

Т. 21, № 1 январь–март 2024



ISSN 1994-9480

ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

JOURNAL OF VOLGOGRAD
STATE MEDICAL UNIVERSITY

16+

2024

1



ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ QUARTERLY SCIENTIFIC JOURNAL

Том 21, № 1
ЯНВАРЬ-МАРТ
2024

**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
2024

ДОРОГОЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Первый номер 2024 года журнала «Вестник ВолгГМУ» посвящен 35-летию Волгоградского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, актуальным вопросам фундаментальной и клинической медицины, а также оригинальным экспериментальным исследованиям.

Открывает номер лекция о технологиях искусственного интеллекта как средства анализа данных в морфологии. В статье приводится краткая характеристика ключевых понятий и актуальных достижений в области искусственного интеллекта, машинного обучения и нейронных сетей в морфологии.

В первой обзорной статье представлен анализ литературных данных, посвященных влиянию эмоционального интеллекта на качество и сроки адаптации пациента к стоматологическому вмешательству. Особое внимание уделялось влиянию эмоционального интеллекта на эффективность работы врачей различного профиля, а также способам ее коррекции путем немедикаментозного воздействия. Второй обзор литературы охватывает вопросы эффективности препарата «Сейзар», его профиля безопасности, а также сравнения с другими вариантами терапии биполярного аффективного расстройства. В третьей обзорной статье обобщаются последние данные о роли ангиопоэтин-подобных белков 3-го и 4-го типов в регуляции липидного обмена, о связи ангиопоэтин-подобных белков с метаболическими расстройствами, включая патологию почек, а также о возможном терапевтическом применении ингибиторов ангиопоэтин-подобных белков при дислипидемии и протенирии.

В рубрике «В помощь практическому врачу» приводится клиническая оценка применения модифицированного способа лигирования свищевого хода в межсфинктерном пространстве при чрессфинктерных параректальных свищах, а также описан клинический случай госсипибомы у молодой женщины.

Оригинальные статьи в этом номере предоставлены авторами из различных городов России: Астрахани, Волгограда, Воронежа, Донецка, Иркутска, Калуги, Курска, Москвы, Новосибирска, Орла, Оренбурга, Санкт-Петербурга, Ставрополя, Тамбова, Хабаровска, Чебоксар.

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



35 ЛЕТ МЫ ДАРИМ СЧАСТЬЕ ВИДЕТЬ!

В этом году Клиника Волгоградского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России отмечает свой юбилей! Под руководством академика Святослава Николаевича Федорова 28 декабря 1988 года был открыт Волгоградский филиал Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза», что положило начало развитию современных офтальмологических технологий в нашем регионе. За 35 лет успешной работы в Клинике Волгоградского филиала было обследовано более 2,2 млн человек и проведено 770 тысяч операций и курсов лечения.

В 2018 г. МНТК «Микрохирургия глаза» получил статус Национального медицинского исследовательского центра. В настоящее время наша Клиника является не только флагманом оказания высокотехнологичной офтальмологической помощи, но и научным, образовательным и методическим центром в регионе Нижнего Поволжья и Южном федеральном округе. За 35 лет сотрудниками Клиники опубликовано 867 научных работ в российской и зарубежной печати, выпущено 14 монографий и методических рекомендаций, получено 244 патента РФ на изобретения.

Коллектив Клиники Волгоградского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» – это команда единомышленников, работающих под девизом «Мы дарим счастье видеть!». Мы гордимся своим прошлым, активно совершенствуемся в настоящем и уверенно смотрим в будущее!

Директор Волгоградского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России

В. П. Фокин



Научная статья

УДК 616-091

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-3-8>

Искусственный интеллект, машинное обучение и нейронные сети в морфологии

Н.А. Дорофеев^{1,2}✉, Г.Л. Снигур^{1,2}, М.Ю. Фролов^{1,2}, А.В. Смирнов^{1,2}, Д.А. Сасов³, А.В. Зубков^{1,3}¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия²Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия³Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Наука о данных – область информатики, занимающаяся прикладным анализом данных – зарекомендовала себя как ценный инструмент во многих областях жизни человека, в том числе медицине в целом и морфологии в частности. Чтобы в полной мере понять и раскрыть потенциал входящих в него методов, необходимо иметь представление об их сущности, возможностях и ограничениях. В статье приводится краткая характеристика ключевых понятий и актуальных достижений в области искусственного интеллекта, машинного обучения и нейронных сетей в морфологии.

