1 ± 0,9
	M	24,4	21,2	15,6	13,5	13,1	11,3
	Q1–Q3	22,3–25,7	20,1–22,6	14,7–16,3	12,9–13,9	12,1–14,0	10,4–11,9
	σ	2,2	1,6	1,0	1,0	1,2	1,1
	CV %	9,0	7,6	6,8	7,5	8,9	10,1
С2	A ± a	21,6 ± 1,3	19,3 ± 1,2	15,8 ± 0,9	14,0 ± 1,0	13,1 ± 0,7	11,8 ± 0,8
	M	21,6	19,2	15,9	14,0	13,1	11,8
	Q1–Q3	20,3–22,6	18,2–20,2	15,0–16,5	13,1–14,6	12,8–13,6	11,1–12,5
	σ	1,5	1,4	1,2	1,2	0,9	1,1
	CV %	7,2	7,5	7,6	8,6	6,9	8,9
Среднее для всех	A ± a	25,3 ± 1,2	22,9 ± 1,0	16,0 ± 0,9	13,8 ± 0,8	13,1 ± 0,7	11,3 ± 0,7
	M	25,4	23,0	15,7	13,8	13,1	11,4
	Q1–Q3	24,5–26,2	22,0–24,0	15,1–16,9	13,1–14,5	12,5–13,7	10,8–11,9
	σ	1,7	1,2	1,1	1,0	0,9	0,9
	CV %	6,8	5,2	7,0	7,3	6,6	7,7

Представленные данные демонстрируют в целом большие размеры тел позвонков среди мужчин. От С6 до С3 позвонков среди всех участников средние значения в большинстве случаев уменьшаются в диапазоне 1 мм. Наибольшие размеры определялись для С7 позвонков как среди мужчин, так и среди женщин. Среди мужчин ширина тел С3, С4 позвонков имела близкие средние значения (24,1–24,5 мм) с разницей в медианных значениях 0,5 мм. Диапазон медианных значений между наибольшей и наименьшей шириной тел С7 и С2 позвонков составляет 8 мм. Коэффициент вариации находится в диапазоне от 7,2 до 9,4 %.

Среди женщин наиболее близкими оказались результаты для ширины тел С4, С5 позвонков с разницей между медианными результатами 0,7 мм. Разница между наибольшей медианной шириной С7 и С2 позвонков в группе женщин составляет 7,7 мм. Среди женщин вариативность значений оказалась ниже, находясь в диапазоне от 6,2 до 7,6 %.

При оценке длины тел С3–С5 позвонков оказываются наиболее близкие медианные результаты, которых составляют 15,5–15,6 мм. Медианная длина С2 и С6 позвонков оказывалась немного выше, составляя 15,9–16,0 мм.

Схожая картина определяется для данного показателя среди женщин, у которых медианный показатель составляет 13,4–13,5 мм. Различия с длиной С2 позвонка оказываются в пропорциональном отношении больше. Медианное значение длины С2, С6 позвонков составляет 13,9–14 мм.

Определяются аналогичные изменения для вертикального размера тел позвонков. Среди мужчин средняя высота С4–С6 позвонков составляет 12,5–12,7 мм. Наиболее близкие оказались значения медианы вертикального размера тел С4, С5 позвонков, которые составили 12,7 мм. Также были отмечены близкие показатели высот тел С2, С3 позвонков, медианные результаты для которых составили 13,1 мм. В результате наиболее выражена разница в высоте тел позвонков среди мужчин между С7 и С5 позвонками, составляя 2 мм при сравнении средних величин.

Для женщин была отмечена схожая динамика с наименьшим вертикальным размером тел С5 позвонков, составляющей (10,6 ± 0,9) мм. Близкие показатели медианных значений вертикального размера среди женщин отмечались у тел С4–С5 позвонков, составляя 10,7–10,9 мм. Медианные значения вертикального размера тел С6, С3 позвонков составляли 11,2–11,3 мм. Разница между средними значениями С7 и наименьшего, С5 позвонка, составляет 1,8 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наблюдения демонстрировали большие размеры тел позвонков среди мужчин. В большинстве случаев морфометрия тел С4, С5 позвонков демонстрировала близкие результаты. В целом динамика линейных размеров при оценке ширины тел позвонков на протяжении шейного отдела позвоночника среди мужчин и женщин не превышает 8 мм. Наибольшая разница вертикального размера тел позвонков среди

участников наблюдения была отмечена для С7 и С5 позвонков. Коэффициент вариации всех изученных результатов в наблюдении был меньше 10 %.

Полученные данные позволяют совершенствовать методы морфометрии тел позвонков и компьютерной обработки диагностической информации. Расширение сведений об индивидуальной изменчивости анатомических структур позволяет совершенствовать методы персонализированного подхода при разработке планов лечения пациентов. Особенно актуальными представлены сведения становятся в контексте планирования эндоскопических микрохирургических операций и фиксации микрохирургических стабилизирующих конструкций.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Абрамов А.С., Терновой С.К., Серова Н.С. Возможности рентгеновских методов диагностики в оценке нестабильности позвоночно-двигательных сегментов шейного отдела позвоночника. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3:184.

2. Шкарубо А.Н., Николенко В.Н., Чернов И.В. и др. Анатомия передних отделов краниовертебрального сочленения при эндоскопическом трансназальном доступе. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2020;4(84):46–53. doi: 10.17116/neiro20208404146.

3. Shkarubo A.N., Nikolenko V.N., Chernov I.V. et al. Anatomical aspects of the transnasal endoscopic access to the craniovertebral junction. *World Neurosurgery*. 2020;133:e293–e302. doi: 10.1016/j.wneu.2019.09.011.

4. Николенко В.Н., Анисимова Е.А., Алешкина О.Ю. и др. Вариабельность форм и размеров затылочных мышечков и верхних суставных ямок атланта. *Нейрохирургия*. 2017; 2:35–41.

5. Гавриленко А.В., Николенко В.Н., Аль-Юсеф Н.Н., и др. Корреляция между морфологическими и биомеханическими особенностями и атеросклерозом сонных артерий. *Наука и инновации в медицине*. 2022;7(3):160–163. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-160-163.

6. Николенко В.Н., Фомкина О.А., Гладилин Ю.А. Анатомия внутричерепных артерий вертебробазиллярной системы. М., 2014. 108 с.

7. Николенко В. Н., Фомкина О.А. Деформационно-прочностные параметры артерий головного мозга во II периоде зрелого возраста. *Сеченовский вестник*. 2019;10(1):41–46. doi: 10.26442/22187332.2019.1.41-46.

8. Губин А.В., Ульрих Э.В., Рябых С.О. и др. Хирургическая дорожная карта при врожденных аномалиях развития шейного отдела позвоночника. *Гений ортопедии*. 2017;23(2):147–153. doi: 10.18019/1028-4427-2017-23-2-147-153.

9. Яхьяева С.А., Гарабова Н.И., Буржунова М.Г. Конкресценция шейных позвонков и неврологические

осложнения. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2021;3:195–201. doi: 10.33920/med-01-2103-03.

10. Шармазанова Е. П., Мягков С. А., Рыбак И. Р. МРТ-морфометрия тел позвонков и межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника у больных с нарушением минеральной плотности костной ткани. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2015;2(18):71–77.

REFERENCES

1. Abramov A.S., Ternova S.K., Serova N.S. Possibilities of X-ray diagnostic methods in assessing the instability of the vertebral-motor segments of the cervical spine. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. 2019;3:184. (In Russ.).

2. Shkarubo A.N., Nikolenko V.N., Chernov I.V. et al. Anatomy of anterior craniovertebral articulation in endoscopic transnasal access. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko* = Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko. 2020;4(84):46–53. (In Russ.) doi: 10.17116/neiro20208404146.

3. Shkarubo A.N., Nikolenko V.N., Chernov I.V. et al. Anatomical aspects of the transnasal endoscopic access to the craniovertebral junction. *World Neurosurgery*. 2020;133:e293–e302. doi: 10.1016/j.wneu.2019.09.011

4. Nikolenko V.N., Anisimova E.A., Aleshkina O.Yu., etc. Variability in the shapes and sizes of occipital condyles and upper articular fossa atlantis. *Neirokhirurgiya = The Russian Journal of Neurosurgery*. 2017;2:35–41. (In Russ.).

5. Gavrilenko A.V., Nikolenko V.N., Al-Youssef N.N. et al. Correlation between morphological and biomechanical features and carotid atherosclerosis. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and innovation in medicine*. 2022;7(3):160–163. (In Russ.) doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-160-163.

6. Nikolenko V.N., Fomkina O.A., Gladilin Yu.A. Anatomy of intracranial arteries of the vertebrobasilar system. Moscow, 2014. 108 p. (In Russ.).

7. Nikolenko V.N., Fomkina O.A. Deformation and strength parameters of cerebral arteries in the second period of adulthood. *Sechenovskii vestnik = Sechenov Medical Journal*. 2019;10(1): 41–46. (In Russ.). doi: 10.26442/22187332.2019.1.41-46.

8. Gubin A.V., Ulrich E.V., Ryabykh S.O. et al. Surgical roadmap for congenital abnormalities of cervical spine development. *Genij Ortopedii = Orthopaedic Genius*. 2017;23(2):147–153. (In Russ.) doi: 10.18019/1028-4427-2017-23-2-147-153.

9. Yakhyaeva S.A., Garabova N.I., Burzhunova M.G. Cervical vertebra concretion and neurological complications. *Vestnik neurologii, psikiatrii i neurokhirurgii* = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2021;3:195–201. (In Russ.) doi: 10.33920/med-01-2103-03.

10. Sharmazanova E.P., Myagkov S.A., Rybak I.R. MRI morphometry of vertebral bodies and intervertebral discs of the lumbar spine in patients with impaired bone mineral density. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik = Pain. Joints. Spine*. 2015;2(18): 71–77. (In Russ.).

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

Информация об авторах

В.Н. Николенко – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия; vn.nikolenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

А.С. Мошкин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф, Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, Орел, Россия; as.moshkin@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2085-0718>

М.А. Халилов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия; halilov.66@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3529-0557>

Статья поступила в редакцию 18.04.2023; одобрена после рецензирования 08.07.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

V.N. Nikolenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology, Head of the Department of Normal and Topographic Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; vn.nikolenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

A.S. Moshkin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia; as.moshkin@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2085-0718>

M.A. Khalilov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia; halilov.66@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3529-0557>

The article was submitted 18.04.2023; approved after reviewing 08.07.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Сравнительное изучение методов модернизации герниопротезов как матрицы для культивирования фибробластов

И.С. Иванов , А.А. Ушанов, Е.С. Мишина, В.А. Плотников, А.Р. Бобкова, К.С. Толкачев

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Аннотация. Цель исследования – провести сравнительное изучение методов модернизации герниопротезов как матрицы для культивирования фибробластов. **Материалы и методы.** В условиях эксперимента было выполнено нанесение на поверхность сетчатых герниоэндопротезов вещества поликапролактона по оригинальной методике, предложенной В.В. Берешенко и коллективом соавторов (2019 г.). В качестве объекта изучения был выбран поливинилиденфторидный герниоэндопротез «Унифлекс Стандартный» (ООО «Линтекс», Санкт-Петербург, Россия). После нанесения полимера выполняли обработку низкотемпературной плазмой с характеристиками: частота – 5 кГц, напряжение импульса – 10 кВ, плотность мощности – 2 Вт/см², время экспозиции – 5 минут. После этого выполнялась стерилизация образцов с помощью рентгеновского излучения с мощностью 150 кВ и экспозицией 3 мин. Нанесение клеток осуществлялось путем внесения образцов в среду DMEM с культурой фибробластов на 5 дней. Полученные образцы изучали при помощи сканирующей электронной микроскопии. Статистическую обработку проводили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни в программе Statistica 10 (Dell Software Company, Round Rock, Texas, United States of America). **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют об успешном прикреплении фибробластов на поверхность модифицированных герниопротезов. **Выводы.** Описанный процесс модификации герниопротеза может применяться с целью улучшения его свойств в ходе течения процессов репарации соединительной ткани *in vivo*.

Ключевые слова: грыжи, герниопротезирование, низкотемпературная плазма, поликапролактон, дермальные аутофибробласты

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-148-152>

Comparative study of methods for the modernization of mesh prostheses as a matrix for the cultivation of fibroblasts

I.S. Ivanov , A.A. Ushanov, E.S. Mishina, V.A. Plotnikov, A.R. Bobkova, K.S. Tolkahev

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Abstract. Objective: conduct a comparative study of methods for the modernization of mesh prostheses as a matrix for the cultivation of fibroblasts. **Materials and methods:** In the experiment conditions, polycaprolactone substance was applied to the surface of mesh hernioendoprotheses according to the original method proposed by V.V. Bereshchenko and a team of co-authors (2019). The polyvinylidene fluoride "Uniflex Standard" prosthesis (Lintex LLC, St. Petersburg, Russia) was chosen as the object of study. After applying the polymer, low-temperature plasma treatment was performed with the characteristics: frequency – 5 kHz, pulse voltage – 10 kV, power density – 2 W/cm², exposure time – 5 minutes. After that, the samples were sterilized using X-ray radiation with a power of 150 kV and an exposure of 3 min. The application of cells was carried out by introducing samples into a DMEM medium with fibroblast culture for 5 days. The obtained samples were studied using scanning electron microscopy. Statistical processing was performed using the nonparametric Mann-Whitney test in the Statistica 10 program (Dell Software Company, Round Rock, Texas, United States of America). **Results:** The data obtained indicate the successful attachment of fibroblasts to the surface of modified hernioprotheses. **Conclusions:** The described process of hernioprosthesis modification can be used to improve its properties during the course of connective tissue repair processes *in vivo*.

Keywords: hernia, mesh prosthesis, low-temperature plasma, polycaprolactone, dermal autofibroblasts

Проблема вентральных грыж остается одной из самых актуальных в абдоминальной хирургии. Согласно данным литературы, во всей человеческой популяции от данной патологии страдают от 3,9 до 4,5 % [1]. В связи с этим не прекращается поиск как способов профилактики, так и лечения грыж. В наше время «золотым стандартом» лечения грыж передней

брюшной стенки является герниоэндопротезирование сетчатым герниопротезом [2]. Однако имплантация синтетических материалов связана с риском развития ряда экссудативных осложнений, например, сером. Кроме того, научное сообщество пришло к выводу, что сама по себе имплантация сетчатого протеза не является единственно достаточным средством лечения,

так как эта патология является лишь одна из проявлений дисколлагенозных состояний [3]. В случае же послеоперационных вентральных грыж имеются научные данные о несостоятельности самой соединительной ткани в области дефекта, что также ставит под вопрос полноценность и законченность исключительно хирургического лечения [4]. С этой целью предпринимаются попытки как системного, так и местного улучшения результатов оперативного вмешательства. Одним из примеров такого подхода является усовершенствование самого имплантируемого протеза с помощью модификации его поверхности и применения клеточных технологий [5]. Имплантации клеточного материала при герниопластиках (в том числе фибробластов) базируются на многочисленных научных работах, позволяющих судить как об эффективности такого метода модифицирования оперативного вмешательства, так и о перспективности всего направления в целом. Позитивные данные получены при использовании стромальных клеток, полученных из подкожно-жировой клетчатки, костного мозга, фетальной ткани, эмбрионального материала и некоторых других субстанций [6]. Множество данных получено и при попытках улучшения поверхностных свойств герниопротезов и при обработке их низкотемпературной плазмой. Обработку производили уже улучшенных герниопротезов с помощью нанесения поликапролактона на поверхность имплантов [7, 8]. Поликапролактон является полимером с гидрофобными свойствами, однако фибробласты могут успешно закрепляться на его поверхности, особенно с учетом последующей модификации его поверхности [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить способность фибробластов к прикреплению на поверхность покрытого поликапролактоном сетчатого протеза.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось на базе лаборатории морфологии и клеточных технологий НИИ Экспериментальной медицины ФГБОУ ВО «Курского государственного медицинского университета» в период с июня по декабрь 2022 года. Объектом исследования выбран сетчатый полимерный эндопротез «Унифлекс стандартный» (поливинилиденфторидная моноклетка диаметром 0,12 мм, толщина сетки 0,5 мм, поверхностная плотность 0,73 г/м², объемная пористость около 90 %) производства ООО «Линтекс» (Санкт-Петербург, Россия). Во 2-й группе наблюдения в асептических условиях на материал сетки наносился 10%-й раствор поликапролактона в хлороформе согласно методике, описанной В.В. Берещенко и соавторами (2019 г.) [10].

В 3-й группе наблюдения следующим этапом модификации была обработка сеток низкотемпературной плазмой с характеристиками: частота – 5 кГц, напряжение импульса – 10 кВ, плотность мощности – 2 Вт/см², время экспозиции – 5 минут. Так как заданные характеристики не обеспечивают стерильность, выполнялась последующая стерилизация образцов с помощью рентгеновского излучения с мощностью 150 кВ и экспозицией 3 мин.

Во всех группах наблюдения на сетчатый протез наносились дермальные аутофибробласты, выделенные методом теплого трипсина из кожи лабораторного животного. С этой целью образцы помещались в среду DMEM + пенициллин + L-глутамат с культивированными в ней дермальными аутофибробластами в количестве $1,5 \times 10^5$ клеток. Период инкубации фибробластов вместе с протезом составлял 5 дней. С целью определения факта прикрепления и количественного подсчета фибробластов на модифицированных герниопротезах выполняли сканирующую электронную микроскопию полученных образцов при помощи сканирующего электронного микроскопа JEOL 6610LV (JEOL, Япония).

Ввиду небольших размеров выборки в экспериментальных группах исследования при выполнении расчетов было принято решение в качестве основной методики определения уровня статистической значимости отличий использовать непараметрический критерий Манна – Уитни. В качестве программной среды использовали программу Statistica 10 (производитель Dell Software Company, Round Rock, Texas, United States of America).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате полученных исследований было выявлено, что после культивирования дермальных аутофибробластов в течение 5 суток происходит их прикрепление к нитям эндопротеза. В группе с использованием герниопротеза «Унифлекс стандартный» на нитях синтетического материала визуализировались единичные клетки округлой или овальной формы. Большая часть клеток прикреплялась ко дну флакона, приобретая характерную распластannую форму с большим количеством отростков (рис. А).

В группе «Унифлекс стандартный» с последующей обработкой поликапролактоном вокруг нитей протеза визуализировались группы фибробластов. Большая часть клеток имели распластannую или вытянутую форму, что свидетельствует о прочности прикрепления к материалу (рис. Б, Д). Важно, что клеточный рост определялся как вокруг мест переплетения, так и между прямыми нитями.

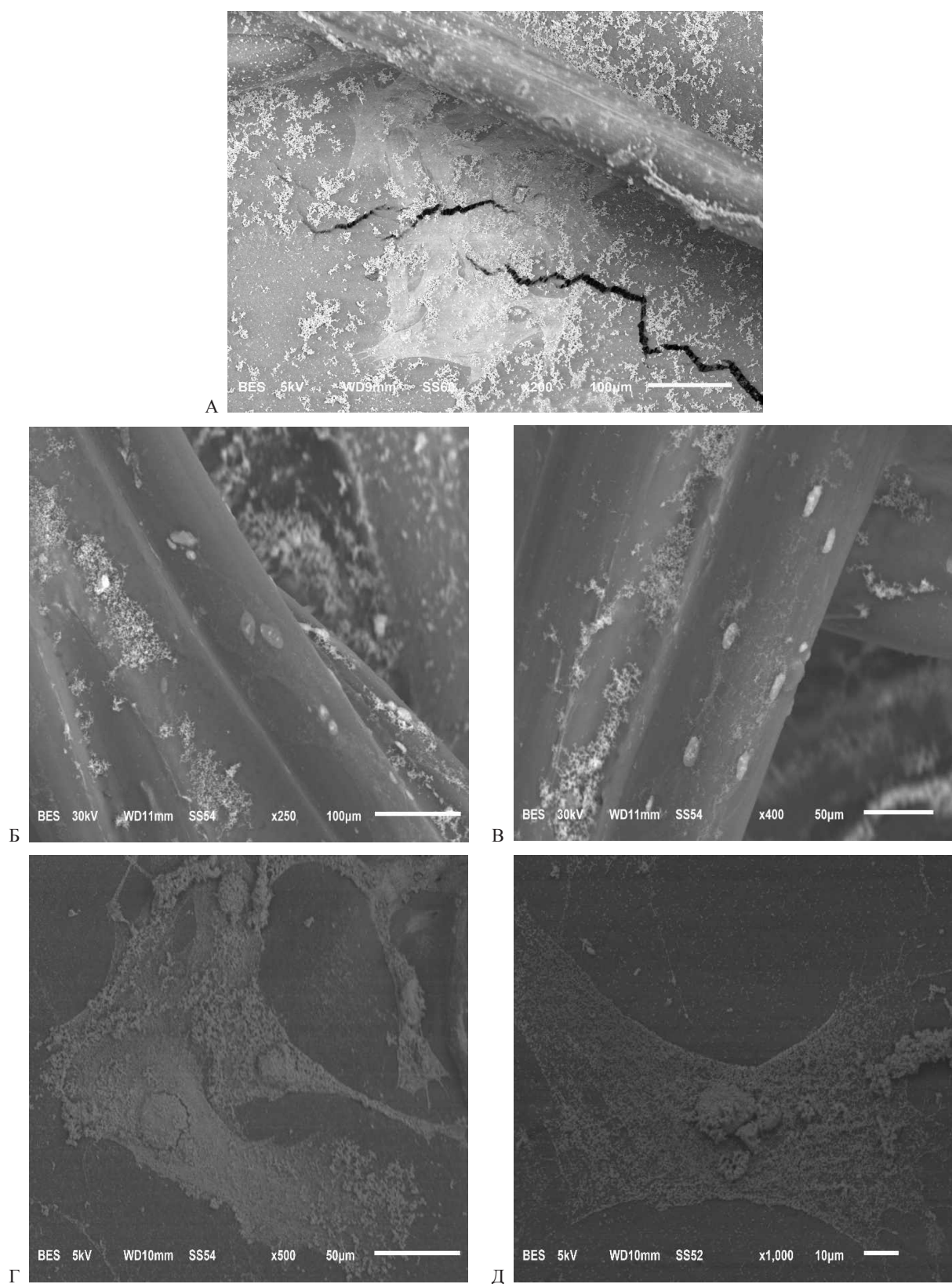


Рис. Микрофотография при электронной микроскопии поверхности сетчатого эндопротеза «Унифлекс стандартный». СЭМ: А – без предварительной обработки протеза (ув. $\times 200 \times 10^6$); Б – с обработкой поликапролактоном (ув. $\times 250 \times 10^6$); В – с обработкой поликапролактон + низкотемпературная плазма (ув. $\times 400 \times 10^6$); Г – с обработкой поликапролактоном (ув. $\times 500 \times 10^6$); Д – с обработкой поликапролактон + низкотемпературная плазма (ув. $\times 400 \times 10^6$)

В группе «Унифлекс стандартный» с обработкой поликапролактон + низкотемпературная плазма также определялось прикрепление фибробластов к герниопротезу. При этом клетки преимущественно располагались поодиночке, имели округлую форму и локализовались только на прямых нитях, а в местах плетения отсутствовали (рис. В, Г). С учетом достаточного упорядоченного клеточного «рисунка» можно предположить, что клетки плотно фиксировались в местах насечек, полученных в результате обработки низкотемпературной плазмой. Такой способ обработки

синтетического материала подходит для исключительно стерильных условий, так как данные насечки могут служить местом локализации не только клеток соединительной ткани, но и бактерий.

При морфометрии клеток фибробластов, прикрепленных на нитях герниопротеза, было показано достоверное увеличение их количества после обработки поликапролактоном в 3,3 раза и в 3,4 раза с обработкой поликапролактон + низкотемпературная плазма по сравнению с группой «Унифлекс стандартный» (табл.).

Количественные показатели прикрепленных на нитях герниопротеза фибробластов

Экспериментальная группа	Количество клеток на поверхности нитей протеза
«Унифлекс Стандартный»	$1,5 \times 10^4 \pm 105,9$
«Унифлекс Стандартный» с обработкой поликапролактоном	$4,9 \times 10^4 \pm 376,3^*$
«Унифлекс Стандартный» с обработкой поликапролактон + низкотемпературная плазма	$5,1 \times 10^4 \pm 544,9^*$

* $p < 0,01$ по сравнению с группой «Унифлекс стандартный».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оба способа обработки синтетического материала сетки стимулируют хорошее прикрепление и пролиферацию фибробластов. Однако выбор метода модернизации должен быть определен в зависимости от конкретной хирургической цели и условий оперативного вмешательства.

Капельное нанесение поликапролактона позволяет увеличить потенциальную поверхность колонизации фибробластами поверхности модифицированного имплантата. Применение клеточных технологий в комбинации с усовершенствованием поверхности сетки, приводящей к улучшению тканевой реакции на нее, является логичным продолжением развития человеческих знаний в этой области. Обработка плазмой поверхности полимера позволяет нивелировать его гидрофобность и сделать доступной поверхность для клеточной колонизации. Фибробласты обладают способностью к прикреплению к модифицированной с помощью поликапролактона поверхности сетчатого герниопротеза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Helgstrand F. National results after ventral hernia repair. *Danish medical journal*. 2016;63(7):B5258.
2. Quiroga-Centeno A.C. et al. Systematic review and meta-analysis of risk factors for Mesh infection following Abdominal Wall Hernia Repair Surgery. *The American Journal of Surgery*. 2022;224(1PtA):239–246. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.12.024.
3. Лазаренко В.А., Иванов С.В., Иванов И.С. и др. Биопсия кожи как метод определения показаний к превентивному эндопротезированию передней брюшной стенки.

Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2020;4:46–53. doi: 10.21626/vestnik/2020-4/06.

4. Thankam F.G., Palanikumar G., Fitzgibbons R.J., Agrawal D.K. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in incisional hernia. *Journal of Surgical Research*. 2019;236:134–143. doi: 10.1016/j.jss.2018.11.037.

5. Dydak K., Junka A., Nowacki G. et al. In Vitro Cytotoxicity, Colonisation by Fibroblasts and Antimicrobial Properties of Surgical Meshes Coated with Bacterial Cellulose. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(9):4835. doi: 10.3390/ijms23094835.

6. Petter-Puchner A.H., Fortelny R.H., Gruber-Blum S. et al. The future of stem cell therapy in hernia and abdominal wall repair. *Hernia*. 2015;19(1):25–31. doi: 10.1007/s10029-014-1288-7.

7. Stastna E., Castkova K., Rahel J. Influence of hydroxyapatite nanoparticles and surface plasma treatment on bioactivity of polycaprolactone nanofibers. *Polymers*. 2020;12(9):1877. doi: 10.3390/polym12091877.

8. Bolbasov E.N., Antonova L.V., Matveeva V.G. et al. Effect of radio frequency discharge plasma on surface properties and biocompatibility of polycaprolactone matrices. *Biomeditsinskaja khimii*. 2016;62(1):56–63. doi: 10.18097/PBMC20166201056.

9. Турчин В.В., Солопов М.В., Жихарев Д.В. и др. Адгезия и жизнеспособность фетальных фибробластов человека, культивируемых на 3-печатном матрикс из полипролактона. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2020;5(1):134–143. EDN: AVAUBO.

10. Берещенко В.В., Надыров Э.А., Лызикив А.Н. и др. Модифицированный полипропиленовый эндопротез для герниопластики: экспериментальная оценка эффективности его применения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;1(59):107–112.

REFERENCES

1. Helgstrand F. National results after ventral hernia repair. *Danish medical journal*. 2016;63(7):B5258.
2. Quiroga-Centeno A.C. et al. Systematic review and meta-analysis of risk factors for Mesh infection following Abdominal Wall Hernia Repair Surgery. *The American Journal of Surgery*. 2022;224(1PtA):239–246. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.12.024.
3. Lazarenko V.A., Ivanov S.V., Ivanov I.S., et al. Skin biopsy as a method of determining indications for preventive anterior abdominal wall replacement. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e" = Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"*. 2020;4:46–53. (In Russ.) doi: 10.21626/vestnik/2020-4/06.
4. Thankam F.G., Palanikumar G., Fitzgibbons R.J., Agrawal D.K. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in incisional hernia. *Journal of Surgical Research*. 2019;236:134–143. doi: 10.1016/j.jss.2018.11.037.
5. Dydak K., Junka A., Nowacki G. et al. In Vitro Cytotoxicity, Colonisation by Fibroblasts and Antimicrobial Properties of Surgical Meshes Coated with Bacterial Cellulose. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(9):4835. doi: 10.3390/ijms23094835.
6. Petter-Puchner A.H., Fortelny R.H., Gruber-Blum S. et al. The future of stem cell therapy in hernia and abdominal wall repair. *Hernia*. 2015;19(1):25–31. doi: 10.1007/s10029-014-1288-7.
7. Stastna E., Castkova K., Rahel J. Influence of hydroxyapatite nanoparticles and surface plasma treatment on bioactivity of polycaprolactone nanofibers. *Polymers*. 2020;12(9):1877. doi: 10.3390/polym12091877.
8. Bolbasov E.N., Antonova L.V., Matveeva V.G. et al. Effect of radio frequency discharge plasma on surface properties and biocompatibility of polycaprolactone matrices. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016;62(1):56–63. doi: 10.18097/PBMC201662010569.
9. Turchyn V.V., Solopov M.V., Zhiharev D.V. et al. Adhesion and viability of human fetal fibroblasts cultured on 3d printed polycaprolactone matrix. *Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii = Bulletin of Emergency and Restorative Surgery*. 2020;(1):134–143. (In Russ.).
10. Bereshchenko V.V., Nadyrov E.A., Lyzikov A.N. and others. Modified polypropylene endoprosthesis for hernioplasty: experimental evaluation of its effectiveness. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and ecology issues*. 2019;1(59):107–112. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Илья Сергеевич Иванов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; [✉]ivanov.is@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4408-961X>
Александр Александрович Ушанов – аспирант кафедры хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0876-0656>

Екатерина Сергеевна Мишина – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, заведующая лабораторией морфологии и клеточных технологий, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Владислав Александрович Плотников – студент 4-го курса лечебного факультета, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Александра Руслановна Бобкова – студентка 4-го курса лечебного факультета, Курский государственный медицинский университет Курск, Россия

Кирилл Сергеевич Толкачев – ординатор кафедры травматологии и ортопедии, Курский государственный медицинский университет Курск, Россия; <https://orcid.org/0009-0008-3822-1817>

Статья поступила в редакцию 27.03.2023; одобрена после рецензирования 21.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Ilya S. Ivanov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 1, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; [✉]ivanov.is@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4408-961X>

Alexander A. Ushanov – Postgraduate student of the Department of Surgical Diseases No. 1, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0876-0656>

Ekaterina S. Mishina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Head of the Laboratory of Morphology and Cell Technologies, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Vladislav A. Plotnikov – 4th year student of the Faculty of Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; почта

Alexandra R. Bobkova – 4th year Medical Faculty student, Kursk State Medical University Kursk, Russia

Kirill S. Tolkachev – Resident of the Department of Traumatology and Orthopedics, Kursk State Medical University Kursk, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-3822-1817>

The article was submitted 27.03.2023; approved after reviewing 21.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Двусторонний эмфизематозный пиелонефрит и эмфизематозный цистит: клинический случай

А.Б. Доронин, В.П. Зипунников, А.А. Кузнецов, С.В. Щелков, А.В. Капенкин ✉

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Эмфизематозный пиелонефрит (ЭП) – особая форма острого пиелонефрита, вызываемая газообразующими бактериями, приводящая к некротическому поражению ткани почки и паранефральной клетчатки. Процесс носит чаще односторонний характер, но около 10 % описанных в литературе случаев ЭП имели билатеральный характер. В статье приводится описание клинического случая билатерального эмфизематозного пиелонефрита в сочетании с эмфизематозным циститом.

Ключевые слова: эмфизематозный пиелонефрит, эмфизематозный цистит, уросепсис

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Emphysematous pyelonephritis and emphysematous cystitis: case report

A.B. Doronin, V.P. Zipunnikov, A.A. Kuznetsov, S.V. Shchelkov, A.V. Kopenkin ✉

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Emphysematous pyelonephritis (EP) is a special form of acute pyelonephritis caused by gas-forming bacteria, leading to necrotic damage to kidney tissue and paranephral fiber. The process is more often one-sided, but about 10 % of the EP cases described in the literature were bilateral in nature. The article describes a clinical case of bilateral emphysematous pyelonephritis in combination with emphysematous cystitis.

Keywords: emphysematous pyelonephritis, emphysematous cystitis, urosepsis

ВВЕДЕНИЕ

Эмфизематозный цистит (ЭЦ) – редкая инфекция мочевого пузыря, характеризующаяся наличием газа в стенке или полости мочевого пузыря. У большинства пациентов с ЭЦ наблюдаются типичные симптомы цистита (например, частое мочеиспускание, срочное мочеиспускание и дизурия), но другие признаки включают вздутие и боль в нижней части живота, барабанные звуки при перкуссии и большое количество газа в мочевом пузыре. Могут быть другие осложнения, такие как сепсис [1]. Однако обычно он характеризуется типичными симптомами инфекции в сочетании с пневматурией, выделением газа, смешанного с мочой. Ранняя стадия ЭЦ в основном ограничивается подслизистой оболочкой, и симптомы инфекции могут быть умеренными. У некоторых пациентов могут отсутствовать явные клинические симптомы. Если инфекция становится тяжелой, это может привести к затруднению мочеиспускания и нарушению функции почек.

Эмфизематозный пиелонефрит (ЭП) является редким и опасным для жизни заболеванием, вызванным тяжелой некротизирующей инфекцией почечной паренхимы и паранефральной клетчатки. ЭП является редкой формой острого гнойного пиелонефрита, для которой характерно стремительное и тяжелое течение, обусловленное патогенным действием газообразующей бактериальной флоры [2]. Развитие ЭП возможно как в молодом, так и в пожилом возрасте. Однако большинство пациентов с ЭП находятся в возрасте от 30 до 50 лет. Процесс чаще всего носит односторонний характер.

У мужчин ЭП развивается реже, что объясняется более высоким риском развития у них инфекции мочевых путей, чем у женщин. По литературным данным, большинство больных ЭП страдают сахарным диабетом (СД), при этом зависимости от потребности в инсулинотерапии выявлено не было. Пациенты, не страдающие сахарным диабетом, имели хроническую обструкцию мочевыводящих

путей. Во многих исследованиях у пациентов в анамнезе отмечалось злоупотребление алкоголем, наркомания, табакокурение. ЭП – это смертельно опасное заболевание, требующее немедленного начала лечения. Тяжелым осложнением и основной причиной смерти является уросепсис. Отмечается также стремительное развитие синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса. Показатель смертности при ЭП достигает 80 %.

Предполагается, что главным патогенетическим аспектом развития ЭП у пациентов без сахарного диабета является нарушение уродинамики. Однако, несмотря на обструкцию, выраженность деструктивного процесса у пациентов без сахарного диабета меньше, чем у пациентов больных СД [1]. Помимо сахарного диабета, предрасполагающими факторами в развитии ЭП могут являться алкоголизм, наркомания, поликистоз почек, мочекаменная болезнь и различные иммуносупрессивные состояния [1, 2, 3].

Эмфизематозный пиелонефрит – заболевание, сопровождающееся высоким уровнем смертности, причиной которой является быстрое и прогрессивное развитие уросепсиса и декомпенсации функции органов. Смертность от данной патологии, в зависимости от своевременности начала терапии, выбора правильной тактики терапии, составляет около 80 %. Сегодня, в связи с усовершенствованием подходов к диагностике и лечению, а также при своевременной и адекватной антибиотикотерапии смертность приближается к значениям 20–30 %.

Впервые инфекционное поражение почки, вызванное газообразующими штаммами микроорганизмов, было описано Н.А. Kelly и W.G. MacCullum в 1898 г. [4]. В различных публикациях XX века упоминались термины: «эмфизема почки», «пневмоннефрит» и т. п. Термин «эмфизематозный пиелонефрит», используемый в настоящее время, появился в публикации Е.Н. Schultz и Е.Н. Klorfein в 1962 году и описывал патологический процесс, приводящий к деструкции почечной паренхимы с образованием газа, вызванный персистенцией газообразующих микроорганизмов [5]. Начиная с конца XIX века, в литературе описано всего несколько сотен клинических случаев ЭП. Крупных литературных обзоров, которые обобщали бы всю информацию о данной нозологии, в настоящее время не существует. Ввиду разнящихся подходов к диагностике и лечению данной патологии, высокой смертности, спорадического распределения случаев анализ крупных выборок и когорт не представляется возможным. Небольшое количество литературных данных оправдывается низким уровнем заболеваемости ЭП. При этом случаи ЭП в странах Азии регистрируются чаще, что может быть обосновано более низким уровнем допустимости здравоохранения [2].

Бактериальные агенты, которые являются главным этиологическим фактором развития ЭП, представлены факультативными анаэробными грамотрицательными бактериями, способными ферментировать глюкозу и лактат, с образованием углекислого газа и водорода. Гипергликемия в сочетании с повышенным уровнем лактата в плазме крови и снижение защитных сил организма у больных, страдающих сахарным диабетом, формируют благоприятные условия для персистенции бактерий. Чаще всего, возбудителями ЭП являются *Escherichia coli* (60 %), *Klebsiella pneumoniae* (26 %), бактерии рода *Proteus* и *Pseudomonas* [3]. Смешанные бактериальные комплексы встречаются в 10 % случаев [6].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 58 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение в экстренном порядке с диагнозом: Хронический панкреатит, стадия обострения. Цирроз печени токсико-алиментарного генеза класс В по Чайлд-Пью, декомпенсация. Хроническая алкогольная интоксикация в анамнезе. При осмотре пациент предъявлял жалобы на слабость, тошноту. Перед госпитализацией пациент отметил резкое ухудшение самочувствия, потерю сознания, падение с высоты собственного роста. Экстренно был доставлен в стационар и госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение. Назначено лечение.

На следующий день состояние пациента осталось тяжелым, с отрицательной динамикой, креатинин сыворотки возрос до 735,2 ммоль/л. Появились жалобы на слабость, тошноту. При осмотре: живот мягкий, вздут по всем отделам, при пальпации болезненный. Область почек не изменена, при пальпации безболезненна, патологических изменений в области почек не выявлено. Симптом поколачивания отрицательный билатерально. При УЗИ были обнаружены плевральный выпот по 300–400 мл с каждой стороны, гепатомегалия, увеличение размеров селезенки, асцит. Кроме того, в обеих почках были визуализированы тени, характерные для конкрементов. По данным компьютерной томографии (КТ) конкрементов не обнаружено, но в лоханке, на всем протяжении левого мочеточника и, частично, в правом мочеточнике, а также в мочевом пузыре визуализировался газ (рис. 1–6).

В связи со стремительным прогрессированием полиорганной недостаточности, несмотря на комбинированную антибактериальную, инфузионную и симптоматическую терапию, органоуносящую операцию выполнить не представлялось возможным. Обе почки были дренированы ретроградно наружными стентами. Тем не менее явления сердечно-сосудистой недостаточности нарастали и через несколько часов наступила смерть пациента. Бактериологический посев мочи на флору выявил *Escherichia coli*.



Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза. Газ в мочевом пузыре



Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза. Газ в мочевом пузыре

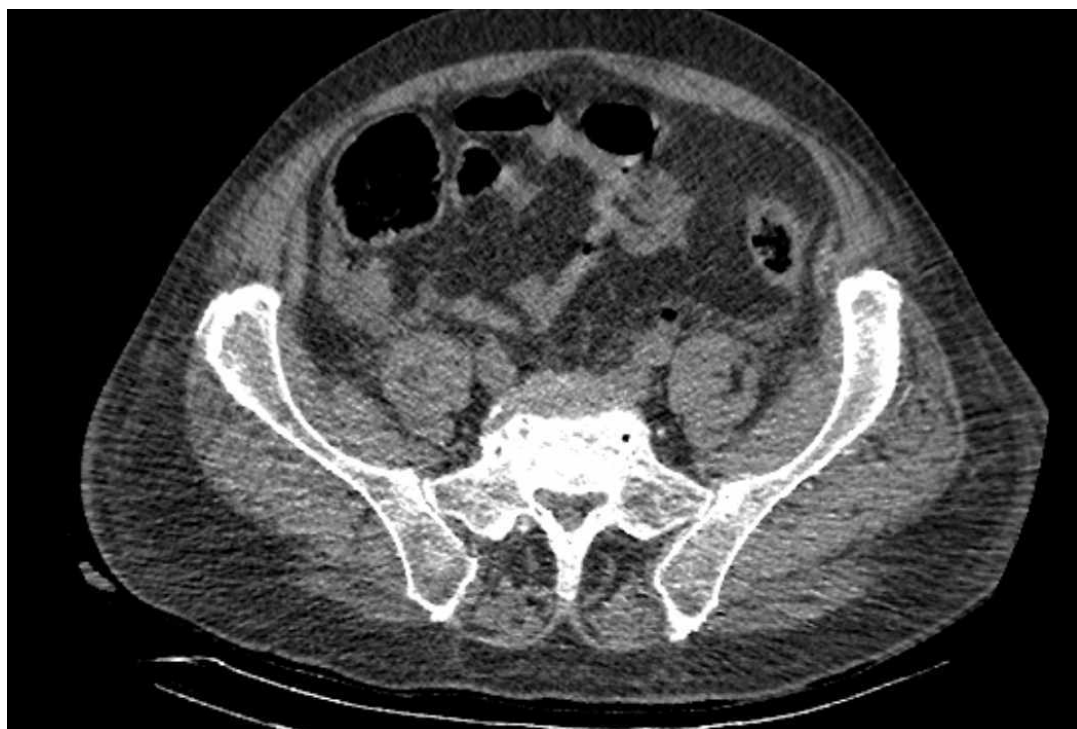


Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза. Газ в левом мочеточнике



Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза. Газ в почках



Рис. 5. Компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза. Газ в левой почке



Рис. 6. Компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза. Газ в верхнем полюсе левой почки

В представленном клиническом случае поздняя диагностика была обусловлена стертой картиной и отсутствием «урологических» симптомов вплоть до обнаружения роста креатинина плазмы. Даже ультразвуковое исследование органов брюшной полости не позволило поставить правильный диагноз, что может свидетельствовать о его низкой специфичности в таком случае.

Безусловно, пациент относился к группе риска развития генерализованной инфекции: цирротические изменения печени (по данным аутопсии) на фоне хронического алкоголизма (в анамнезе). Трудно сказать, повышенный уровень глюкозы в течение всего короткого периода госпитализации (15–18 ммоль/л) был обусловлен сахарным диабетом, впервые обнаруженным, либо генерализацией инфекции. Летальный исход в данном наблюдении связан с молниеносным развитием крайне тяжелого септического состояния и нарушения витальных функций пациента вследствие коморбидности и развития синдрома полиорганной недостаточности.