Ключевые слова: Data Science, наука о данных, морфология, искусственный интеллект, машинное обучение, нейронные сети

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-3-8>

Artificial intelligence, machine learning and neural networks in morphology

N.A. Dorofeev^{1,2}✉, G.L. Snigur^{1,2}, M.Yu. Frolov^{1,2}, A.V. Smirnov^{1,2}, D.A. Sasov³, A.V. Zubkov^{1,3}¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia²Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia³Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia

Abstract. Data science, the field of computer science dealing with applied data analysis, has established itself as a valuable tool in many areas of human life, including medicine in general and morphology in particular. In order to fully understand and unlock the potential of the methods included in it, it is necessary to have an idea of their essence, capabilities and limitations. The article provides a brief description of the key concepts and current achievements in the field of artificial intelligence, machine learning and neural networks in morphology.

Keywords: Data Science, data science, morphology, artificial intelligence, machine learning, neural networks

ВВЕДЕНИЕ

Цифровизация медицины в целом и морфологии в частности в последние десятилетия развивается быстрыми темпами. Благодаря совершенствованию вычислительной техники на бюджетном ноутбуке можно производить операции, доступные ранее лишь крупным компаниям и исследовательским центрам. Возможность бесплатного использования целого ряда передовых технологий, адаптации их под собственные нужды позволила заниматься разработкой и внедрением инновационных продуктов небольшим командам. *Data science (DS)*, русск. Наука о данных) – область информатики, занимающаяся изучением и прикладным применением методов поиска, обработки и визуализации данных – заняла прочное место в повседневной жизни современного человека, помогая автоматизировать не только рутинные, но и более сложные манипуляции, ранее недоступные для выполнения машиной.

С *DS* связаны такие понятия как искусственный интеллект (ИИ), машинное обучение (МО) и нейронные сети (НС). ИИ в прикладном смысле – раздел информатики, направленный на создание вычислительных систем, программ, имитирующих разумные действия и рассуждения [1, 2, 3, 4, 5]. Данный термин не является новым, так как активно используется уже на протяжении нескольких десятилетий, а технологии, которые за ним стоят, нашли практическое применение в большинстве сфер жизни человека. Однако ИИ – очень широкое понятие, включающее в себя все – от простых математических расчетов и алгоритмов, наиболее часто встречающихся в реальности, до искусственного разума, описанного фантастами.

Также в этот перечень входит МО – набор методов решения задач путем обучения алгоритма на схожих задачах [1, 3, 4, 5]. Результатом так называемого обучения – предоставления набора данных с необходимыми примерами и применения к ним определенной

методики расчетов – является математическая модель, способная с известной эффективностью решать задачу какого-либо класса. Среди этих задач наиболее часто встречаются классификация, когда входные данные делятся на известные классы; кластеризация, отличающаяся от предыдущей заранее неизвестным перечнем категорий, рассчитываемым непосредственно в процессе обучения; регрессия, применяемая для прогнозирования будущих значений; снижение размерности данных и поиск ассоциаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения этих типов задач разработано огромное множество математических алгоритмов, которые подразделяются на две большие категории – обучение «с учителем» (классификация, регрессия) и «без учителя» (кластеризация, снижение размерности и поиск ассоциаций) [2, 4]. В первом случае набор данных для построения модели МО, содержащий примеры решаемой задачи, включает в себя как признаки, по которым производится расчёт, так и «правильный ответ», результат, который должен быть получен в итоге. Во втором случае имеются только входные данные, зачастую потому, что необходимый результат неизвестен в принципе, и с помощью алгоритма вычисляется возможный вариант решения задачи, производится поиск неясных признаков.