Возможности лечения стремительно развивающегося эмфизематозного пиелонефрита ограничены скоростью генерализации инфекции, нередко, прогрессии полиорганной недостаточности. Уже при постановке диагноза чаще всего необходима экстренная нефрэктомия. Уровень смертности при этой операции остается довольно высоким. У представленного пациента было выявлено значительное поражение обеих почек и мочевого пузыря, а также наличие коморбидности, обусловленной сопутствующей патологией, что привело к молниеносному развитию инфекции и, как следствие, к летальному исходу. В связи с быстро прогрессирующим септическим состоянием и нестабильностью гемодинамики, несмотря на интенсивную терапию, нарушением витальных функций, выполнить пациенту нефрэктомию после постановки диагноза оказалось невозможным.

Некоторые литературные данные свидетельствуют о том, что консервативный подход, состоящий из антибактериальной терапии в сочетании с чрескожным или трансуретральным дренированием, становится эффективной альтернативой нефрэктомии у отдельных пациентов [4]. В нескольких небольших описанных ранее случаях было продемонстрировано успешное лечение, позволяющее избежать нефрэктомии, сочетающее чрескожное или трансуретральное дренирование с антибактериальной терапией [5, 6]. Роль прямой инстилляций антибиотиков в коллекторную систему почки остается неясной [7]. В нашем случае ретроградное дренирование почек оказалось, по-видимому, запоздалым, и не повлияло на развитие осложнений. Тем не менее, при развитии признаков бактериотоксического шока нефрэктомия может играть роль «спасительной» операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эмфизематозный пиелонефрит и эмфизематозный цистит – редко встречаемое патологическое состояние, являющееся опасным системным поражением мочевыделительной системы. В то же время своевременное лечение может быть затруднено отсутствием специфических симптомов и поздним появлением характерных признаков даже при инструментальном обследовании.

Определенную настороженность должны вызывать пациенты с наличием системных факторов риска, таких как сахарный диабет, длительные хронические интоксикации, мочекаменная болезнь, иммунодефицитные состояния. Своевременное проведение компьютерной томография органов мочевыделительной системы может способствовать ранней диагностике и тем самым повлиять на исход заболевания. Выбор между органосохраняющей терапией и «спасительной» нефрэктомией остается предметом обсуждения в каждом конкретном случае.

Подобные клинические наблюдения являются основой для разработки алгоритмов диагностики лечения, необходимых для снижения летальности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Лалетин Д.И., Капсаргин Ф.П., Фирсов М.А. и др. Эмфизематозный цистит и эмфизематозный пиелонефрит. *Урология. Материалы XX конгресса Российского общества урологов*. 26–29 ноября 2020 2020;5(Прил.):100.
2. Новинский А.А., Зинухов А.Ф. Эмфизематозный пиелонефрит: эпидемиология, современные подходы к диагностике и лечению. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020;13(5):100–105. doi: 10.29188/2222-8543-2020-13-5-100-105.
3. Протошак В.В., Сиваков А.А., Бабкин П.А. и др. Эмфизематозный пиелонефрит: случай успешного консервативного лечения. *Урология*. 2020;6:118–121. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.6.118-121>.
4. Стусь В.П., Моисеенко Н.Н., Дубовская Н.В. Эмфизематозный пиелонефрит. *Урология*. 2016;20(4):49–54. EDN: XCGSUZ.
5. Alsharif M., Mohammedkhalil A., Alsaywid B. et al. Emphysematous pyelonephritis: Is nephrectomy warranted? *Urology Annals*. 2015;7(4):494–498. doi: 10.4103/0974-7796.158503.
6. Chávez-Valencia V., Orizaga-de-La-Cruz C., Aguilar-Bixano O., Lagunas-Rangel F.A. Coexistence of emphysematous cystitis and bilateral emphysematous pyelonephritis: a case report and review of the literature. *Clinical and Experimental Nephrology Case Reports*. 2020;9(4):313–317. doi: 10.1007/s13730-020-00479-5.
7. Kangiam S.M., Irom K.S., Khumallambam I.S., Sinam R.S. Role of conservative management in emphysematous pyelonephritis – A retrospective study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;9(11):PC09–PC11.

REFERENCES

1. Laletin D.I., Kapsargin F.P., Firsov M.A. et al. Emphysematous pyelonephritis and emphysematous cystitis. *Urologiya. Materialy XX kongressa Rossiiskogo obshchestva urologov = Urology. Materials of the XX Congress of the Russian Society of Urologists*. November 26–29, 2020. 2020;5(App.):100. (In Russ.).

2. Novinsky A.A., Zinukhov A.F. Emphysematous pyelonephritis: epidemiology, modern approaches to diagnosis and treatment. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology*. 2020;13(5):100–105. (In Russ.) doi: 10.29188/2222-8543-2020-13-5-100-105.

3. Protoshchak V.V., Sivakov A.A., Babkin P.A. et al. Emphysematous pyelonephritis: a case of successful conservative treatment. *Urologiia*. 2020;6:118–121. (In Russ.) doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.6.118-121>.

4. Stus V.P., Moiseenko M.M., Dubovs'ka N.V. Emphysematous pyelonephritis. *Urologiya = Urology*. 2016;20(4):49–54. EDN: XCGSUZ (In Russ.).

8. Alsharif M., Mohammedkhalil A., Alsaywid B. et al. Emphysematous pyelonephritis: Is nephrectomy warranted? *Urology Annals*. 2015;7(4):494–498. doi: 10.4103/0974-7796.158503.

9. Chávez-Valencia V., Orizaga-de-La-Cruz C., Aguilar-Bixano O., Lagunas-Rangel F.A. Coexistence of emphysematous cystitis and bilateral emphysematous pyelonephritis: a case report and review of the literature. *Clinical and Experimental Nephrology Case Reports*. 2020;9(4):313–317. doi: 10.1007/s13730-020-00479-5.

5. Kangjam S.M., Irom K.S., Khumallambam I.S., Sinam R.S. Role of conservative management in emphysematous pyelonephritis – A retrospective study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;9(11):PC09–PC11.

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

Информация об авторах

Андрей Борисович Доронин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; andrey@doronin34.ru

Василий Петрович Зипунников – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vzipunnikov@yandex.ru

Александр Александрович Кузнецов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kouznetsov23@gmail.com

Сергей Владимирович Щелков – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; doc.dexter34@gmail.com

Александр Витальевич Капенкин – ординатор кафедры урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kapyonkinaalexander@gmail.com

Статья поступила в редакцию 07.04.2023; одобрена после рецензирования 12.07.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Andrey B. Doronin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; andrey@doronin34.ru

Vasily P. Zipunnikov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vzipunnikov@yandex.ru

Alexander A. Kuznetsov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kouznetsov23@gmail.com

Sergey V. Shchelkov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia doc.dexter34@gmail.com

Alexander V. Kapenkin – Resident of the Department of Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kapyonkinaalexander@gmail.com

The article was submitted 07.04.2023; approved after reviewing 12.07.2023; accepted for publication 14.08.2023.

Эпидемические проявления коронавирусной инфекции, вызванной геновариантом «омикрон», в Волгоградской области

В.П. Смелянский¹✉, К.В. Жуков¹, Д.Н. Никитин¹, Н.А. Зарубин¹, И.М. Шпак¹, С.А. Каргашин¹,
О.В. Зубарева², М.Н. Таратутина², Е.Р. Столярова²

¹ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия

² Управление Роспотребнадзора по Волгоградской области, Волгоград, Россия

Аннотация. Статья посвящена актуальной проблеме – изучению эпидемических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19 в период четвертой волны подъема заболеваемости, начавшейся в январе 2022 г. на территории Волгоградской области. **Материалы и методы.** В работе использовали официальные статистические данные Управления Роспотребнадзора по Волгоградской области по заболеваемости COVID-19 и результаты секвенирования геномной РНК SARS-CoV-2. Основным методом исследования – эпидемиологический анализ. Проанализирован период от начала очередного роста заболеваемости, совпадающего с практически полным замещением геновариантом «омикрон» других вариантов SARS-CoV-2 (с 16.01.2022 г.), до снижения и стабилизации показателей заболеваемости на 30.03.2022 г. Сравнение показателей эпидпроцесса проводили с периодом до появления геноварианта «омикрон» (на 30.12.2021 г.). **Результаты и обсуждение.** С середины января 2022 г. на территории Волгоградской области наблюдался резкий подъем заболеваемости населения области COVID-19 до 2 222 случаев за сутки к середине февраля и последующее снижение показателей заболеваемости к концу марта. Установлено, что очередная волна коронавирусной инфекции связана как с ростом межличностных контактов в праздничные дни и последующим заносом инфекции в трудовые и учебные коллективы, так и со сменой геноварианта «дельта» на «омикрон». За 2,5 мес. четвертой волны заболели коронавирусом 76 714 человек, что составляет 36,6 % от общего числа зарегистрированных за все время наблюдения случаев. Причем значительно увеличилась доля заболевших в возрастной категории до 18 лет (на 13,1 %). За анализируемый период доля случаев с легким течением увеличилась на 18,3 % (до 88,6 %), а показатель случаев средней тяжести снизился на 10,1 % (до 10,5 %), тяжелое течение уменьшилось на 4,1 % (до 0,7 %), бессимптомное также снизилось на 4,06 % и составило 0,14 % от общего числа выявленных случаев COVID-19. Снизилась доля пневмоний в общей заболеваемости за 2,5 месяца на 16,8 % (до 1,6 %). В большинстве случаев лечение проходило в амбулаторных условиях. Количество больных, требующих госпитализации, уменьшилось до 18,5 %. Прослеживается тенденция снижения показателя летальности с 4,3 % до начала подъема заболеваемости до 3,2 % на 30 марта 2022 г. **Выводы.** В Волгоградской области в период с 14 января 2022 г. зарегистрирован очередной подъем заболеваемости COVID-19 с максимальными за все время наблюдения показателями в феврале. Ставший доминирующим геновариант «омикрон» обладает более высокой контагиозностью, активно распространяется в детских коллективах. Заболевание характеризуется более легким клиническим течением в виде ОРВИ, бронхитов, снижением доли летальных исходов.

Ключевые слова: эпидемическая ситуация, COVID-19, геновариант «омикрон», динамика заболеваемости, структура заболеваемости, Волгоградская область.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-160-168>

Epidemic manifestations of coronavirus infection caused by «omicron» genovariant in the Volgograd region

V.P. Smelyanskiy¹✉, K.V. Zhukov¹, D.N. Nikitin¹, N.A. Zarubin¹, I.M. Shpak¹, S.A. Kargashin¹,
O.V. Zubareva², M.N. Taratutina², E.R. Stolyarova²

¹ Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia

² Department of Rosпотребнадзор for the Volgograd region, Volgograd, Russia

Abstract. The article is devoted to an urgent problem – the study of the epidemic manifestations of the new coronavirus infection COVID-19 during the fourth wave of the rise in the incidence, which began in January 2022 in the Volgograd region. **Materials and methods:** We used the official statistical data of the Office of Rosпотребнадзор for the Volgograd Region on the incidence of COVID-19 and the results of SARS-CoV-2 genomic RNA sequencing. The main research method is epidemiological analysis. We analyzed the period from the beginning of the next increase in the incidence, coinciding with the almost complete replacement

© Смелянский В.П., Жуков К.В., Никитин Д.Н., Зарубин Н.А., Шпак И.М., Каргашин С.А.,
Зубарева О.В., Таратутина М.Н., Столярова Е.Р., 2023

© Smelyanskiy V.P., Zhukov K.V., Nikitin D.N., Zarubin N.A., Shpak I.M., Kargashin S.A.,
Zubareva O.V., Taratutina M.N., Stolyarova E.R., 2023

of other variants of SARS-CoV-2 by “omicron” (since January 16, 2022), until the decrease and stabilization of the incidence rates on March 30, 2022. Comparison of the epidemiological process indicators was carried out with the period before the appearance of the omicron genovariant (as of December 30, 2021). **Results and discussion:** Since mid-January 2022, there has been a sharp rise in the incidence of COVID-19 in the region up to 2,222 cases per day by mid-February and a subsequent decrease in incidence rates by the end of March. It has been established that the next wave of coronavirus infection is associated both with an increase in interpersonal contacts on holidays and the subsequent introduction of the infection into work and educational teams, and with the change of the SARS-CoV-2 genovariant to “omicron”. During 2.5 months of the fourth wave, 76,717 people fell ill with coronavirus, which is 36.6 % of the total number of cases registered over the entire observation period. Moreover, the proportion of cases in the age category up to 18 years has significantly increased (by 13.1 %). During the analyzed period, the proportion of cases with a mild course increased by 18.3 % (up to 88.6 %), and the percentage of cases of moderate severity decreased by 10.1% (up to 10.5 %), a severe course decreased by 4.1% (to 0.7 %), asymptomatic also decreased by 4.06 % and accounted for 0.14 % of the total number of detected cases of COVID-19. The share of pneumonia in the total morbidity for 2.5 months decreased by 16.8 % (to 1.6 %). In most cases, the treatment took place on an outpatient basis. The percentage of patients requiring hospitalization decreased to 18.5 %. There is a downward trend in the mortality rate from 4.3 % before the rise in incidence to 3.2 % as of March 30, 2022. **Conclusions:** In the Volgograd region, from January 14, 2022, another rise in the incidence of COVID-19 was registered with the maximum indicators for the entire observation period in February. The omicron genovariant, which has become dominant, has a higher contagiousness and is actively spreading in children’s groups. The disease is characterized by a milder clinical course in the form of acute respiratory viral infections, bronchitis, and a decrease in the proportion of deaths.

Keywords: epidemic situation, COVID-19, omicron genovariant, incidence dynamics, incidence structure, Volgograd region

ВВЕДЕНИЕ

Начавшаяся в 2019 г. в Китае эпидемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 к марту 2020 г. приобрела глобальные масштабы распространения. Пандемией охвачены практически все страны мира, а число инфицированных постоянно растет [1, 2, 3].

В Российской Федерации первые завозные случаи COVID-19 были зарегистрированы 31 января 2020 г. и, несмотря на предпринимаемые противоэпидемические меры, инфекция распространилась по территории всей страны [4]. На 30.03.2022 г. в Российской Федерации было выявлено более 17 млн случаев COVID-19, более 360 тыс. летальных исходов. Причем интенсивность эпидемического процесса значительно различается по регионам [5, 6].

В Волгоградской области первый случай заболевания COVID-19 был зарегистрирован 24.03.2020 г. В последующем эпидпроцесс характеризуется волнообразным течением с периодами подъема заболеваемости в апреле – июне 2020 г. (до 189 случаев за сутки 1 июня 2020 г.), сентябре 2020 г. – феврале 2021 г. с максимальным числом случаев 25 декабря 2020 г. (выявлено 279 больных) [7]. Очередная третья волна заболеваемости населения COVID-19 наблюдалась с июня 2021 г. с пиком заболеваемости 12 ноября 2021 г. (зарегистрировано 478 случаев за сутки) до середины января 2022 г. [8].

Анализ геномов возбудителя COVID-19 в клинических образцах методом секвенирования позволил установить смену преобладающих генетических вариантов SARS-CoV-2 в периоды подъемов заболеваемости населения области. Так, первая волна COVID-19 весной 2020 г. была связана с распространением исходного геноварианта WIV04/2019, впервые обнаруженного в г. Ухань, КНР, позднее стали выявляться генетические варианты «альфа» и «бета», а с лета 2021 г. преобладающим стал геновариант «дельта». Для каждого из перечисленных геновариантов характерны особенности эпидемических проявлений [9, 10].

Начиная с января 2022 г. на территории области активно распространился новый геновариант SARS-CoV-2 «омикрон». С появлением данного варианта связана новая волна подъема заболеваемости населения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ проявлений эпидемического процесса, вызванного геновариантом «омикрон» SARS-CoV-2, в Волгоградской области.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы официальные статистические данные Управления Роспотребнадзора по Волгоградской области по заболеваемости COVID-19. Основным методом исследования – эпидемиологический анализ. Секвенирование геномной РНК SARS-CoV-2 проведено на базе лаборатории биоинформационного анализа ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. При осуществлении молекулярного мониторинга за возбудителем новой коронавирусной инфекции тотальную РНК исследуемых образцов клинического материала выделяли при помощи набора Amplisens РИБО-преп (Россия), согласно инструкции производителя. Секвенирование геномной РНК SARS-CoV-2 осуществляли на платформах для высокопроизводительного секвенирования MGI DNBSEQ G-50 (КНР) и Oxford Nanopore MinION (Великобритания), с использованием наборов для таргетной подготовки библиотек секвенирования SARS-CoV-2 ATOplex RNA Library Prep Set и *Midnight*.

Анализ особенностей эпидпроявлений COVID-19 проведен за период от начала очередного роста заболеваемости, совпадающего с практически полным замещением «омикроном» других вариантов SARS-CoV-2 (с 16.01.2022 г.), до снижения и стабилизации показателей заболеваемости на 30.03.2022 г. Сравнение показателей эпидпроцесса проводили с периодом до появления геноварианта «омикрон» (на 30.12.2021 г.).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Очередной подъем заболеваемости в Волгоградской области практически совпадает с таковым в целом по Российской Федерации. Рост числа случаев

заболеваний COVID-19 в РФ начался после минимальных 15 830 случаев 10 января 2022 г. (показатель 10,88 на 100 тыс. населения) и достиг максимальных 203 949 случаев 11 февраля (140,2 на 100 тыс.) (рис 1).

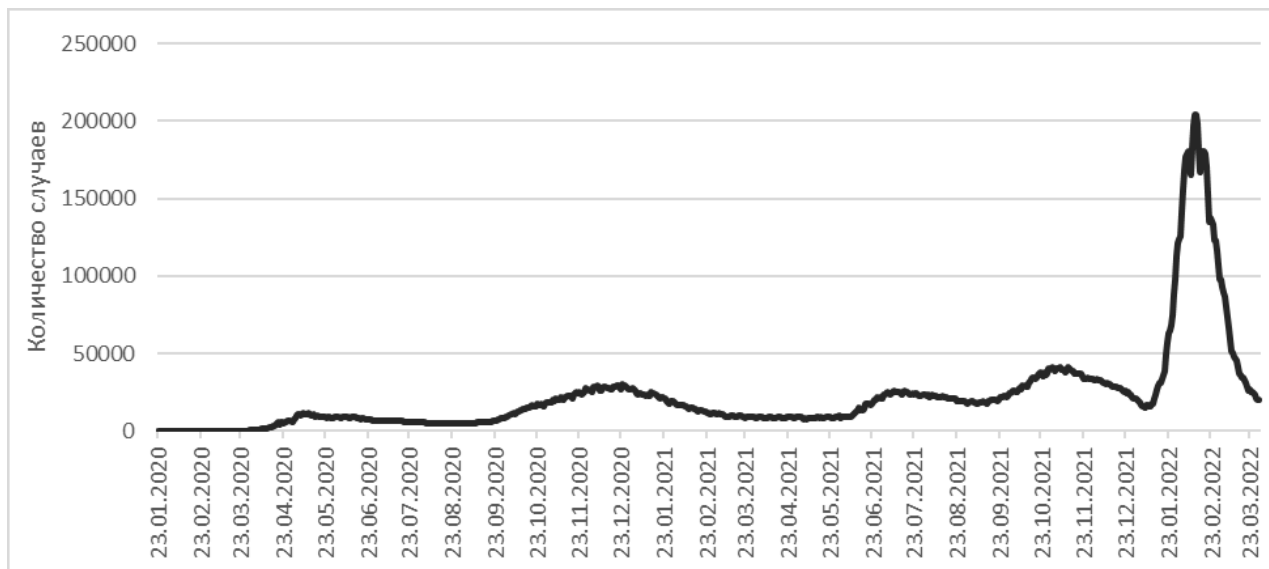


Рис. 1. Динамика новых случаев заражения коронавирусом в Российской Федерации (с 23.01.2020 г. по 30.03.2022 г.)

В четвертую волну отмечен самый значительный подъем заболеваемости COVID-19 населения Волгоградской области за все время наблюдения за эпидситуацией (рис 2).

В абсолютных значениях за период с 13 января 2022 г., когда было зарегистрировано 172 случая (7,03 на 100 тыс. населения), заболеваемость выросла до 2 222 (90,8 на 100 тыс.) к 14 февраля. Показатели прироста заболеваемости достигли максимальных значений за 7 дней, последние сутки

и за последние 14 дней: 1,11; 1,37 и 1,09 соответственно. Затем последовало резкое снижение числа больных до 1 568 в день на 18.02.2022 г. и более плавное снижение заболеваемости до 273 случаев к 30.03.2022 г. (рис. 3).

За 2,5 месяца четвертой волны (с 16.01.2022 г. по 30.03.2022 г.) выявлено 76 714 больных новой коронавирусной инфекцией, что составляет 36,6 % от общего числа зарегистрированных за все время наблюдения случаев.

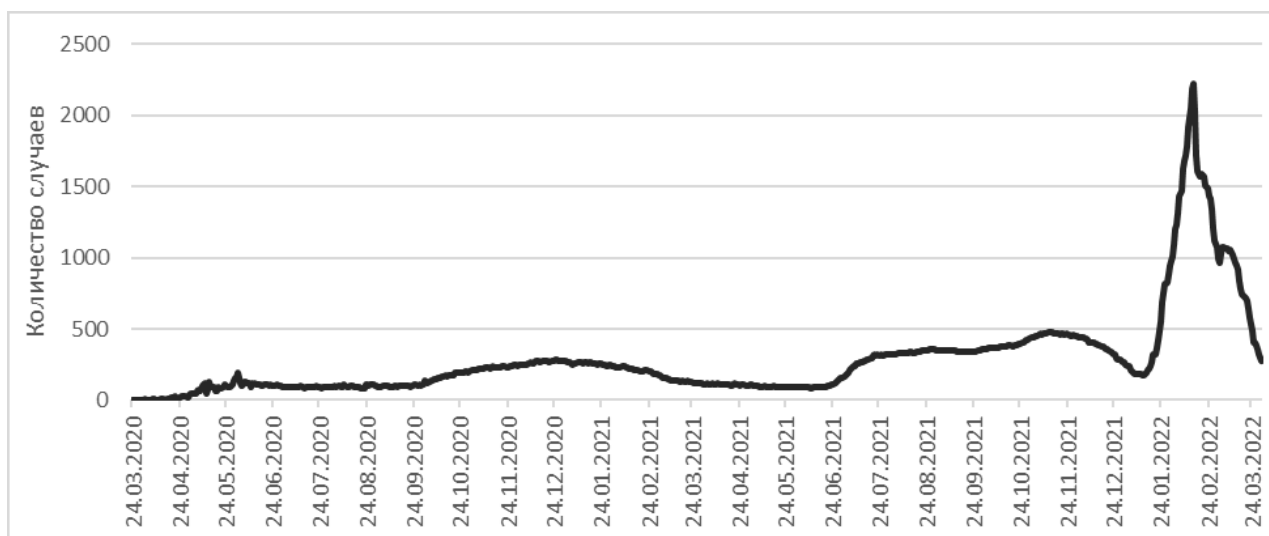


Рис. 2. Динамика случаев заражения коронавирусом в Волгоградской области (с 24.03.2020 г. по 30.03.2022 г.)

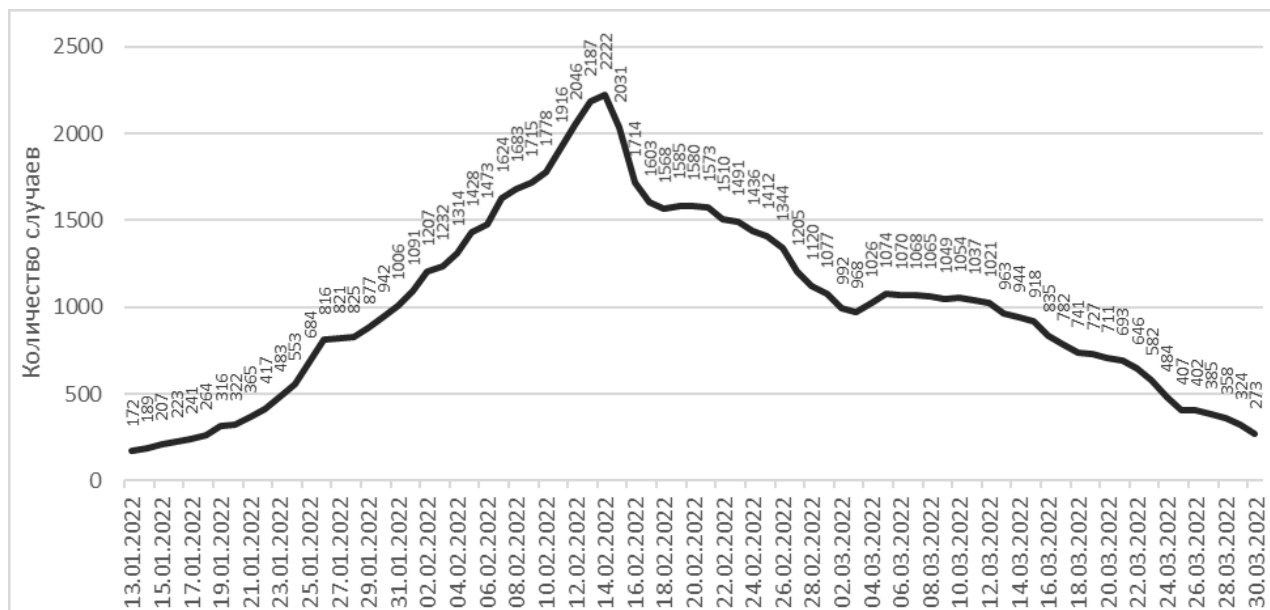


Рис. 3. Динамика новых случаев заражения коронавирусом в Волгоградской области в четвертую волну пандемии COVID-19 (за период с 13.01.2022 г. по 30.03.2022 г.)

Причинами роста заболеваемости в данный период, так же как и в 2021 г., являются плотные контакты населения области в период новогодних праздников (активное пользование общественным транспортом, посещение торговых центров, учреждений сферы досуга и развлечений, объектов культуры, празднования в коллективах) и несоблюдение правил профилактики инфицирования коронавирусом.

В то же время, по данным молекулярного мониторинга, начиная с января 2022 г. регистрируется появление и активное распространение на территории области нового генотипа коронавируса «омикрон». Данный генотип обладает более высокой (по сравнению с предыдущими) контагиозностью. Начиная с 3-й недели 2022 г., «омикрон» становится преобладающим и, вероятно, с этим связан резкий рост заболеваемости населения области коронавирусом (рис. 4).

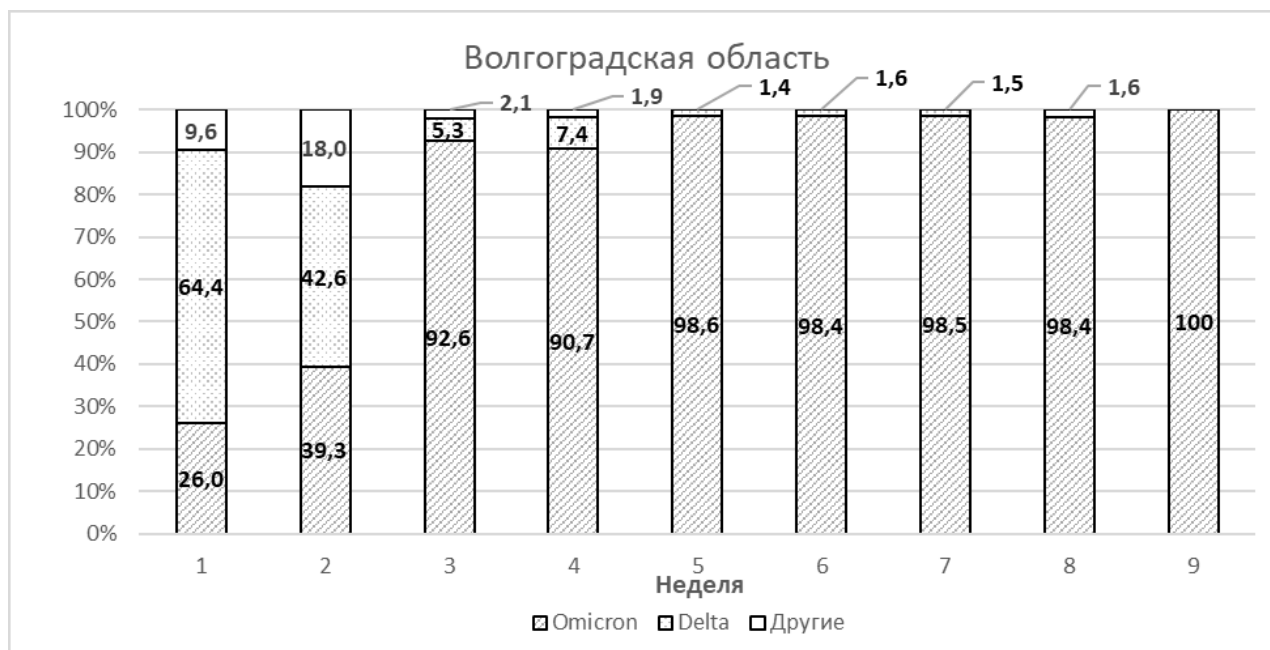


Рис. 4. Распространение различных генотипов SARS-CoV-2 на территории Волгоградской области в январе – марте 2022 г.

При этом достаточно существенно изменилась структура заболеваемости по возрастным категориям (табл. 1). До появления геноварианта «омикрон» на 30.12.2021 г. среди детей было зарегистрировано 16 533 случая, что составило 12,8 % от общего

числа больных COVID-19. За период с 16.01.2022 г. по 30.03.2022 г. заболели 19 877 детей до 18 лет (25,9 % от общего числа больных). Таким образом, доля больных детей в общей структуре заболеваемости увеличилась на 13,1 %.

Таблица 1

Распределение случаев заболеваний COVID-19 в Волгоградской области среди разных возрастных категорий в периоды с 24.03.2020 г. по 30.12.2021 г. и с 16.01.2022 по 30.03.2022.

Возрастная категория	За период с 24.03.2020 г. по 30.12.2021 г.		За период с 16.01.2022 г. по 30.03.2022 г.		Рост/снижение % от общей заболеваемости
	абс.	%	абс.	%	
Дети	16533	12,8	19877	25,9	Рост на 13,1
До 1 года	929	0,7	1254	1,7	Рост на 1,0
1–6 лет	4785	3,7	4769	6,2	Рост на 2,5
7–14 лет	7263	5,6	9920	12,9	Рост на 7,3
15–17 лет	3556	2,8	3934	5,1	Рост на 2,3
Взрослые	112658	87,2	56837	74,1	Снижение на 13,1
18–29 лет	12159	9,4	6657	8,7	Снижение на 0,7
30–49 лет	39559	30,6	21121	27,5	Снижение на 3,1
50–64 лет	33527	25,9	15352	20,0	Снижение на 5,9
65 лет и старше	27413	21,3	13707	17,9	Снижение на 3,4
Всего	129191	100	76714	100	–

Рост заболеваемости за анализируемый период отмечен во всех возрастных группах детей, особенно значительный (на 7,3 %) в категории 7–14 лет (за 2,5 месяца четвертой волны выявлено 9 920 инфицированных данного возраста). Преимущественно легкое течение COVID-19, вызванного вариантом «омикроном» у детей, позволяет предположить, что число переболевших, с учетом незарегистрированных бессимптомных форм значительно больше официально подтвержденных данных.

Рост доли больных детей среди всех заболевших закономерен, так как это категория населения, не подлежащая вакцинации и поэтому наиболее уязвимая для нового быстро распространяющегося геноварианта «омикрон».

В период с 14.01.2022 г. по 13.02.2022 г. в образовательных организациях области регистрировался рост числа очагов COVID-19 и показателя очаговости. За это время выявлено 4 079 новых очагов с 10319 больными (показатель очаговости составил 2,5). В результате проведенных санитарно-противоэпидемических мероприятий по своевременному выявлению инфицированных, их изоляции, переводу учащихся на дистанционное обучение, на 7-й неделе 2022 г. наметилась тенденция к снижению выявляемых новых очагов и числа больных. К 11-й неделе

в образовательных учреждениях области было выявлено всего 13 очагов и 117 больных COVID-19.

В то же время отмечена тенденция снижения доли взрослого населения среди всех заболевших COVID-19. Значительно снизилась доля больных в возрастной категории 50–64 лет (на 5,9 %), что может быть связано с наиболее полным охватом вакцинацией данной возрастной группы.

Анализ распределения больных по тяжести течения заболевания до появления геноварианта «омикрон» показал, что большинство случаев протекало в легкой (70,3 %) и среднетяжелой (20,6 %) форме. Случаи с тяжелым течением составляли 4,8 %, а бессимптомное течение – 4,2 % от общего числа заболеваний (табл. 2).

В течение двух с половиной месяцев четвертой волны доля случаев с легким течением увеличилась на 18,3 % (до 88,6 %), а показатель случаев средней тяжести снизился на 10,1 % (до 10,5 %), тяжелое течение уменьшилось на 4,1 % (до 0,7 %), бессимптомное также снизилось на 4,06 % и составило 0,14 % от общего числа выявленных случаев COVID-19.

Клинически COVID-19 проявляется в виде ОРВИ, бронхитов, в наиболее тяжелых случаях – пневмониями. Среди всех заболевших на 30.12.2021 г. у 105 470 человек (81,6 %) был поставлен диагноз ОРВИ, бронхит, в 23 721 случае (18,4 %) – пневмонии.

Таблица 2

Распределение случаев заболеваний COVID-19 в Волгоградской области по тяжести течения в периоды с 24.03.2020 г. по 30.12.2021 г. и с 16.01.2022 г. по 30.03.2022 г.

Тяжесть течения заболевания	За период с 24.03.2020 г. по 30.12.2021 г.		За период с 16.01.2022 г. по 30.03.2022 г.		Рост/снижение % от общей заболеваемости
	абс.	%	абс.	%	
Бессимптомное течение	5 390	4,2	105	0,14	Снижение на 4,06
Легкое течение	90 882	70,3	67997	88,6	Рост на 18,3
Средней тяжести	26 671	20,6	8053	10,5	Снижение на 10,1
Тяжелое течение	6 248	4,8	559	0,7	Снижение на 4,1
Всего	129 191	100	76714	100	–

За 2,5 месяца число заболеваний COVID-19, протекающих с ОРВИ, бронхитом составило 75 473 случая. Доля таких больных составила 98,4 % от всех выявленных, что на 16,8 % больше аналогичного показателя на 30.12.2021 г. Число больных с пневмониями составило 1 241 случай, а доля пневмоний в общей заболеваемости снизилась на 16,8 % (до 1,6 %). Данная информация подтверждает факт поражения геновариантом «омикрон» в основном эпителии верхних дыхательных путей и редко вызывает пневмонии.

За анализируемый период значительно снизился процент больных, требующих госпитализации. В большинстве случаев лечение проходило в амбулаторных условиях. На 30.12.2021 г. доля госпитализированных от числа выявленных случаев составляла 58,8 %, за 2,5 месяца (с 16.01.2022 г. по 30.03.2022 г.) данный показатель уменьшился до 18,5 %. Несмотря на значительный рост заболеваемости в течение месяца (с 14.01.2022 г. по 14.02.2022 г.) свободный коечный фонд для госпитализации больных COVID-19 не снизился и составил на 14.02.2022 г. 36,57 % по сравнению с 33,54 % 14.01.2022 г.

Число летальных исходов от COVID-19 по Волгоградской области на 30.12.2021 г. составляло 5 510. Областной показатель летальности (4,27 %) превышал среднероссийский (2,94 %). Среди причин смерти в подавляющем большинстве случаев указано на наличие в анамнезе тяжелых хронических заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, эндокринной патологии, перенесенных инсультов. Начиная с 3-й недели 2022 г. прослеживается тенденция снижения показателя летальности до 3,2 % на 12-й неделе, что подтверждает факт более легкого течения и благоприятного исхода COVID-19, вызванного геновариантом «омикрон».

В связи с ростом заболеваемости населения COVID-19 в середине января 2022 г. по предложениям главного государственного санитарного врача по Волгоградской области губернатором был издан ряд постановлений по реализации мер по предупрежде-

нию возникновения и распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19. Были продлены зимние каникулы в учебных заведениях, рекомендован перевод сотрудников возраста старше 60 лет и лиц с хроническими заболеваниями на работу в удаленном режиме, усилен противоэпидемический режим во всех организациях и учреждениях (организация «входного фильтра», немедленное отстранение от работы лиц с признаками острой респираторной инфекции, использование антисептиков для рук, рециркуляторов для обеззараживания воздуха и поверхностей в помещениях, соблюдение режима проветривания и др.), продолжено обязательное использование СИЗ органов дыхания и др.

Сохранялось действие комплекса ограничительных мероприятий, введенных ранее, в числе которых отказ от проведения массовых мероприятий с очным присутствием граждан, за исключением мероприятий, проводимых по согласованию с оперативным штабом по реализации мер по предупреждению возникновения и распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Волгоградской области или по согласованию с оперативным штабом, образованным в муниципальном образовании, на территории которого планируется проведение массового мероприятия, запрет на проведение массовых мероприятий в ночных клубах, на дискотеках и в иных аналогичных объектах, а также посещение гражданами таких объектов.

Управлением Роспотребнадзора по Волгоградской области совместно со структурными подразделениями Администрации Волгоградской области, органами МВД, органами местного самоуправления согласно утвержденному графику проводились рейдовые проверки по выявлению и пресечению нарушений ограничительных мероприятий, установленных в регионе и требований законодательства РФ в части профилактики COVID-19.

Значительное внимание в этот период уделено специфической профилактике COVID-19. Охват взрослого населения прививками против новой

коронавирусной инфекции на 30.03.2022 возрос до 74,5 %, прошли 2 этапа вакцинации – 1 492 942 человека (на 12.01.2022 г. было вакцинировано 66,2 % взрослых, прошли 2 этапа вакцинации – 1 325 210 человек). Важно отметить рост иммунной прослойки среди населения области за счет переболевших в последние 2,5 месяца, в том числе детей до 18 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ эпидпроявлений COVID-19 в Волгоградской области, вызванных геновариантом «омикрон» SARS-CoV-2, показал следующие особенности:

1. Новый вариант обладает более высокой контагиозностью по сравнению со всеми предыдущими геновариантами и вызвал самый быстрый подъем заболеваемости или четвертую волну COVID-19 среди населения области. В течение месяца с 13 января 2022 г. по 14 февраля 2022 г. число ежедневно выявляемых больных выросло в 12,9 раз – с 172 до 2 222 (90,8 на 100 тыс. населения). Это самый высокий показатель за все время наблюдения за эпидситуацией в области.

2. Важно отметить рост доли детей до 18 лет в общем числе заболевших в этот период и снижение процента взрослых во всех возрастных категориях.

3. По тяжести течения заболевания COVID-19, вызванного геновариантом «омикрон», среди больных значительно увеличилась доля случаев, протекающих в легкой форме, и снизилось число больных тяжелой и среднетяжелой формами.

4. Большинство случаев протекало с поражением верхних дыхательных путей, с диагнозом ОРВИ, бронхит. Доля больных с пневмониями значительно снизилась.

5. В связи с более легким клиническим течением COVID-19, вызванного вариантом «омикрон», лечение большинства больных проходило в амбулаторных условиях. Значительно снизился процент госпитализированных больных.

6. Также отмечено снижение показателя летальности и числа ежедневно регистрируемых летальных случаев в абсолютных значениях.

7. Резкое снижение заболеваемости COVID-19 со второй половины февраля 2022 г., вероятно, связано с активным формированием иммунной прослойки, в том числе среди детей до 18 лет, осуществлением адекватных ситуаций противоэпидемических мероприятий и возросшими темпами вакцинации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Murray C.J.L. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near. *Lancet*. 2022 ;399(10323):417–419.
2. Koelle K., Martin M.A., Antia R. et al. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science*. 2022;375(6585):1116–1121.

3. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В. и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020;19(2):4–12. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12.

4. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;1:6–13. doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.

5. Балахонов С.В., Чеснокова М.В., Пережогин А.Н. и др. Эпидемиологическая ситуация по COVID-19 в Иркутской области и прогноз ее распространения. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;4:34–40. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-34-40.

6. Паньков А.С., Корнеев А.Г., Носырева С.Ю. Особенности распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Оренбургской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021;20(3):19–29. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-19-29.

7. Удовиченко С.К., Жуков К.В., Никитин Д.Н. и др. Эпидемические проявления COVID-19 на территории Волгоградской области: промежуточные итоги. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;4(76):30–36. doi: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-30-36.

8. Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Жуков К.В. и др. Эпидемические проявления COVID-19 в Волгоградской области в период 2020–2021 гг. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;4(80):30–37. doi: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-30-37.

9. Шпак И.М., Смелянский В.П., Антонов А.С. и др. Молекулярно-генетический мониторинг изолятов возбудителя COVID-19 на территории Волгоградской области. *Сборник материалов II Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (9–10 декабря 2021 г., Санкт-Петербург)*. Под ред. А.Ю. Поповой, В.В. Кутырева. Саратов: Амирит, 2021:162–164.

10. Hirabara S.M., Serdan T.D.A., Gorjao R. et al. SARS-CoV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;11:781429.

REFERENCES

1. Murray C.J.L. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near. *Lancet*. 2022 ;399(10323):417–419.
2. Koelle K., Martin M.A., Antia R. et al. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science*. 2022;375(6585):1116–1121.
3. Briko N.I., Kagramanyan I.N., Nikiforov V.V. et al. Pandemic COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika=Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):4–12. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12.
4. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu. et al. Epidemiological Features of New Coronavirus Infection

(COVID-19). Communication 1: Modes of Implementation of Preventive and Anti-Epidemic Measures. *Problemy osobo opasnyh infekcij = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;1:6–13. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.

5. Balakhonov S.V., Chesnokova M.V., Perezhogin A.N. et al. Epidemiological Situation on COVID-19 in Irkutsk Region and Forecast for its Spread. *Problemy osobo opasnyh infekcij = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;4:34–40. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-34-40.

6. Pankov A.S., Korneev A.G., Nosyreva S.Yu. Specific Features of the Spread of New Coronavirus Infection (COVID 19) in Orenburg Region. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3):19–29. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-19-29.

7. Udovichenko S.K., Zhukov K.V., Nikitin D.N. et al. Epidemic manifestations of covid-19 in Volgograd region: interim results. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;76(4):30–36. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-30-36.

8. Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Zhukov K.V. et al. Epidemic manifestations of covid-19 in the Volgograd region during the 2020–2021 period. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;80(4):30–37. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-30-37.

9. Shpak I.M., Smelyansky V.P., Antonov A.S. et al. Molecular-genetic monitoring of the COVID-19 agent isolates in the territory of the Volgograd region. *Sbornik materialov II Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii po voprosam protivodejstviya novoj koronavirusnoj infekcii i drugim infekcionnym zabolovanijam = Compendium of the II international scientific and practical conference on counteraction of new coronavirus infection and other infectious diseases*. December 9–10, 2021, Saint-Petersburg. A.Yu. Popova, V.V. Kutyrev (eds.). Saratov; Amirit, 2021:162–164. (In Russ.)

10. Hirabara S.M., Serdan T.D.A., Gorjao R. et al. SARS-COV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;11:781429.