Методы МО включают в себя как простые, понятные, но слабо применимые на практике, такие как линейная регрессия, так и более сложные, показывающие хорошие и отличные результаты, но также имеющие свои ограничения – алгоритмы на основе «деревьев решений», НС (подсемейство моделей МО) и другие.

Для оценки эффективности и отбора моделей используются несколько основных общепринятых метрик: *accuracy* (русс. точность), *precision* (русс. точность), *recall* (англ. отзыв) и *AUC* (англ. *the Area Under a Curve*, русс. площадь под кривой). Они по-разному связаны с положительными (англ. *Positive, P*) и отрицательными (англ. *Negative, N*) истинными (англ. *True, T*) и ложными (англ. *False, F*) результатами расчётов.

Accuracy представляет из себя долю правильных ответов (как *TP*, так и *TN*), что является интуитивно понятной оценкой, но она становится мало полезной в задачах, когда данные разделены на группы (классы) неравномерно (один или несколько из них встречаются значительно реже либо чаще других).

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

Precision рассчитывается как доля *TP* среди всех ответов, названных моделью положительными (как правильно, так и ложно).

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP}$$

Третья мера – *recall* – является долей *TP* ответов, найденных моделью среди всех релевантных элементов, то есть насколько хорошо *TP* отличаются от *FN*. Во всех предыдущих случаях чем выше точность модели, тем ближе значение метрики стремится к единице (ста процентам).

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN}$$

Последняя указанная мера – *AUC* – представлена так называемой площадью под кривой ошибок (англ. *ROC-curve, Receiver Operating Characteristic curve*), которая строится в координатах доли *TP*, являющихся значением *recall*, и доли *FP* (рис. 1). Ее оценка похожа на предыдущие тем, что чем эффективнее модель, тем ближе показатель *AUC* к единице (ста процентам), но при этом показатель метрики «0,5» (50 %) означает полное отсутствие предсказательной силы, случайное определение *TP* и *FP* с равной вероятностью. Также есть и другие способы оценки эффективности, также используемые в ряде случаев – *F*-мера (агрегированные вместе *precision* и *recall*, лучшее значение также стремится к единице), *AUC* под кривой *precision-recall*, логистическая функция потерь и другие.

Программы и приложения, основанные на технологиях ИИ и МО, незаметно для многих стали подручными инструментами, используемыми каждый день. Коснулись они и такой консервативной отрасли, как медицина. Хотя в ней и имеется целый ряд понятных и во многом оправданных барьеров для внедрения современных методов обработки всевозможных медицинских данных, в мировом научном сообществе уже имеются примеры использования ИИ в качестве помощника врача. Современный ИИ в большинстве своем относится к так называемому «слабому», предназначенному для решению какой-либо конкретной задачи, но его результативность в конкретном приложении может равняться показываемой профильным специалистом или превышать ее по разным параметрам.

Одним из наиболее популярных и наглядных разделов *DS* в настоящее время стало «компьютерное зрение» – направление анализа изображений для получения из них нужной информации, основанное в большинстве случаев на различных вариациях НС. Вполне ожидаемо оно начало находить свое применение в диагностике заболеваний, особенно в рентгенологии и морфологии. Активное развитие анализа рентгенограмм и томограмм обусловлено сложившимся процессом получения рентгеновских снимков, уже включающем в себя хранение оцифрованных изображений, вывод их на монитор

для оценки специалистом. При этом возможность практического применения цифровых технологий в патологической анатомии появилась сравнитель-

но недавно – с вводом сканирующих микроскопов, позволяющих получить полное изображение микропрепарата (англ. *whole slide image, WSI*).