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

Информация об авторах

Владимир Петрович Смелянский – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории санитарной охраны территории и противоэпидемического обеспечения, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия; ✉ vari2@sprint-v.com.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2403-4208>

Кирилл Вадимович Жуков – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8000-3257>

Дмитрий Николаевич Никитин – научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и энтомологического мониторинга, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>

Николай Андреевич Зарубин – младший научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7689-3421>

Иван Михайлович Шпак – старший научный сотрудник лаборатории биоинформационного анализа, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия; почта, <https://orcid.org/0000-0001-6446-0274>

Станислав Александрович Каргашин – младший научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2498-9947>

Ольга Владимировна Зубарева – руководитель, Управление Роспотребнадзора по Волгоградской области, Волгоград, Россия; sanohrana@34.rosпотребнадzor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6863-0701>

Мария Николаевна Таратутина – начальник отдела надзора на транспорте и санитарной охраны территории, Управление Роспотребнадзора по Волгоградской области, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5919-487X>

Екатерина Романовна Столярова – ведущий специалист-эксперт отдела надзора на транспорте и санитарной охраны территории, Управление Роспотребнадзора по Волгоградской области, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8006-7226>

Статья поступила в редакцию 29.03.2023; одобрена после рецензирования 14.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vladimir P. Smelyanskiy – candidate of medical Sciences, associate Professor, senior researcher of the laboratory of sanitary protection of the territory and epidemiological welfare, Volgograd research anti-plague Institute, Volgograd, Russia; ✉ vari2@sprint-v.com.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2403-4208>

Kirill V. Zhukov – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Volgograd Research Anti-Plague Institute, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8000-3257>

Dmitry N. Nikitin – Researcher at the Laboratory of Epidemiological Analysis and Entomological Monitoring, Volgograd Research Anti-Plague Institute, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>

Nikolay A. Zarubin – Junior Researcher, Volgograd Research Anti-Plague Institute, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7689-3421>

Ivan M. Shpak – Senior Researcher at the Laboratory of Bioinformatic Analysis, Volgograd Research Anti-Plague Institute, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6446-0274>

Stanislav A. Kargashin – Junior Researcher, Volgograd Research Anti-Plague Institute, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2498-9947>

Olga V. Zubareva – Head, Department of Rospotrebnadzor for the Volgograd Region, Volgograd, Russia; sanoхрана@34.rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6863-0701>

Maria N. Taratutina – Head of the Department of Transport Supervision and Sanitary Protection of the Territory, Department of Rospotrebnadzor for the Volgograd Region, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5919-487X>

Ekaterina R. Stolyarova – leading specialist-expert of the Department of Transport Supervision and Sanitary Protection of the Territory, Department of Rospotrebnadzor for the Volgograd Region, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8006-7226>

The article was submitted 29.03.2023; approved after reviewing 14.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Научная статья

УДК 616.31:681.3

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-169-172>

Опыт применения авторского лечебно-диагностического аппарата в клинике

Ольга Сергеевна Чепуряева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. При проведении обследования пациентов в клинической стоматологической практике, особенно в случаях тотальной реконструкции окклюзии, важнейшей является диагностика состояния жевательных мышц человека, в частности определение их биоэлектрической активности и силы сокращения. От точности диагностики зависит правильность постановки диагноза и последующего лечения. Проведя анализ диагностических устройств, применяемых для изучения состояния жевательных мышц человека, мы выяснили, что в настоящее время нет тех, которые могут обеспечить проведение комплексных диагностических процедур. Поэтому мы разработали авторский прибор, который может быть использован для проведения гнатодинамометрии и электромиографии жевательных мышц человека, а также тренировки с БОС-терапией. В данной работе проведено масштабное исследование диагностических устройств и обследование 100 относительно здоровых добровольца в возрасте 18–35 лет. Определение эффективности диагностических аппаратов проводили клиническим и статистическим путем. По результатам исследования были получены следующие данные: наибольшее количество баллов набрал разработанный нами «Аппарат ЭМГ-БОС и ГДМ-БОС, ЭМГ и ГДМ» – 85,83 балла. Адаптивный электромиограф «Синапсис» набрал меньше – 82,24 балла, а электронный гнатодинамометр «Визир-Э1000» (Россия) – только 79,47 балла.

Ключевые слова: электромиография, гнатодинамометрия, жевательная эффективность, сила сокращения жевательных мышц

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-169-172>

The experience of using the author's therapeutic and diagnostic apparatus in the clinic

Olga S. Chepuryaeva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. When examining patients in clinical dental practice, especially in cases of total occlusion reconstruction, the most important thing is to diagnose the condition of human masticatory muscles, in particular, to determine their bioelectric activity and contraction strength. The accuracy of the diagnosis depends on the correctness of the diagnosis and subsequent treatment. After analyzing the diagnostic devices used to study the condition of human masticatory muscles, we found out that today there are no those that can provide comprehensive diagnostic procedures. Therefore, we have developed an author's device that can be used for gnathodynamometry and electromyography of human masticatory muscles, as well as training with BOS therapy. In this work, a large-scale study of diagnostic devices was conducted, followed by a survey of 100 relatively healthy volunteers aged 18–35 years. The effectiveness of diagnostic devices was determined clinically and statistically. According to the results of the study, the following data were obtained: the highest number of points was scored by the "EMG-BOS AND GDM-BOS, EMG AND GDM APPARATUS" developed by us – 85.83 points. The adaptive electromyograph "Synapsis" scored less – 82.24 points, and the electronic gnathodynamometer "Vizir-E1000" (Russia) – only 79.47 points.

Keywords: electromyography, gnathodynamometry, masticatory efficiency, force of masticatory muscle contraction

При проведении обследования пациентов в клинической стоматологической практике, особенно в случаях тотальной реконструкции окклюзии, важнейшей является диагностика состояния жевательных мышц человека, в частности определение их биоэлектрической активности и силы сокращения. От точности диа-

гностики зависит правильность постановки диагноза и последующего лечения. Проведя анализ имеющихся в клинической практике диагностических устройств, применяемых для изучения состояния жевательных мышц человека, мы пришли к выводу, что в настоящее время среди них нет тех, которые могут обеспечить

© Чепуряева О.С., 2023

© Chepuryaeva O.S., 2023

проведение комплексных диагностических процедур [1, 2]. Поэтому мы разработали авторский прибор, который может быть использован для проведения гнатодинамометрии и электромиографии жевательных мышц человека, а также тренировки с БОС-терапией – «Аппарат для проведения тренировки с электромиографической и гнатодинамометрической биологической обратной связью, определения силы сокращения жевательных мышц и биопотенциалов мышц» (далее – «Аппарат ЭМГ-БОС и ГДМ-БОС, ЭМГ и ГДМ») (Чепуряева О.С. Приоритет на полезную модель № 2023101663 от 25.01.2023 г.).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить эффективность применения в клинической стоматологической практике «Аппарата ЭМГ-БОС и ГДМ-БОС, ЭМГ и ГДМ».

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения эффективности использования в клинической практике «Аппарата ЭМГ-БОС и ГДМ-БОС, ЭМГ и ГДМ» нами был разработан опросник, состоящий из 50 вопросов, разбитых на 5 групп: 1) удобство работы с программно-аппаратным комплексом, 2) полнота диагностических процедур, 3) комфорт для пациента, 4) затраты и потенциальная стоимость диагностики, 5) диагностическая точность и достоверность результатов. Были привлечены 10 специалистов из числа профессорско-преподавательского состава кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии и 10 специалистов из числа профессорско-преподавательского состава кафедры нормальной физиологии, которые являются экспертами в данной области. Далее ими был проведен экспертный анализ всех вопросов разработанного нами опросника.

Затем мы провели сравнительный анализ эффективности использования «Аппарата ЭМГ-БОС и ГДМ-БОС, ЭМГ и ГДМ» (Чепуряева О.С. Приоритет на полезную модель № 2023101663 от 25.01.2023 г.), адаптивного электромиографа «Синапсис» (Россия) и гнатодинамометра «Визир-Э1000» (Россия), а также анализ полученных результатов. Для подтверждения диагностических возможностей «Аппарата ЭМГ-БОС и ГДМ-БОС, ЭМГ и ГДМ» были обследованы здоровые добровольцы в количестве 100 человек, 50 мужчин и 50 женщин в возрасте 18–35 лет (молодой возраст по ВОЗ, 2022) [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения эффективности работы в реальных условиях клинической практики «Аппарата ЭМГ-БОС и ГДМ-БОС, ЭМГ и ГДМ» нами были определены следующие критерии оценки: информативность, точность диагностики, удобство использования, эффектив-

ность работы, портативность, возможность работы автономно, стоимость, понятный интерфейс, надежность, возможность легкого ремонта. Для подтверждения дифференцирующей способности опросника специалисты-эксперты проводили экспертную оценку каждого из отобранных утверждений с присвоением им весового коэффициента в диапазоне от 0 до 5 [4]. Сбор мнений специалистов проводился путем анкетного опроса. Оценка степени значимости параметров эксперты производили путем присвоения им рангового номера. Фактору, которому эксперт дал наивысшую оценку, присваивается ранг 1. Далее суммировались полученные оценки и заносились в таблицу. Затем производили расчет степени коэффициент корреляции Кенделла для определения согласованности экспертов [5].

Далее проводили сбор мнений специалистов путем анкетного опроса. Оценка степени значимости параметров эксперты производили путем присвоения им рангового номера. Фактору, которому эксперт давал наивысшую оценку, присваивали ранг 1. Далее суммировали полученные оценки и заносили в таблицу. Затем производили расчет степени конкордации для определения согласованности экспертов [4, 5, 6].

Если эксперт признал несколько факторов равнозначными, то им присваивался одинаковый ранговый номер. На основе данных анкетного опроса была составлена сводная матрица рангов, далее проводилось реформирование связанных рангов. Для оценки средней степени согласованности мнений всех экспертов мы воспользовались коэффициентом конкордации Пирсона, который равен 0,84. Такие значения коэффициента конкордации говорят о высокой степени согласованности экспертов. Следовательно, разработанный нами опросник можно использовать для дальнейшей работы. После проведения расчетов по каждому из критериев оценки были определены наиболее весомые.

Вес критериев оценки

Критерий оценки	Вес λ
Информативность	0,24
Точность диагностики	0,23
Удобство использования	0,02
Эффективность работы	0,17
Портативность	0,06
Возможность работы автономно	0,03
Стоимость	0,16
Понятный интерфейс	0
Надежность	0,09
Возможность легкого ремонта	0
Сумма	1

Далее эксперты проводили оценку аппаратов, сумма баллов умножалась на вес соответствующего критерия. В ходе экспертного анализа аппаратов были получены следующие данные: наибольшее количество баллов набрал «АППАРАТА ЭМГ-БОС и ГДМ-БОС, ЭМГ и ГДМ» – 85,83 балла. Адаптивный электромиограф «Синапсис» набрал меньше – 82,24 балла, а электронный гнатодинамометр «Визир-Э1000» (Россия) – 79,47 балла.

Нами использовались стандартные формулы для расчета коэффициента конкордации Пирсона, коэффициента корреляции Кендалла и степени согласованности экспертов на промежуточных этапах исследования. Для подтверждения доказательности полученных результатов мы провели расчет с учетом ошибки репрезентативности, которая составила 84,1. Ошибка выборки составила 12,24 при уровне значимости 99 %. Достаточный размер выборки – 60 человек, а в исследовании приняли участие 100 человек. Таким образом, полученные данные достоверны, выборка репрезентативна.

Затем проводили клинические исследования с участием здоровых добровольцев, каждый обследуемый подписывал согласие на участие в исследовании, согласие на обработку персональных данных и добровольное информированное согласие.

При обследовании пациентов были получены сопоставимые результаты гнатодинамометрии и электромиографии. У мужчин средние значения гнатодинамометрии справа составили (660 ± 10) Н, слева – (530 ± 7) Н. У женщин средние значения гнатодинамометрии справа составили (630 ± 8) Н, слева – (510 ± 7) Н. У мужчин средние значения электромиографии справа составили: частота (182 ± 2) с, амплитуда (1226 ± 5) мкВ, площадь (105 ± 3) мВ \times с, слева (177 ± 5) с, амплитуда (1075 ± 2) мкВ, площадь (98 ± 4) мВ \times с. У женщин средние значения гнатодинамометрии справа составили (172 ± 3) с, амплитуда (1203 ± 2) мкВ, площадь (99 ± 4) мВ \times с, слева (162 ± 2) с, амплитуда (1026 ± 3) мкВ, площадь (95 ± 5) мВ \times с. Среднеквадратичное отклонение было в пределах 0,2. Что говорит о высокой достоверности результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе нашего исследования доказано, что применение в клинической практике авторского «Аппарата ЭМГ-БОС и ГДМ-БОС, ЭМГ и ГДМ» может быть эффективней, чем адаптивного электромиографа «Синапсис» и гнатодинамометра «Визир-Э», так как он объединяет в себе несколько приборов для лучшей диагностики функционального состояния жевательных мышц человека. Это может оптимизировать работу клиники. При проведении диагностики приборы показали сопоставимые результаты гнатодинамометрии и электромиографии.

Разница в оценках экспертов небольшая. Однако полученные результаты доказывают преимущество применения «Аппарата ЭМГ-БОС и ГДМ-БОС, ЭМГ и ГДМ» по некоторым критериям: универсальность, надежность, эффективность работы, возможность использования без дополнительных затрат. При использовании «Аппарата ЭМГ-БОС и ГДМ-БОС, ЭМГ и ГДМ» в клинической практике можно сократить временные и финансовые затраты на диагностические процедуры. Исходя из полученных результатов, мы можем рекомендовать авторский аппарат для использования в клинической практике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гуськова А. А., Карпенко Ю. А., Архарова О.Н. и др. Возможности электромиографии в диагностике нарушений зубочелюстной системы. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2019;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-elektromiografii-v-diagnostike-narusheniy-zubochelyustnoy-sistemy> (дата обращения: 20.04.2023).
2. Худорошков Ю.Г., Карагозян Я.С. Оценка функционального состояния жевательных мышц у пациентов с постоянным прикусом в норме и с нарушениями окклюзии. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25013> (дата обращения: 15.11.2022).
3. Шемонаев В.И., Машков А.В., Малолеткова А.А. и др. Оценка функционального состояния жевательного звена зубочелюстной системы по данным гнатодинамометрии и электромиографии у лиц 18–35 лет с полными зубными рядами при ортогнатическом прикусе. *Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11: Естественные науки*. 2014;4(10):17–23.
4. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Выбор метода для статистического анализа медицинских данных и способа графического представления результатов. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019;4(68). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-metoda-dlya-statisticheskogo-analiza-meditsinskih-dannyh-i-sposoba-graficheskogo-predstavleniya-rezultatov> (дата обращения: 20.04.2023).
5. Новиков Д.А., Новочадов В.В. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи). Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2005. 84 с.
6. Марапов Д. Коэффициент корреляции Пирсона. URL: <http://biofeedback.com.ua/index.php/programmno-apparatnyj-kompleks-boslab-miografiya/> (дата обращения: 02.10.2019).

REFERENCES

1. Guskova A.A., Karpenko Yu.A., Arkharova O.N. et al. Possibilities of electromyography in the diagnosis of disorders of the dental system. *Nauka molodykh – Eruditio Juvenium*. 2019;4. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-elektromiografii-v-diagnostike-narusheniy-zubochelyustnoy-sistemy> (accessed: 20.04.2023).
2. Khudoroshkov Yu.G., Karagozyan Ya.S. Assessment of the functional state of the masticatory muscles in patients

with a permanent bite in normal and with occlusion disorders. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2016;4. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25013> (accessed: 15.11.2022).

3. Shemonaev V.I., Mashkov A.V., Maloletkova A.A. and others. Evaluation of the functional state of the masticatory link of the dentition system according to gnathodynamometry and electromyography in persons 18–35 years old with complete dentition with orthognathic bite. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 11: Estestvennye nauki = Bulletin of the Volgograd State University. Series 11: Natural Sciences*. 2014;4(10):17–23. (In Russ.).

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторе

О.С. Чепуряева – методист и аспирант кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; chepurjaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1642-410X>

Статья поступила в редакцию 01.06.2023; одобрена после рецензирования 03.08.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Information about the author

Olga S. Chepuryaeva – a methodologist and postgraduate student of the Department of Orthopedic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; chepurjaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1642-410X>

The article was submitted 01.06.2023; approved after reviewing 03.08.2023; accepted for publication 14.08.2023

4. Narkevich A. N., Vinogradov K. A. Choosing a method for statistical analysis of medical data and a method of graphical representation of results. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social aspects of public health*. 2019;4(68). (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-metoda-dlya-statisticheskogo-analiza-meditsinskih-dannyh-i-sposoba-graficheskogo-predstavleniya-rezultatov> (accessed: 20.04.2023).

5. Novikov D.A., Novochadov V.V. Statistical methods in a biomedical experiment (typical cases). Volgograd; Publishing House VolgSMU, 2005. 84 p. (In Russ.).

6. Marapov D. Pearson correlation coefficient. (In Russ.) URL: <http://biofeedback.com.ua/index.php/programmno-apparatnyj-kompleks-boslab-miografiya/> (accessed: 02.10.2019).

Клинический случай метастатической офтальмии на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции

О.В. Пятышина¹, В.Я. Костив¹, Э.Ф. Мартя², К.М. Фесюн², Я.П. Заватин², С.Ю. Авраменко²

¹ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

² Городская клиническая больница №10, г. Хабаровск, Россия

Аннотация. В статье представлен клинический случай тяжелой двусторонней метастатической офтальмии, вызванной бактериальной инфекцией на фоне новой коронавирусной инфекции. У пациентки с новой коронавирусной инфекцией, вирусной пневмонией на фоне септического состояния, были выявлены признаки абсцесса печени и развилась клиника двустороннего эндогенного эндофтальмита. Несмотря на проведение интенсивной антибактериальной терапии, развилась клиника панфтальмита левого глаза, по поводу чего была произведена эвисцерация левого глаза. В посеве из стекловидного тела удаленного глаза, в мазке с конъюнктивы, в гнойном экссудате из абсцесса печени был выделен один и тот же возбудитель *Klebsiellae pneumoniae*. Двусторонняя метастатическая офтальмия была обусловлена образованием инфекционного очага в организме (абсцесс печени) на фоне ослабления иммунитета вследствие тяжелого септического состояния пациентки. Коронавирусная инфекция привела к серьезному поражению дыхательных путей и развитию вторичного иммунодефицита, который в последующем обусловил малую эффективность проводимой интенсивной антибактериальной терапии. Описанный нами редкий случай двусторонней метастатической офтальмии представляет интерес для офтальмологов, в плане возможности такого серьезного осложнения, вызванного бактерией *Klebsiellae pneumoniae*, в сочетании с абсцессом печени. При ассоциации этой патологии с тяжелой коронавирусной инфекцией осложняются течение, терапия и прогноз данного заболевания.

Ключевые слова: метастатическая офтальмия, эндофтальмит, абсцесс печени, антибактериальная терапия, коронавирусная инфекция, клебсиелла пневмония

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-173-178>

A clinical case of metastatic ophthalmia against the background of a severe course of new coronavirus infection

O.V. Pyatyshina¹, V.Ya. Kostiv¹, E.F. Marta², K.M. Fesyun², Ya.P. Zavatin², S.Yu. Avramenko²

¹ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

² City Clinical Hospital No. 10, Khabarovsk, Russia

Abstract. The article presents a clinical case of severe bilateral metastatic ophthalmia caused by a bacterial infection against the background of a new coronavirus infection. In a female patient with a new coronavirus infection and viral pneumonia against the background of a septic condition signs of a liver abscess were revealed and a clinic of bilateral endogenous endophthalmitis developed. Despite intensive antibacterial therapy, the clinic of panophthalmitis of the left eye developed, the left eye was eviscerated. The same pathogen – *Klebsiellae pneumoniae* – was isolated in vitreous body culture of the removed eye, conjunctiva smear and pus exudate from liver abscess. Bilateral metastatic ophthalmia was caused by the presence of an infectious focus in the body (liver abscess) on the background of weakened immunity due to severe septic condition of the patient. In turn, coronary viral infection led to severe respiratory tract damage and development of secondary immunodeficiency. The low effectiveness of intensive antibiotic therapy is associated with this. The rare case of bilateral metastatic ophthalmia described by us is of interest for ophthalmologists in terms of the possibility of such a serious complication caused by the bacterium *Klebsiellae pneumoniae*, combined with liver abscess. At association of this pathology with severe coronavirus infection complicates the course, therapy and prognosis of this disease.

Keywords: metastatic ophthalmia, endophthalmitis, hepatic abscess, antibacterial therapy, coronavirus infection, *Klebsiellae pneumoniae*

Метастатическая офтальмия – тяжелое воспалительное заболевание, причиной развития которого является занос микроорганизмов в сосудистый тракт глаза из какого-либо внеглазного очага воспаления в организме. Как правило, поражается один глаз. Чаще всего инфекционными источниками гематогенного распространения являются: бактериальная пневмония, менингококковый менингит, септический эндокардит,

послеродовой сепсис, фурункулез, воспалительные заболевания уха, горла, носа, зубов, как правило, на фоне сепсиса либо кратковременной септицемии. Часто ее причиной бывает классическое сочетание гнойного менингита, пневмонии и панфтальмита [1, 2, 3, 4].

Клиника метастатической офтальмии характеризуется резким экзофтальмом (вследствие реактивного воспаления орбитальной сетчатки), отеком век,

смешанной инъекцией глазного яблока, наличием гнойного экссудата в стекловидном теле. При высокой вирулентности микроба и резком ослаблении организма возможно прободение фиброзной капсулы вследствие ее гнойного расплавления [5].

Частота эндогенных эндофтальмитов, вызванных *Klebsiellae pneumonia*, составляет от 3,6 до 54 %. У 50 % пациентов с эндогенным эндофтальмитом, вызванным *Klebsiellae pneumonia*, имеет место абсцесс печени, вызванный теми же бактериями. В свою очередь абсцесс печени, являющийся причиной эндофтальмита, обычно сопровождается заболеваниями, приводящими к ослаблению иммунитета (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, болезни сердца, злокачественные новообразования) [5].

Следует отметить, что за последние годы публикаций по метастатической офтальмии в литературе было немного. Они касаются развития данного состояния при гемофильной инфекции и гонококковом сепсисе [6, 7]. Случаи двустороннего развития метастатической офтальмии казуистичны. Нам удалось найти лишь одно описание таковой, развившейся отсрочено после хирургического вмешательства на фоне хронического сепсиса, источником которого явился перитонит [8].

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, наряду с поражением дыхательной системы, может приводить и к поражению органа зрения. Экспериментальными исследованиями на животных установлено, что SARS-CoV-2 может являться причиной инфекционных поражений конъюнктивы, сосудистого тракта, сетчатки и зрительного нерва [9]. Получены данные, что кроме респираторного пути передачи коронавирусной инфекции существует передача через слизистую оболочку глаза (исследования подтверждены методом ПЦР) [9, 10]. Выделены две группы офтальмологических проявлений при COVID-19: I – начальные симптомы проявления со стороны органа зрения, II – глазные проявления, возникшие в результате лечения пневмонии или тяжелого острого респираторного синдрома. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что частота возникновения конъюнктивитов у пациентов с COVID-19 варьирует от 0,8 до 4,8 %. Манифестирующие офтальмологические проявления SARS-CoV-2 в виде конъюнктивитов включают гиперемия конъюнктивы, повышенную чувствительность к свету, слезотечение, чувство инородного тела в глазу и хемоз. Наиболее часто наблюдали эти симптомы у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [9].

Случая метастатической офтальмии, тем более двусторонней, развившейся на фоне НКИ, в литературе мы не нашли.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Демонстрация редкого клинического случая течения тяжелой, двусторонней метастатической

офтальмии, вызванной бактериальной инфекцией, на фоне новой коронавирусной инфекции.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентка Б., 68 лет, поступила в инфекционное отделение по поводу двусторонней вирусной полисегментарной пневмонии с 70%-м поражением легких, на фоне тяжелого течения НКИ, по данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) грудной клетки и метода полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Из сопутствующих заболеваний,отягчающих течение инфекционного процесса, имели место ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь II стадии, энцефалопатия смешанного генеза, постинсультная (ОНМК в 2007 г.), дисциркуляторная, в стадии декомпенсации.

Была назначена терапия: коронавир 1 800 мг 2 раза в сутки per os, дексаметазон 20 мг в сутки по снижающей схеме внутривенно капельно, олокизумаб 128 мг внутривенно капельно, гепарин 5000 ЕД подкожно 3 раза в день.

Спустя пять суток с момента госпитализации появились жалобы на резкое снижение остроты зрения левого глаза, вплоть до отсутствия предметного зрения.

Офтальмологический статус. Острота зрения правого глаза (Visus Oculus Dexter, VOD) = 0,8 б/к. Острота зрения левого глаза (Visus Oculus Sinister, VOS) = неправильная проекция света. Оба глаза (Oculus Uterque, OU): положение глаз в орбитах правильное, движение в полном объеме, безболезненное. Слезный аппарат не изменен. OD – передний отрезок глаза без патологии, оптические среды глаза прозрачные. Рефлекс с глазного дна розовый. Хрусталик, стекловидное тело прозрачные. Диск зрительного нерва бледно-розовый, контурирован, ход сосудов извитой, артерии/вены = 1,5/3, макулярная область и периферия сетчатки без патологии. OS – веки не изменены. Конъюнктив бледно-розовая. Передний отрезок глаза спокоен. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, равномерная, влага прозрачная. Радужка структурна, пигментная кайма сохранена, зрачок круглый, медикаментозный мидриаз до 5 мм. Хрусталик прозрачный, в стекловидном теле выраженная экссудация до 4+, рефлекс с глазного дна резко ослаблен, детали глазного дна не офтальмоскопируются. По данным УЗИ левого глаза методом В-скан (аппарат Tomey UD-8000, Япония, датчик частотой 10 МГц) – в глубоких слоях стекловидного тела визуализируются плавающие и фиксированные помутнения различной эхо-плотности, сливающиеся в сплошной единый конгломерат. Выставлен диагноз: острый эндофтальмит левого глаза, метастатическая офтальмия.

В срочном порядке к лечению были добавлены в/в капельно инфузии растворов левофлоксацина 500 мг, цефотаксима 2,0 мг 2 раза в сутки. Местно в инстилляциях ципрофлоксацин 0,3 % 6 раз в сутки, диклофенак 0,1 % 4 раза в сутки ежедневно;

парабульбарно – 2,0 мг дексаметазона и 12,0 мг гентамицина 1 раз в сутки.

Однако спустя трое суток развилась прогрессирующая дыхательная недостаточность (по данным СКТ, имеется правосторонний плевральный выпот). Пациентка была переведена в реанимационное отделение (РАО). На этом фоне субъективно ухудшилось состояние левого глаза: в виде резкого снижения зрения, резкой болезненности при пальпации глазного яблока. При осмотре – левосторонний экзофтальм, полная офтальмоплегия, отек верхнего века с подкожной гематомой. Из глазной щели отходит скудное сукровичное отделяемое. Между веками ущемлена бульбарная конъюнктивя. Уровень внутриглазного давления (ВГД) пальпаторно +1. Смешанная инъекция сосудов конъюнктивы глазного яблока, субтотальное субконъюнктивальное кровоизлияние, хемоз. Роговица отечна, мутная, выраженная эпителиопатия, в верхней половине имеется инфильтрированная эрозия. Передняя камера средней глубины, влага опалесцирует. Радужка структурная, зрачок круглый, 5 мм в диаметре, реакция на свет отсутствует. Хрусталик прозрачный. В стекловидном теле интенсивная клеточная экссудация, желтого цвета. Рефлекс с глазного дна резко ослаблен, офтальмоскопия затруднена. Диагноз: метастатическая офтальмия левого глаза, реактивный целлюлит орбитальной клетчатки, подозрение на флегмону левой орбиты. Была проконсультирована совместно с витрео-ретиальными хирургами, но ввиду тяжелого септического состояния пациентки: инфицирования коронавирусом и нахождения ее по жизненным показаниям в РАО инфекционного госпиталя, проведение витрэктомии левого глаза по экстренным показаниям в МНТК «Микрохирургия глаза» было невозможным.

В экстренном порядке с целью декомпрессии левой орбиты, уменьшения давления на орбитальную часть зрительного нерва, а также исключения наличия флегмоны орбиты была выполнена орбитотомия в верхненаружном и верхневнутреннем ее квадрантах. Получено скудное геморрагическое отделяемое (до 2 мл), в сформированное отверстие установлен дренаж. В дальнейшем гнойного отделяемого из орбиты не было, подозрение на флегмону орбиты было снято.

По экстренным показаниям в витреальную полость левого глаза был введен амикацин 0,4 мг. Выбор антибиотика данной группы был обусловлен широким спектром действия, чувствительностью патогенной микрофлоры, вызывающей внутриглазное инфицирование. Интенсивная антибактериальная терапия была усилена назначением цiproфлоксацина 200 мг 2 раза в сутки в/в, метронидазола 0,5 г 3 раза в сутки в/в, меропенема 1,0 г 3 раза в сутки в/в, флуконазола 0,2 г 1 раз в сутки в/в, местно в инстилляциях добавлен флоксал 6 раз в сутки и мазь колбиоцин 2 раза в сутки.

На одиннадцатые сутки с момента поступления пациентки резко снизилась острота зрения правого глаза до 0,01 н/к. Это произошло на фоне ее тяжелого общего состояния, связанного с дыхательной недостаточностью, нестабильной гемодинамикой (эпизод фатальной желудочковой аритмии по типу ФЖ, нахождение на постоянной кислородной поддержке).

Офтальмологический статус правого глаза: передний отрезок спокоен, роговица прозрачна, влага передней камеры прозрачна, радужка структурна, зрачок расширен медикаментозно до 5 мм, хрусталик прозрачен, легкая экссудация в стекловидном теле в виде клеточной взвеси (+1), диск зрительного нерва умеренно гиперемирован, контуры его ступенчаты, перепапиллярно видны множественные интратретинальные кровоизлияния. Выставлен диагноз: нейрохориоретинит правого глаза. Назначены ежедневные парабульбарные инъекции дексаметазона 0,5 мл и амикацина 0,3 мл справа. Системно было добавлено: дезинтоксикационная терапия (реамберин 500 мл в/в капельно 1 раз в сутки), десенсибилизирующая терапия (хlorопирамин 2,0 мл в/м вечером), противоотечная терапия (лазикс в/в 1 раз в сутки).

В состоянии левого глаза положительной динамики не отмечалось, сохранялась выраженная смешанная инъекция сосудов конъюнктивы глазного яблока, диффузный отек роговицы, опалесценция влаги в передней камере, интенсивная экссудация (+3) желтого цвета в стекловидном теле.

Результаты УЗИ и компьютерной томографии органов брюшной полости показали наличие признаков абсцесса печени, асцита. Экстренно в хирургическом отделении было выполнено хирургическое дренирование абсцесса печени, под контролем УЗИ-навигации, получен густой гной объемом до 7 мл. Материал взят на посев на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

На тринадцатые сутки пациентка была отлучена от ИВЛ в связи с улучшением дыхания. Дыхание стало самостоятельным через трахеостомическую канюлю с минимальным потоком кислорода. Системная гемодинамика стабилизировалась (тоны сердца приглушены, ритмичные). Продолжилась интенсивная терапия: антибактериальная (ципрофлоксацин, меропенем, метронидазол в/в, амикацин парабульбарно 2 раза в сутки, инстилляций, цiproфлоксацина, метрогила 6 раз в сутки; дезинтоксикационная терапия (реамберин 500 в/в капельно 1 раз в сутки), противоотечная (лазикс 2,0 в/в 1 раз в сутки), антикоагуляционная (гепарин п/к 5000 ЕД), десенсибилизирующая (хlorопирамин 1 раз в сутки в/м).

К этому сроку не произошло улучшения в состоянии глаз. Visus OD = 0,02 н/к, Visus OS = неправильная проекция света. OD: передний отрезок глаза без патологии, в стекловидном теле сохраняется экссудация (+2), рефлекс с глазного дна розовый, диск

зрительного нерва бледно-розовый, контурирован, ход сосудов извитой, артерии/вены = 1,5/3, сформировался макулярный отек, множественные очаги в макулярной области с нечеткими контурами желтовато-белого цвета до $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ диаметра диска зрительного нерва. Уровень ВГД ОД = 20 мм рт. ст. OS: экзофтальм, полная офтальмоплегия. Дренаж из орбиты удален ввиду отсутствия гнойного отделяемого. Имеется скудное сукровичное отделяемое из левой глазной щели. Между веками ущемлена бульбарная конъюнктивитива. Смешанная инъекция сосудов глазного яблока. Роговица отечна, диффузно мутная. В передней камере гипопион высотой 2 мм. Зрачок круглый, центрирован, 5 мм в диаметре, реакции зрачка полностью отсутствуют. Рефлекс с глазного дна желтый, ослаблен. ВГД пальпаторно –1.

Спустя два дня: в связи с сохраняющимся тяжелым состоянием пациентки и нестабильностью основных жизненных функций перевод в отдел витреоретинальной хирургии представляется невозможным. Visus OD = 0,02 н/к, Visus OS = 0 (ноль). OD: передний отрезок глаза в прежнем состоянии, в стекловидном теле сохраняется экссудация в виде незначительной клеточной взвеси. Рефлекс с глазного дна розовый, диск зрительного нерва гиперемирован, контуры ступеваны, интратретинальные кровоизлияния сохраняются вокруг диска зрительного нерва и по ходу сосудистых аркад, в макуле – желтые очаги с нечеткими контурами, отек. OS: отмечается значительное ухудшение в состоянии глаза в виде расплавления, некроза конъюнктивитивы глазного яблока у наружного угла глаза, всю роговицу занимал абсцесс белого цвета, глубжележащие структуры не просматриваются.

Несмотря на проводимую интенсивную антибактериальную терапию, сформировалось гнойное расплавление конъюнктивитивы и роговицы левого глаза. В этот же день по экстренным показаниям была выполнена операция – эвисцерация левого глазного яблока.

Далее в связи со стабилизацией дыхания, системной гемодинамики, улучшением общего состояния и показателей крови через пять дней пациентка была переведена в терапевтическое отделение. Офтальмо-статус: Visus OD = 0,03 н/к. OD: передний отрезок не изменен, в стекловидном теле остаточные элементы экссудации +1, имеется тенденция к их рассасыванию. Рефлекс с глазного дна розовый, диск зрительного нерва деколорирован, его контуры стали четче, вдоль сосудистых аркад видны интратретинальные кровоизлияния, хотя их количество и размеры уменьшились, в макулярной области множественные очаги желтовато-белого цвета размером до $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ диаметра диска зрительного нерва с более четкими контурами, отек сетчатки значительно уменьшился.

Слева – анофтальм, конъюнктивитивальная полость чистая, отделяемого нет, конъюнктивитива гиперемирована. Были продолжены инстилляциии антибиотиков в конъюнктивитивальную полость.

В дальнейшем данный клинический случай закончился летальным исходом (на 61-е сутки с момента начала заболевания) в связи с отсроченным развитием тромбоэмболии легочной артерии на фоне перенесенной НКИ, пневмонии и хронической сердечно-сосудистой недостаточности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В посеве из стекловидного тела удаленного глаза, в мазке с конъюнктивитивы, в гнойном экссудате из абсцесса печени был выделен один и тот же возбудитель – *Klebsiellae pneumoniae*. Это вид грамотрицательных факультативно-анаэробных условно-патогенных бактерий.

В данном клиническом случае мы столкнулись с клиникой двусторонней метастатической офтальмии, обусловленной наличием инфекционного очага в организме (абсцесс печени), на фоне ослабления иммунитета вследствие тяжелого септического состояния пациентки. Эти процессы в глазу и в печени были вызваны *Klebsiellae pneumoniae*. В свою очередь коронавирусная инфекция привела к серьезному поражению дыхательных путей и развитию вторичного иммунодефицита. С этим связана малая эффективность противовирусной, антибактериальной, дезинтоксикационной, антикоагуляционной терапии. Быстрое развитие внутриглазного инфицирования привело к гнойному расплавлению оболочек глаза и его гибели и потребовало соответствующего экстренного хирургического вмешательства. На правом глазу воспалительный процесс проявился в виде нейроретинита, что привело к существенному снижению зрительных функций на единственном после эвисцерации глазу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный нами редкий случай двусторонней метастатической офтальмии представляет интерес для офтальмологов в плане возможности развития такого серьезного осложнения, вызванного бактерией *Klebsiellae pneumoniae*, в сочетании с абсцессом печени.

Тяжелое течение НКИ явилось причиной ослабления иммунитета, что способствовало развитию системного септического состояния организма, на фоне которого и возникли инфекционные очаги в печени и глазу. Новая коронавирусная инфекция осложнила течение и прогноз данного заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Азнабаев М.Т., Гайсина Г.Я. Послеоперационный эндофтальмит. *Практическая медицина*. 2015;87(1–2):95–99.

2. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Эндофтальмит: профилактика, диагностика, лечение. *Офтальмологические ведомости*. 2008;1(1):35–45.

3. Kashani A.H., Elliott D. The emergence of Klebsiella pneumoniae endogenous endophthalmitis in the USA: basic and clinical advances. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2013;3(1):28–33.

4. Курышева Н.И. Особенности оказания офтальмологической помощи в условиях пандемии COVID-19. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(3):106–114.

5. Устинова Е.И. Классификации эндогенных увеитов. *Офтальмологические ведомости*. 2016;9(2):74–80.

6. Дравица Л.В., Тапальский Д.В., Бойцова Н.Ю. Антибактериальная активность фторхинолонов II–III поколений, применяемых в офтальмологии. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2014;1(20):39–47.

7. Красновид Т.А., Свистунов И.В., Сидак-Петрецкая О.С., Бондарь Н.И. Случай эндофтальмита на фоне гонококкового сепсиса. *Офтальмологический журнал*. 2021;1(498):76–80. doi: 10.31288/oftalmolzh202117680.

8. Танковский В.Э., Илюхин П.А., Левина Д.В. Генерализованный метастатический увеит как проявление системной гемофильной инфекции. *Российский общенациональный офтальмологический форум, 9-й: Сборник научных трудов*. В 2 т. Т. 1. М.: Апрель, 2016:315–320.

9. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисеева Е.К. Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(1):7–14.

10. Попова Л.И., Чупров А.Д., Демакова Л.В. Особенности метаморфоза метастатической офтальмии, особенности воспаления глаз и придаточного аппарата. *Точка зрения. Восток-Запад*. 2016;2:131–134.

REFERENCES

1. Aznabaev M.T., Gaysina G.Ya. Postoperative endophthalmitis. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2015;87(1–2):95–99. (In Russ.).

2. Astakhov S.Yu., Vokhmyakov A.V. Endophthalmitis: prevention, diagnosis, treatment. *Oftal'mologicheskie vedomosti = Ophthalmology reports*. 2008;1(1):35–45. (In Russ.).

3. Kashani A.H., Elliott D. The emergence of Klebsiella pneumoniae endogenous endophthalmitis in the USA: basic and clinical advances. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2013;3(1):28–33.

4. Kuryшева N.I. Features of the provision of ophthalmic care in the context of the COVID-19 pandemic. *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(3):106–114. (In Russ.).

5. Ustinova E.I. Classification of endogenous uveites. *Oftal'mologicheskie vedomosti = Ophthalmology reports*. 2016;9(2):74–80. (In Russ.).

6. Dravitsa L.V., Tapalsky D.V., Boytsova N.Yu. Antibacterial activity of fluoroquinolones of II–III generations used in ophthalmology. *Oftalmologiya. Vostochnaya Evropa*. 2014;1(20):39–47. (In Russ.).

7. Krasnovid T.A., Svistunov I.V., Sidak-Petretskaya O.S., Bondar N.I. Case of endophthalmitis against the background of gonococcal sepsis. *Oftal'mologicheskii zhurnal = Journal of Ophthalmology*. 2021;1(498):76–80. (In Russ.) doi: 10.31288/oftalmolzh202117680.

8. Tankovsky V.E., Ilyukhin P.A., Levina D.V. Generalized metastatic uveitis as a manifestation of systemic hemophilic infection. *Rossiiskii obshchenatsional'nyi oftal'mologicheskii forum, 9-i: Sbornik nauchnykh trudov = Russian National Ophthalmological Forum, 9th: Collection of Scientific Papers*. In 2 vols. T. 1. Moscow; April, 2016:315–320. (In Russ.).

9. Neroyev V.V., Kiseleva T.N., Eliseeva E.K. Ophthalmological aspects of coronavirus infection. *Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(1):7–14. (In Russ.).

10. Popova L.I., Chuprov A.D., Demakova L.V. Features of metamorphosis of metastatic ophthalmia, features of inflammation of the eyes and accessory apparatus. *Tochka zreniya. Vostok-Zapad = Point of view. East-West*. 2016;2:131–134. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Ольга Владимировна Пятыхина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической хирургии, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия; oftalmology27khv@gmail.com

Вера Ярославовна Костив – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической хирургии, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия; kostiv@bk.ru

Эльвира Фардусовна Мартя – врач-офтальмолог, Городская клиническая больница имени профессора А.М. Войно-Ясенецкого, Хабаровск, Россия; elyagibad@mail.ru

Кристина Михайловна Фесюн – врач-офтальмолог, Городская клиническая больница имени профессора А.М. Войно-Ясенецкого, Хабаровск, Россия; kristinafesyun@mail.ru

Ярослав Петрович Заватин – врач-анестезиолог, Городская клиническая больница имени профессора А.М. Войно-Ясенецкого, Хабаровск, Россия; kenny.immortable@mail.ru

Светлана Юрьевна Авраменко – врач-офтальмолог, заведующая офтальмологическим отделением, Городская клиническая больница имени профессора А.М. Войно-Ясенецкого, Хабаровск, Россия; avramenkosvetlana1957@gmail.com

Статья поступила в редакцию 07.06.2023; одобрена после рецензирования 10.07.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Olga V. Pyatyshina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Surgery, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; oftalmology27khv@gmail.com

Vera Ya. Kostiv – candidate of medical Sciences, associate Professor, Department of General and clinical surgery, far Eastern state medical University, Khabarovsk, Russia; ✉ kostiv@bk.ru

Elvira F. Martya – Ophthalmologist, Professor A.M. Voino-Yasenetsky City Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia; elyagibad@mail.ru

Kristina M. Fesyun – Ophthalmologist, Professor A.M. Voino-Yasenetsky City Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia; kristinafesyun@mail.ru

Yaroslav P. Zavatin – Anesthesiologist, Professor A.M. Voino-Yasenetsky City Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia; kenny.immortable@mail.ru

Svetlana Yu. Avramenko – Ophthalmologist, Head of the Ophthalmology Department, Professor A.M. Voino-Yasenetsky City Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia; avramenkosvetlana1957@gmail.com

The article was submitted 07.06.2023; approved after reviewing 10.07.2023; accepted for publication 14.08.2023.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Научная статья

УДК [616.36+616.8]-007.17:616-056.7

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-179-184>

Опыт лечения пациентки с болезнью Вильсона – Коновалова: клинический случай

М.Е. Стаценко¹, О.В. Курушина¹, Д.Н. Емельянов¹✉, Р.Г. Мязин¹, О.А. Лешина^{1,2}, М.А. Кирина²¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия² Волгоградская областная клиническая больница № 1, Волгоград, Россия

Аннотация. Представлен клинический случай многолетнего лечения и наблюдения за пациенткой с диагнозом «Болезнь Вильсона – Коновалова». Данное редкое наследственное заболевание относится к болезням накопления и связано с нарушением обмена меди. В статье рассмотрено течение болезни, проанализированы данные лабораторно-инструментальных исследований, проведенные у пациентки в различных клиниках. Подчеркивается, что в течение 25 лет динамического наблюдения и лечения удается предотвращать развитие цирроза печени у пациентки.

Ключевые слова: болезнь Вильсона – Коновалова, течение, диагностика, лечение

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-179-184>

Experience in the treatment of a patient with Wilson – Konovalov's disease: a clinical case

M.E. Statsenko¹, O.V. Kurushina¹, D.N. Yemelyanov¹✉, R.G. Myazin¹, O.A. Leshina^{1,2}, M.A. Kirina²¹ Volgograd State Medical University; Volgograd, Russia² Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russia

Abstract. A clinical case of long-term treatment and observation of a patient with a diagnosis of «Wilson – Konovalov's disease» is presented. This rare hereditary disease belongs to storage diseases and is associated with impaired copper metabolism. The article considers the course of the disease, analyzes the data of laboratory and instrumental studies conducted on the patient in various clinics. It is emphasized that during 25 years of dynamic observation and treatment, it is possible to prevent the development of liver cirrhosis in the patient.

Keywords: Wilson – Konovalov disease, course, diagnosis, treatment

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Вильсона – Коновалова (другие названия: гепатоцеребральная дистрофия; гепатолентикулярная дегенерация) представляет собой редкое наследственное заболевание, вызываемое нарушением обмена меди с накоплением ее сначала в ткани печени, а затем и в других органах. Заболевание протекает с преимущественным поражением печени, центральной нервной системы (ЦНС), а также с поражением почек [1]. Впервые была описана в 1912 г. английским неврологом Samuel Wilson у 12 молодых больных с характерными клиническими симптомами, наличием цирроза печени и изменениями в нервной системе. В 1960 г. советский невропатолог Н.В. Коновалов значительно расширил представления о патофизиологии и клинике этой болезни, выделил ее новые формы, предложив название «гепатоцеребральная дистрофия» [2].

Распространенность болезни Вильсона – Коновалова составляет от 1 до 9 случаев на 100 000 населения [1]. Болезнь Вильсона – Коновалова является генетически детерминированным заболеванием. Наследование

происходит по аутосомно-рецессивному типу. Гетерозиготы составляют 1 % клинически здоровых лиц, являются носителями патологического аллеля и могут иметь аномалии метаболизма меди [3].

Ген болезни Вильсона – Коновалова АТР7В расположен в длинном плече 13-й хромосомы и кодирует медь-транспортирующую АТФ-азу. Описано около 300 мутаций гена АТР7В [1]. У гетерозиготных родителей рождается 25 % больных детей, 25 % здоровых детей и 50 % детей-гетерозигот, у которых генотип подобен родительскому. При болезни Вильсона – Коновалова выявляется генетический дефект синтеза церулоплазмина, относящегося к альфа-2-глобулинам [4].

Медь выполняет множество функций в организме. В основном она выступает в качестве кофактора для ферментов, таких как церулоплазмин. С пищей за сутки в организм поступает от 2 до 5 мг меди. После всасывания в кишечнике медь поступает в печень, где связывается с синтезируемым в цитоплазме гепатоцитов церулоплазмином. Циркулируя в крови, медь избирательно захватывается органами, которые в ней

нуждаются, и экскретируется с желчью. Небольшое количество меди находится в крови в ионизированной форме в виде лабильного комплекса с альбумином и выделяется с мочой. Транспортный белок СМТ1 на эндотелии тонкой кишки перемещает медь внутрь клеток. Часть меди связывается с металлопротеином, а другая ее часть с помощью транспортного белка АТОХ1 перемещается в аппарат Гольджи, где в ответ на повышение концентрации меди фермент АТР7А высвобождает медь через воротную вену в печень. В гепатоцитах белок АТР7В связывает медь с церулоплазмином и высвобождает их в кровь, а также удаляет избыток меди с выделяющейся желчью. При болезни Вильсона – Коновалова нарушаются обе функции АТР7В. Медь избыточно накапливается в ткани печени, при этом церулоплазмин продолжает выделяться, но с недостатком меди (апоцерулоплазмин) и быстро разрушается в кровотоке [5].

Когда меди в печени становится больше, чем белков, ее связывающих, происходит их окислительное повреждение, что приводит сначала к воспалительному процессу в ткани печени, а затем к ее фиброзу, конечной стадией которого становится цирроз печени. Снижение или отсутствие активности церулоплазмينا нарушает поступление достаточного количества меди к ферментам тканевого дыхания, кроветворным органам. Свободная медь, накапливающаяся в тканях, блокирует SH-группы многих ферментов. В почках страдают проксимальные канальцы. В головном мозге поражаются базальные ганглии, черная субстанция и зубчатое ядро мозжечка. Избыточное накопление меди в десцеметовой мембране глаза обуславливает коричнево-зеленую пигментацию края роговицы (кольцо Кайзера – Флейшера). Развивается парадоксальная ситуация: нарушение биологических процессов из-за недостаточного количества меди, и одновременное накопление меди в тканях с симптоматикой интоксикации этим металлом [6].

Клиническая картина болезни Вильсона – Коновалова включает в себя симптомы поражения печени и ЦНС. Печень первой подвергается токсическому воздействию меди, начиная с детского возраста. Неврологические проявления развиваются позднее, в возрасте от 15 до 30 лет [7]. Также в клинической картине заболевания нередко присутствует кардиомиопатия.

Поражение печени может долгие годы оставаться бессимптомным или иметь стертую клиническую картину, поэтому заболевание чаще диагностируют лишь при появлении неврологической симптоматики. На начальной стадии болезни изменения в печени неспецифические – мелко- и среднекапельная жировая дистрофия, некрозы единичных гепатоцитов, перипортальный фиброз. Далее поражение печени протекает как хронический активный гепатит с желтухой, высокой активностью трансаминаз, гипер-гамма-глобули-

немией. При прогрессировании процесса развивается цирроз печени с портальной гипертензией и печеночно-клеточной недостаточностью [1, 2, 8].

Среди неврологических симптомов присутствует флексорно-экстензорный тремор, часто дизартрия, психические нарушения в виде агрессивности, депрессии, апатии. Его выраженность колеблется от едва заметного дрожания рук до тремора всего тела, который усиливается при волнении. Тремор пальцев вытянутых рук типичный, «порхающий». У всех больных отмечается мышечная дистония [2, 9].

Течение болезни без лечения прогрессирующее, с периодами ремиссий и обострений. Наибольшая летальность (50 %) отмечается при печеночной форме с массивным некрозом и гемолизом у детей раннего возраста. Смерть больных от неврологических нарушений при отсутствии терапии наступает в среднем через 10 лет после дебюта заболевания.

Для диагностики болезни Вильсона – Коновалова используют осмотр с помощью щелевой лампы (зеленое кольцо Кайзера – Флейшера на роговице), определение уровня церулоплазмينا сыворотки (снижение концентрации церулоплазмينا ниже 20 мг/дл или >50 % от нижней границы нормы при референсе 20–60 мг/дл), определение уровня свободной меди сыворотки (>1,6 мкМ/л при референсе 525–1725 мкг/л), оценку суточной экскреции меди с мочой (повышение экскреции >100 мкг/сут.) [1], молекулярно-генетический тест секвенирования генома.

Лечение болезни Вильсона – Коновалова должно начинаться сразу после установления диагноза и продолжаться всю жизнь. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона – Коновалова, а также Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL) [1, 2, 3] рекомендуют, пожизненно, прием хелаторов. Этиотропная терапия включает D-пеницилламин (купренил), который является препаратом выбора, широко используемым во всем мире. D-пеницилламин образует комплексы со свободной медью через сульфгидрильные группы и выводит их с мочой. После начала лечения D-пеницилламином симптомы заболевания печени улучшаются в течение нескольких недель или месяцев, неврологические проявления корректируются медленнее. Для поддерживающего лечения, согласно клиническим рекомендациям, также используются препараты цинка (цинктерал), хотя цинк может использоваться в качестве терапии первой линии при бессимптомном течении болезни [2, 10]. При лечении болезни Вильсона – Коновалова также используются унитиол, витамин В6, пациентам рекомендовано соблюдение диеты № 5.

При лечении болезни Вильсона – Коновалова также возможна ургентная трансплантация печени – единственная эффективная мера при фульминантной

печеночной недостаточности (II-C). При циррозе печени в исходе болезни Вильсона – Коновалова трансплантация печени показана в случае декомпенсированного цирроза печени при отсутствии ответа на патогенетическое лечение (II-C).

Прогноз заболевания при своевременной диагностике и начале лечения, а также соблюдении пациентом рекомендаций по лечению и наблюдению благоприятный.

Для иллюстрации течения болезни Вильсона – Коновалова приводим следующее клиническое наблюдение.

У больной К., 53 года, с 19-летнего возраста появилась желтушность кожных покровов, выраженная слабость, частая смена настроения (циклотимия). Старший брат больной, страдавший болезнью Вильсона – Коновалова, умер в возрасте 21 года. Консультирована в клинике нервных болезней I МОЛМИ, г. Москва, в апреле 1998 г., выявлено снижение содержания церулоплазмина сыворотки крови (16 мг на 100 мл) с повышением суточной экскреции меди с мочой до 200 мкг/сут., на основании чего была диагностирована гепатолентикулярная дегенерация.

Для контроля состояния печени и коррекции проводимого лечения D-пеницилламином с 1998 г. по настоящее время проходит ежегодное диспансерное наблюдение сотрудниками кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (ВолгГМУ) и лечение на базе гастроэнтерологического отделения ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1» (ГЭО ВОКБ №1) препаратом D-пеницилламин (купренил) в дозе 750–1000 мг/сут., гепатопротекторами: эссенциале по 2 капсулы 3 раза в день, витамины группы B по схеме. Ежегодно принимает препараты цинка (цинктерал) по 124 мг/сут. курсом в течение 1 месяца. У пациентки выявляется кольцо Кайзера – Флейшера на роговице, периодически присутствуют мышечная слабость, тремор рук, нарушение походки. По данным УЗИ ОБП с двухмерной сдвиговой эластометрией от 2019 г. – стеатоз печени, стадия фиброза печени F2. В лаборатории кафедры внутренних болезней ВолгГМУ неоднократно фиксировались низкие концентрации церулоплазмина сыворотки крови (7–16 мг/дл).

Проходила курсы обследования и лечения с диагнозом: «Болезнь Вильсона-Коновалова, смешанная форма: с поражением печени в виде стеатогепатита с синдромом цитолиза умеренной активности; с поражением центральной нервной системы, с развитием дисметаболической энцефалопатии в виде экстрапирамидальных расстройств, бульбарного синдрома, вестибуло-координаторных расстройств». У пациентки в возрасте 23 лет была беременность, закончившаяся рождением здорового обследованного сына. В настоящее время пациентка работает воспитателем детского сада.

При последней плановой госпитализации в ГЭО ВОКБ № 1 от 11.10.2022 г. жалобы на повышенную утомляемость, мышечную слабость. Болей в животе, кожного зуда, диспепсии нет. Проявлений геморрагического синдрома нет. Стул регулярный, без патологических примесей. Аллергологический анамнез: благоприятный.

При осмотре врачом-неврологом в неврологическом статусе было отмечено: ритмичный тремор конечностей, больше выраженный в руках, ригидность мышц с феноменом «зубчатого колеса» симметричная, больше в руках. При этом сила мышц не страдала, рефлекторной разницы выявлено не было. Отмечались легкая неуверенность при выполнении координаторных проб, неустойчивость в позе Ромберга. Походка атактическая. Со стороны черепно-мозговой иннервации отмечалась некоторая смазанность речи, дизартрия. Нарушений глотания выявлено не было. Сама пациентка отмечала, что тремор впервые появился после 25 лет, усиливался при волнении, пропадал во время сна. Нарушения походки и речи появились и стали нарастать в последние 5–7 лет, до этого трудностей она не испытывала. При оценке психоэмоционального статуса по госпитальной шкале тревоги и депрессии были выявлены нормальные показатели тревожности, субклинические проявления депрессии. Когнитивные способности не страдали, по шкале Моса-Test пациентка набрала 29 баллов.

Пациентке в условиях ГЭО ВОКБ № 1 в октябре 2022 г. были проведены инструментальные обследования. Заключение ЭГДС: поверхностный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, смешанный гастрит, эрозивный антральный гастрит, поверхностный бульбит, варикозного расширения вен пищевода не выявлено. Заключение УЗИ ОБП: диффузные изменения ткани печени по типу стеатоза при нормальных размерах печени (13,2 × 7,2 см), холестероз желчного пузыря, диффузные изменения ткани поджелудочной железы. Признаков портальной гипертензии нет. Данные ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 65 в мин, горизонтальная ЭОС, дистрофические изменения в миокарде.

Лабораторные анализы при поступлении от 12.10.2022 г.: АЛТ 56,6 Ед/л, АСТ 36,0 Ед/л, билирубин общий 10,9 мкмоль/л, билирубин прямой 2,0 мкмоль/л, билирубин непрямой 8,9 мкмоль/л. Глюкоза крови 6,06 ммоль/л, железо сыворотки 22 мкмоль/л, креатинин крови 99 мкмоль/л, мочевины 5,5 ммоль/л. С-реактивный белок 5 мг/л, общий белок 86 г/л, альфа-амилаза 41,2 Ед/л, гамма-глутамилтрансфераза 142,1 Ед/л, щелочная фосфатаза 66,3 Ед/л, общий холестерин крови 7,52 ммоль/л. 12.10.2022 г. Общий анализ крови: RBC (эритроциты) 4,17 · 10¹²/л, HGB (гемоглобин) 135 г/л, HCT (гематокрит) 39 %, MCV (средний объем эритроцитов) 93,5, MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) 32,3 пг, MCHC (средняя концентрация

гемоглобина в эритроците) 345 г/л, RDW (ширина распределения эритроцитов по объему) 11,7 %, PLT (тромбоциты) 245×10^9 /л, MPV (средний объем тромбоцитов) 10,1, PCT (тромбоцитокрит) 0,24 %, PDW (ширина распределения тромбоцитов по объему) 13,2 %, WBC (лейкоциты) $7,5 \times 10^9$ /л, базофилы 0 %, эозинофилы 0 %, нейтрофилы палочкоядерные 4 %, сегментоядерные 50 %, лимфоциты 40 %, моноциты 6 %, СОЭ 32 мм/ч.

12.10.2022 г. HbsAg – не обнаружено. Антитела к анти-HCV – не обнаружено. Антитела IgG и IgM к *Treponema pallidum* – не обнаружено. ИФА ВИЧ – отрицательный.

12.10.2022 г. Общий анализ мочи: объем 50 мл, прозрачная, цвет желтый, плотность 1,008, pH 5,0, общий белок 0,021 г/л, глюкоза – нет, кетоновые тела – нет, эпителий плоский – единичный в п./зр., лейкоциты – единичные в п./зр., эритроциты – нет.

Неврологический статус: повышение мышечного тонуса в проксимальных отделах рук и ног по клоническому статусу. Сухожильные рефлексы в норме.

Перед началом курсового лечения (ноябрь 2022 г.) в ГЭО ВОКБ № 1 был проведен комплекс тестов на наличие печеночной энцефалопатии (ПЭ). Тест связи чисел (тест Рейтана) составил 73 секунды (I–II или промежуточная стадия ПЭ). По шкале астенического состояния Л.Д. Малковой (ШАС) пациентка набрала 70 баллов (слабая астения). По анкете оценки качества жизни (опросник SF-36) – 75 баллов (умеренное снижение качества жизни).

Повторно в динамике по окончании курсового лечения в ГЭО ВОКБ № 1 проведен комплекс тестов на наличие печеночной энцефалопатии (ПЭ). Уровень аммиака капиллярной крови при повторном исследовании снизился, составив 71 мкмоль/л (легкая гипераммониемия). Тест связи чисел значительно снизился до 57 с (I стадия ПЭ). По ШАС наблюдалось небольшое улучшение со снижением до 68 баллов. По анкете оценки качества жизни также наблюдалось улучшение качества жизни со снижением до 70 баллов.

Пациентке был выставлен основной диагноз: E83.0 Болезнь Вильсона – Коновалова смешанная форма: с поражением печени в виде стеатогепатита с синдромом цитолиза умеренной активности, поражением центральной нервной системы, с развитием дисметаболической энцефалопатии в виде экстрапирамидальных расстройств, бульбарного синдрома, вестибуло-координаторных расстройств по анамнезу. Сопутствующие диагнозы: K21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом. K29.3 Эрозивный гастрит. K86.1 Хронический панкреатит.

Пациентке проведено лечение: диета – стол № 5, раствор ремаксол 400,0 в/в капельно 1 раз в день, раствор фосфоглив 2,5 в/в струйно 1 раз в день, капсулы омега-3 20 мг по одной 2 раза в день, таблетки панкреатин по одной 3 раза в день, раствор тиамин

50 мг/мл 1 мл в/м через день, раствор пиридоксина 5–0 мг/мл 1 мл в/м через день, раствор цианкобаламина 2,0 1 раз в день в/м, капсулы фосфоглив по две 3 раза в день. Доза D-пенициламина (купренила) была скорректирована с ее уменьшением с 1000 до 750 мг/сут. *per os*. Нужно отметить, что, проводимую терапию D-пенициламина пациентка переносит хорошо, побочных эффектов не выявлялось.

После проведенного лечения состояние пациентки значительно улучшилось. Она была выписана из ГЭО ВОКБ № 1 21.10.2022 г. с рекомендациями: соблюдение диетрежима № 5, а также диета при рефлюкс-эзофагите с исключением газированных напитков. Продолжить прием D-пенициламина (купренила) 250 мг по одной таблетке 3 раза в день (в дозе до 750 мг/сут.) на постоянной основе. Эзомепразол 20 мг по одной таблетке 1 раз в день утром натощак 1 месяц. Урсодезоксихолевая кислота 250 мг по одной капсуле 2 раза в день 2 месяца. Спиринолактон (верошпирон) 25 мг 1 раз в день утром длительно. Ребамипид 100 мг по одной таблетке 3 раза в день 1 месяц. Максилак по одной капсуле 1 раз в день после ужина на 4 недели. Панкреатин по одной таблетке 3 раза в день во время еды 1 месяц. Гепатопротекторы курсами по 6 недель с перерывами по 3 мес. (фосфоглив по две капсулы 3 раза в день, эссенциале форте по две капсулы 3 раза в день, карсил, легалон, силимарин). Витамины группы В курсами один раз в 6 месяцев. Контроль ОАК, контроль печеночных ферментов через один месяц, наблюдение участкового терапевта, гастроэнтеролога, невролога.

В 2022 г. пациентка предоставила на кафедру внутренних болезней ВолгГМУ проведенные в динамике результаты лабораторных обследований (с улучшением). Печеночные пробы: АЛТ 35 Ед/л, АСТ 32,0 Ед/л, билирубин общий 10,7 мкмоль/л, билирубин прямой 2,7 мкмоль/л, билирубин непрямой 8,0 мкмоль/л, креатинин крови 91 мкмоль/л, мочевины 5,4 ммоль/л, гамма-глутамилтрансфераза 49 Ед/л, щелочная фосфатаза 62 Ед/л, общий холестерин крови 5,9 ммоль/л. 12.10.2022 г. Общий анализ крови в норме, СОЭ 15 мм/ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведена демонстрация редко встречающегося в клинической практике примера болезни Вильсона – Коновалова. Данные анамнеза, развивающиеся у больной экстрапирамидные расстройства в сочетании с патологией печени, снижение содержания церулоплазмينا в сыворотке крови, наличие роговичного кольца Кайзера – Флейшера позволяют говорить о болезни Вильсона – Коновалова в стадии субкомпенсации. Важно отметить, что на протяжении 25-летнего лечения с динамическим наблюдением за состоянием пациентки удается предотвращать у нее развитие цирроза печени.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). М., 2015. 71 с.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.
3. Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени : национальные клинические рекомендации. М., 2020.
4. Лузина Е.В., Емельянова О.Н., Щербак В.А. и др. Болезнь Вильсона: обзор клинических рекомендаций, литературных данных и собственного наблюдения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;203(7):239–245. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-239-245.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s disease. *Journal of Hepatology*. 2012;56(3):671–685. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
6. Yuan X-Z., Yang R-M., Wang X-P. Management Perspective of Wilson’s Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy. *Current Neuropharmacology*. 2021;19(4):465–485. doi: 10.2174/1570159X18666200429233517.
7. Ala A., Walker A.P., Ashkan K. et al. Wilson’s disease. *Lancet*. 2007;369(9559):397–408.
8. Bie P., Muller P., Wijmenga C., Klomp L.W. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *Journal of Medical Genetics*. 2007;44(11):673–688.
9. Członkowska A., Litwin T., Dusek P. et al. Wilson disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3.
10. Kasztelan-Szczerbinska B., Cichoz-Lach H. Wilson’s Disease: an update on the diagnostic workup and management. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(21):5097. doi: 10.3390/jcm10215097.

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

Информация об авторах

Михаил Евгеньевич Стаценко – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mestatsenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Ольга Викторовна Курушина – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; Ovkurushina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Дмитрий Николаевич Емельянов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; dnemelyanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0716-9020>

Роман Геннадиевич Мязин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; naelo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Ольга Анатольевна Лешина – ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, врач гематолог, Волгоградская областная клиническая больница № 1, Волгоград, Россия; leshina.olga@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6887-5263>

Марина Анатольевна Кирина – заведующая гастроэнтерологическим отделением, Волгоградская областная клиническая больница № 1, Волгоград, Россия; m.a.kirina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.04.2023; одобрена после рецензирования 30.06.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Mikhail E. Statsenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mestatsenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Olga V. Kurushina – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Neurology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Ovkurushina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Dmitry N. Emelyanov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; dnemelyanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0716-9020>

Roman G. Myazin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; naelo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Olga A. Leshina – Assistant of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Hematologist, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russia; leshina.olga@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6887-5263>

Marina A. Kirina – Head of the Gastroenterology Department, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russia; m.a.kirina@yandex.ru

The article was submitted 14.04.2023; approved after reviewing 30.06.2023; accepted for publication 14.08.2023.

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

Пром А.К., Иваненко В.В., Илюхин О.В.

- Телемедицинские технологии и дистанционный электрокардиографический мониторинг.
Реальность и перспективы. Взгляд функционалиста. Часть 1. 3

ОБЗОРЫ

Костионова-Овод И.А., Симановская О.Е., Постников М.А., Мокшин А.К.

- Состояние слизистой полости рта и слюнных желез на фоне системных заболеваний. 9

Токмачев Р.Е., Кравченко А.Я., Федорцов А.А., Пугачева Е.А., Кусливая А.В., Малютин А.Г., Малюткина В.В.

- Высокочувствительный С-реактивный белок в качестве предиктора, индикатора тяжести течения
и прогностического показателя хронической сердечной недостаточности. 16

Стаценко М.Е., Свириденко О.Ю., Устинова М.Н., Сергеев В.С., Тумаренко А.В.,

Стрельцова А.М., Свириденко А.О.

- Нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени:
изучение состояния проблемы. 22

Сирак А.Г., Григорова А.Н., Пашина Е.И., Жеурова М.О., Долгашова М.А.,

Пискарева Е.И., Арутюнова А.П., Любанская О.В.

- Морфофункциональное значение различных типов жировой ткани (обзор литературы). 31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Назаров Н.О., Шатыр Ю.А., Улесикова И.В., Долецкий А.Н., Бунтовская А.С., Трандина А.Е., Мулик А.Б.

- Эндогенная обусловленность склонности человека к рискованному поведению. 37

Мушкова И.А., Каримова А.Н., Образцова М.Р.

- Основные аспекты диагностики синдрома сухого глаза у пациентов рефракционного профиля. 45

Джасин Б.Г., Балалин С.В.

- Опыт ведения пациентов с глаукомой, ассоциированной с катарактой. 50

Бойко Э.В., Титов А.В., Мирсаитова Д.Р.

- Влияние энергетических параметров фемтосекундного лазера на формирование непрозрачного пузырькового слоя
при лентикулярной коррекции миопии. 56

Измайлова С.Б., Сучкова В.А., Таверне М.Р., Зимица М.В., Арутюнян Л.Л.

- Интраоперационная профилактика посткератопластической амметропии
методом имплантации полимерного кольца в эксперименте. 62

Шкарин В.В., Дмитриенко Д.С., Фомин П.В., Дмитриенко Т.Д.

- Особенности диагностики и лечения пациентов с односторонней ретенцией второго премоляра. 67

Ярыгина Е.Н., Афанасьева О.Ю., Кривенцев А.Е., Сидорук А.В.

- Клинический анализ результатов устранения рецессий с использованием туннельной техники. 73

Сербин А.С., Максютин П.А., Мухаев Х.Х., Мартынов А.Э., Чернов В.О., Зленко А.С.

- Иммунокоррегирующая терапия у больных с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области. 76

Фирсова И.В., Алеханова И.Ф., Крайнов С.В., Попова А.Н., Мясоедова К.А., Марымова Е.Б.

- Клинико-цитологическая оценка состояния пародонта пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом
при подготовке к ортопедическому лечению. 81

Иванченко Г.А., Мухин И.В., Социлин А.В., Гольченко В.М.

- Влияние комплексной кардиореспираторной восстановительной терапии на эффективность реабилитации
и качество жизни у гипертензивных больных хронической обструктивной болезнью легких
пылевой этиологии. 86

Касьмова Е.Б., Енгибарян К.Ж., Арсанова Х.И., Сиротенко В.С.

- Клинические особенности рецидивирующего бронхита у детей, протекающего
на фоне персистирующих герпесвирусных инфекций. 94

Фетисов Н.И., Маскин С.С., Коровин А.Я., Попандотуло К.И., Матюхин В.В.

- Алгоритм диагностики осложненных опухолей тонкой кишки. 98

Маскин С.С., Ширяев А.С., Перов Ю.В., Хомочкин В.В.
Модифицированный способ лигирования свищевого хода в межсфинктерном пространстве при чрессфинктерных параректальных свищах 105

Петров В.И., Кудашев А.А.
Фармакоэкономический анализ затрат на рентгеноконтрастные вещества и способ их минимизации 110

Кондакова Л.И., Калашикова С.А.
Структурные и органометрические изменения матки в условиях темновой депривации 114

Маланин Д.А., Ласков И.Г., Экова М.Р., Рогова Л.Н., Григорьева Н.В., Поветкина В.Н., Демещенко М.В., Воронина А.В.
Влияние локального введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы на уровень экспрессии матричных металлопротеиназ при экспериментальной тендинопатии 118

Елисеева Л.Н., Тихомирова Н.Ю., Ждамарова О.И., Еришова С.В.
Распространенность нарушений уровня витамина D у пациентов терапевтического профиля и особенности их коррекции 125

Бережнова Т.А., Чубаров Т.В., Лунева Е.А., Нестерова А.В., Ян К.С.
Внебольничная пневмония. Актуальные схемы терапии в педиатрической практике 132

Сирак А.Г., Пискарева Е.И., Долгашова М.А., Пашиева Е.И., Любанская О.В., Магомедова О.Г., Арутюнова А.П., Жеурова М.О.
Морфофункциональная характеристика структурных компонентов легких при ингаляционном введении фталата свинца 138

Николенко В.Н., Мошкин А.С., Халилов М.А.
Индивидуальная изменчивость размерных характеристик шейных позвонков в прикладном аспекте развивающихся нейрохирургических вмешательств 143

Иванов И.С., Ушанов А.А., Мишина Е.С., Плотников В.А., Бобкова А.Р., Толкачев К.С.
Сравнительное изучение методов модернизации герниопротезов как матрицы для культивирования фибробластов 148

Доронин А.Б., Зипунников В.П., Кузнецов А.А., Щелков С.В., Капенкин А.В.
Двусторонний эмфизематозный пиелонефрит и эмфизематозный цистит: клинический случай 153

Смелянский В.П., Жуков К.В., Никитин Д.Н., Зарубин Н.А., Шпак И.М., Каргашин С.А., Зубарева О.В., Таратутина М.Н., Столярова Е.Р.
Эпидемические проявления коронавирусной инфекции, вызванной геновариантом «омикрон», в Волгоградской области 160

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Чепуряева О.С.
Опыт применения авторского лечебно-диагностического аппарата в клинике 169

Пятьшишина О.В., Костив В.Я., Мартя Э.Ф., Фесюн К.М., Заватин Я.П., Авраменко С.Ю.
Клинический случай метастатической офтальмии на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции 173

Стаценко М.Е., Курушина О.В., Емельянов Д.Н., Мязин Р.Г., Лешина О.А., Кирина М.А.
Опыт лечения пациентки с болезнью Вильсона – Коновалова: клинический случай 179

CONTENT

LECTURE

Prom A.K., Ivanenko V.V., Ilyukhin O.V.
Telemedicine technologies and remote electrocardiographic monitoring. Reality and prospects. Functionalist perspective. Part 1 3

REVIEW ARTICLES

Kostionova-Ovod I.A., Simanovskaya O.E., Postnikov M.A., Mokshin A.K.
The condition of the oral mucosa and salivary glands against the background of systemic diseases 9

Tokmachev R.E., Kravchenko A.Ya., Fedortsov A.A., Pugacheva E.A., Kuslivaya A.V., Malyutin A.G., Malyutina V.V.
High-sensitivity C-reactive protein as a predictor, indicator of severity and prognostic indicator of chronic heart failure 16

<i>Statsenko M.E., Sviridenko O.Y., Ustinova M.N., Sergeev V.S., Tumarenko A.V., Streltsova A.M., Sviridenko A.O.</i> Cardiac arrhythmias and conduction disorders of heart in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a study of the state of the problem	22
<i>Sirak A.G., Grigorova A.N., Pashneva E.I., Zheurova M.O., Dolgashova M.A., Piskareva E.I., Arutyunova A.P., Lyubanskaya O.V.</i> Histological significance of various types of adipose tissue (literature review)	31
ORIGINAL RESEARCHES	
<i>Nazarov N.O., Shatyr Yu.A., Ulesikova I.V., Doletsky A.N., Buntovskaya A.S., Trandina A.E., Mulik A.B.</i> Endogenous conditioning of a person's propensity for risky behavior	37
<i>Mushkova I.A., Karimova A.N., Obratsova M.R.</i> The main aspects of the diagnosis of dry eye syndrome in refractive patients	45
<i>Jashi B.G., Balalin S.V.</i> Experience in the management of patients with cataract-associated glaucoma.	50
<i>Boyko E.V., Titov A.V., Mirsaito D.R.</i> Influence of energy parameters of a femtosecond laser on the formation of an opaque bubble layer during lenticular correction of myopia.	56
<i>Izmailova S.B., Suchkova V.A., Taevere M.R., Zimina M.V., Arutyunya L.L.</i> Intraoperative prevention of postoperative ametropies by intrastromal ring implantation.	62
<i>Shkarin V.V., Dmitrienko D.S., Fomin I.V., Dmitrienko T.D.</i> Features of diagnosis and treatment of patients with unilateral retention of the second premolar	67
<i>Yarygina E. N., Afanasyeva O.Yu., Kriventsev A.E., Sidoruk A.V.</i> Clinical analysis of the results of recessions elimination using tunnel technology	73
<i>Serbin A.S., Maksyutin I.A., Mukhaev Kh.Kh., Martynov A.E., Chernov V.O., Zlenko A.S.</i> Immunocorrecting therapy in patients with odontogenous phlegmon of the maxillofacial region	76
<i>Firsova I.V., Alekhanova I.F., Krainov S.V., Popova A.N., Myasoedova K.A., Marymova E.B.</i> Clinical and cytological assessment of the periodontal condition in patients with chronic generalized periodontitis in preparation for prosthodontic treatment.	81
<i>Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Sochilin A.V., Golchenko V.M.</i> Influence of complex cardio-respiratory recovery therapy on the efficiency of rehabilitation and quality of life on hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology	86
<i>Kasymova E.B., Engibarjan K.Zh., Arsanova H.I., Sirotenko V.S.</i> Clinical features of recurrent bronchitis in children with persistent herpes virus infections.	94
<i>Fetisov N.I., Maskin S.S., Korovin A.Ya., Popandopulo K.I., Matyukhin V.V.</i> Algorithm for the diagnosis of complicated tumors of the small intestine	98
<i>Maskin S.S., Shiryaev A.S., Perov Yu.V., Khomochkin V.V.</i> Modified ligation method fistular tract in the intersphincter space for transsphincter pararectal fistulas	105
<i>Petrov V.I., Kudasheva A.A.</i> Pharmacoeconomic analysis of costs for radiopaque agents and a method to minimize them	110
<i>Kondakova L.I., Kalashnikova S.A.</i> Structural and organometric changes of the uterus in conditions of dark deprivation.	114
<i>Malanin D.A., Laskov I.G., Ekova M.R., Rogova L.N., Grigorieva N.V., Povetkina V.N., Demeshchenko M.V., Voronina A.V.</i> Influence of local administration of autologous platelet-rich plasma on the level of expression of matrix metalloproteinases in experimental tendinopathy	118
<i>Eliseeva L.N., Tikhomirova N.Yu., Zhdamarova O.I., Ershova S.V.</i> Prevalence of vitamin D level disorders in therapeutic patients and features of their correction	125
<i>Berezhnova T.A., Chubarov T.V., Lunyova E.A., Nesterova A.V., Yan K.S.</i> Community-acquired pneumonia. Current treatment regimens in pediatric practice	132

<i>Sirak A.G., Piskareva E.I., Dolgashova M.A., Pashneva E.I., Lyubanskaya O.V., Magomedova O.G., Arutyunova A.P., Zheurova M.O.</i>	
Morphofunctional characteristic of the structural components of the lungs during inhalation introduction of lead phthalate	138
<i>Nikolenko V.N., Moshkin A.S., Khalilov M.A.</i>	
Individual variability of the dimensional characteristics of the cervical vertebrae in the applied aspect of developing neurosurgical interventions	143
<i>Ivanov I.S., Ushanov A.A., Mishina E.S., Plotnikov V.A., Bobkova A.R., Tolkachev K.S.</i>	
Comparative study of methods for the modernization of mesh prostheses as a matrix for the cultivation of fibroblasts	148
<i>Doronin A.B., Zipunnikov V.P., Kuznetsov A.A., Shchelkov S.V., Kopenkin A.V.</i>	
Emphysematous pyelonephritis and emphysematous cystitis: case report	153
<i>Smelyanskiy V.P., Zhukov K.V., Nikitin D.N., Zarubin N.A., Shpak I.M., Kargashin S.A., Zubareva O.V., Taratutina M.N., Stolyarova E.R.</i>	
Epidemic manifestations of coronavirus infection caused by «omicron» genovariant in the Volgograd region.	160
GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS	
<i>Chepuryaeva O.S.</i>	
The experience of using the author's therapeutic and diagnostic apparatus in the clinic	169
<i>Pyatyshina O.V., Kostiv V.Ya., Marta E.F., Fesyun K.M., Zavatin Ya.P., Avramenko S.Yu.</i>	
A clinical case of metastatic ophthalmia against the background of a severe course of new coronavirus infection.	173
<i>Statsenko M.E., Kurushina O.V., Yemelyanov D.N., Myazin R.G., Leshina O.A., Kirina M.A.</i>	
Experience in the treatment of a patient with Wilson – Konovalov's disease: a clinical case.	179

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ РАБОТ В ЖУРНАЛЕ

В ежеквартальный научно-практический журнал «Вестник Волгоградского государственного медицинского университета» (<https://journals.eco-vector.com/1994-9480>) принимаются оригинальные научно-исследовательские статьи, соответствующие следующим отраслям науки и группам специальностей научных работников в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени:

Медицинские науки	3.1.4. Акушерство и гинекология
	3.1.5. Офтальмология
	3.1.7. Стоматология
	3.1.8. Травматология и ортопедия
	1.5.5. Физиология человека и животных
	1.5.22. Клеточная биология
	3.1.18. Внутренние болезни
	3.1.20. Кардиология
	3.1.9. Хирургия
	3.1.13. Урология и андрология
	3.3.1. Анатомия человека
	3.3.2. Патологическая анатомия
	3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Работы должны являться оригинальными исследованиями авторов, имеющими существенное значение для соответствующей области научных знаний. Работа должна сопровождаться направительным письмом организации и содержать собственноручные подписи всех авторов и направление в печать руководителя подразделения. Размер статьи – до 8–10 страниц, включая таблицы и все иллюстративные материалы. Публикации бесплатны для всех авторов, в том числе плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ

Статья предоставляется в печатном варианте с подписями всех авторов и в электронном варианте на CD или по электронной почте на адрес vestnik@volgmed.ru в текстовом формате «.doc». Статья оформляется с полями по 2,5 см со всех сторон, набор через 1,5 интервала, абзацный отступ 1,25 см. Основной шрифт – Times New Roman, 14. Таблицы, схемы и рисунки помещаются в тексте по ходу изложения.

Титульная часть должна содержать:

- индекс УДК;
 - название статьи;
 - инициалы и фамилии авторов;
 - наименование организации, подразделения (обязательны цифровые сноски от фамилий авторов при наличии нескольких организаций);
 - развернутую аннотацию (до 250 слов) или резюме (250–300 слов), которое содержит введение, материалы и методы, результаты, выводы;
 - ключевые слова (3–15);
 - сведения о финансировании, благодарности (при наличии).
- Английский перевод титульной части: название, авторы, организация, аннотация (резюме), ключевые слова.

Текст статьи излагается в соответствии с пунктами:

- цель работы;
- методика исследования;
- результаты исследования и обсуждение;
- заключение.

После текста статьи должны быть размещены:

– СПИСОК ИСТОЧНИКОВ – перечень затекстовых библиографических ссылок, включающий записи только на ресурсы, которые упомянуты или цитируются в основном тексте статьи. Библиографические записи в СПИСКЕ ИСТОЧНИКОВ нумеруют и располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи: 1, 2, 3 и т.д. В тексте ссылки ставятся в квадратных скобках. Дополнительно приводят перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице (REFERENCES). Оба списка должны быть оформлены стилем Vancouver Style;

– сведения об авторах: ФИО полностью, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail, контактный (мобильный) телефон каждого автора, ORCID (при наличии).

Также необходимо указать почтовый адрес одного из авторов для пересылки журналов при оформлении подписки.

Основные сведения об авторах содержат:

- имя, отчество, фамилию автора (полностью);
- наименование организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т.п.);

– адрес организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (город и страна);

– электронный адрес автора (e-mail);

– открытый идентификатор учёного (Open Researcher and Contributor ID – ORCID) (при наличии).

Адрес организации (учреждения), где работает или учится автор, может быть указан в полной форме.

Электронный адрес автора приводят без слова "e-mail", после электронного адреса точку не ставят.

ORCID приводят в форме электронного адреса в сети «Интернет». В конце ORCID точку не ставят.

Наименование организации (учреждения), её адрес, электронный адрес и ORCID автора отделяют друг от друга запятыми.

В случае, когда автор работает (учится) в нескольких организациях (учреждениях), сведения о каждом месте работы (учёбы) указывают после имени автора на разных строках и связывают с именем с помощью надстрочных цифровых обозначений.

Иллюстративный материал должен быть подготовлен для черно-белой печати, цветная печать оговаривается с редакцией дополнительно. Подписи под рисунками печатаются непосредственно после рисунка. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать методы окраски и увеличение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

Цитируемая литература приводится после заключения статьи в порядке цитирования источников в тексте статьи. Максимальный объем – 10 источников, указания на публикации старше 10 лет должны являться исключениями (приоритеты, основные методы, общепринятые классификации или стандарты). Не допускаются ссылки на неопубликованные статьи, тезисы и препринты. По диссертационным работам возможны ссылки только на авторефераты.

Список источников должен быть полностью продублирован на английском языке в формате References с указанием при переводе источников с русского языка (In Russ.).

Примеры оформления:

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Ланда И.В. Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии. *Успехи физиологических наук*. 2019;50(4):64–80.

2. Воробьев А.А., Соловьева И.О., Андрющенко Ф.А. и др. Терминология и классификация экзоскелетов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;3(55):71–78.

3. Santucci D., Racca A., Alleva E. When nerve growth factor met behavior. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1331:205–214. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.

4. Деларю В.В., Туровская Н.Г. Специальная психология: учебное пособие. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2018. 164 с.

5. Кочконян А.С., Арутюнян Ю.С., Кочконян Т.С. и др. Клиническая анатомия зубов и зубочелюстных сегментов. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. 188 с.

REFERENCES

1. Kuznik B.I., Davydov S.O., Landa I.V. Nerve growth factor (NGF) and its role in conditions of norm and pathology. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in physiological sciences*. 2019;50(4):64–80. (In Russ.).

2. Vorobyev A.A., Solovyeva I.O., Andrushhenko F.A., Zasyapkina O.A., Krivonozhkina P.S., Pozdnjakov A.M. Terminology and classification of exoskeletons. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2015;3(55):71–78. (In Russ.).

3. Santucci D., Racca A., Alleva E. When nerve growth factor met behavior. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1331:205–214. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.

4. Delarue V.V., Turovskaya N.G. Special psychology: textbook. Volgograd: VolgGMU Publishing House; 2018. 164 p. (In Russ.).

5. Kochkonyan A.S., Harutyunyan Yu.S., Kochkonyan T.S. et al. Clinical anatomy of teeth and dentoalveolar segments. Stavropol: StGMU Publishing House; 2015. 188 p. (In Russ.).

ПОДГОТОВКА К ПУБЛИКОВАНИЮ И ИЗДАТЕЛЬСКИЕ ПРАВА

Окончательное решение о публикации принимается на заседании редакционной коллегии с учетом заключения рецензента.

Научное издание

**Вестник Волгоградского государственного медицинского университета/
Journal of Volgograd State Medical University**

<https://journals.eco-vector.com/1994-9480>

Ежеквартальный научно-практический журнал. Том 20, № 3. 2023

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Регистрационный номер ПИ № ФС 77-79562 от 27.11.2020 г.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция – декабрь 2022 г.), утвержденный Президиумом Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

Редактирование *Н. Н. Золиной*
Компьютерная верстка *М. Ю. Лепеско*
Дизайн обложки *С. И. Помещиков*
Предпечатная подготовка обложки *С. Е. Акимова*

Директор Издательства ВолгГМУ *И. В. Казимирова*

Дата выхода в свет 30.09.2023 г.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times New Roman. Уч.-изд. л. 20,86. Усл.-печ. л. 22,09 + 0,23 (подписная карточка).
Тираж 100 экз. Заказ № 274.

Цена свободная.

Учредитель:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Адрес издателя:
400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Адрес редакции:
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Отпечатано в производственно-полиграфическом отделе Издательства ВолгГМУ.
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Подписной индекс: ПП653