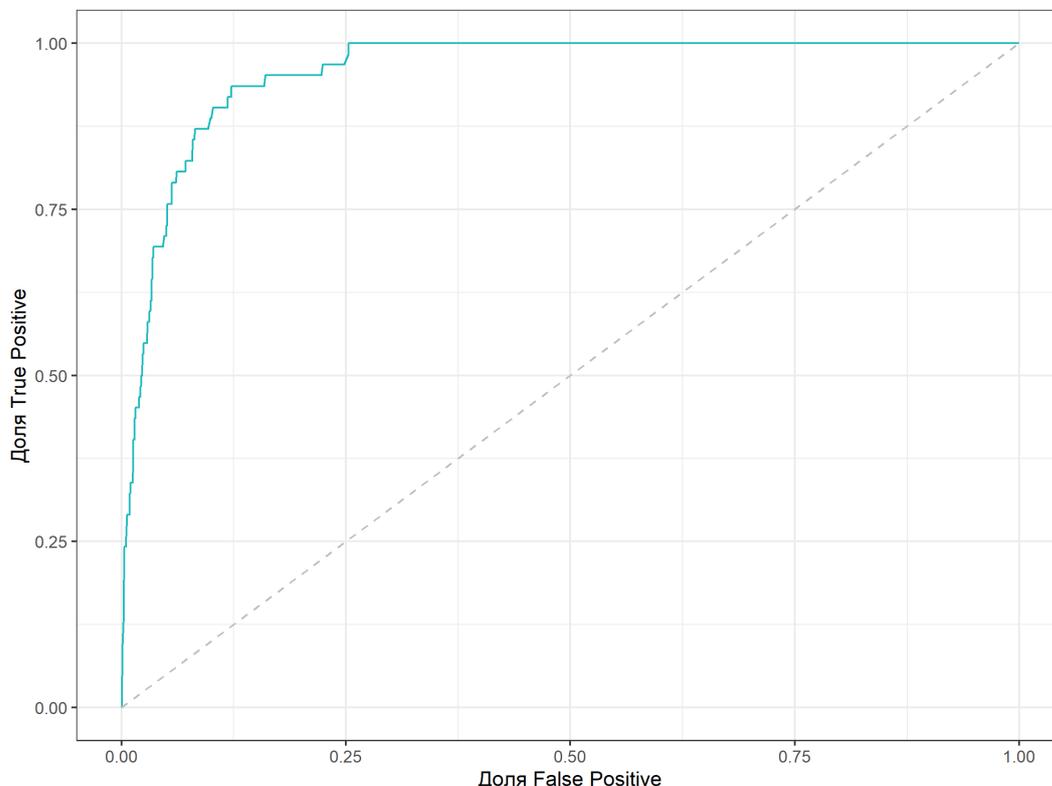


Рис. 1. Пример построения ROC-кривой. В данном случае показатель AUC равен 0,969

Интерес исследователей в данной области значительно вырос, что отражают публикации по запросам *artificial intelligence in pathology* (русс. ИИ в патологии), *machine learning in pathology* (русс. МО в патологии), *neural network in pathology* (русс. НС в патологии). Их количество в библиотеке *PubMed.gov* выросло с десятков в конце двадцатого века, до сотен и тысяч к настоящему времени. При этом чаще употребляется понятие ИИ, а НС уступили в последние годы второе место МО (рис. 2). Русскоязычные работы по этой тематике также имеются, но встречаются значительно реже и представлены в основном обзорными исследованиями, либо изучением алгоритмического ИИ в рамках цифровой патологии [6, 7, 8]. Однако есть и оригинальные публикации, затрагивающие МО и НС [9].

Работы исследовательского уровня были доступны и ранее, с накоплением базы микрофотографий с помощью цифровых камер – дополнительного модуля, редко используемого в повседневной работе врача-патологоанатома. Однако полученные по такому сценарию модели МО могут в дальнейшем использоваться в том числе для анализа *WSI*.

Опыт, накопленный по теме компьютерного зрения в морфологии, представлен в публикациях авто-

ров по всему миру. Исследователи в большей степени занимаются вопросами онкологии, решая целый ряд задач. В их число входят определение первичного опухолевого очага, дифференциация инвазивных форм рака *in situ* и различных доброкачественных изменений, поиск метастазов, анализ экспрессии биомаркеров по результатам иммуногистохимического окрашивания, подсчет прогностически значимых показателей и индексов, сегментация изображений – выделение тех или иных структур, а также такие в большей степени исследовательское направление, как прогнозирование экспрессии конкретных маркеров по микропрепаратам, окрашенным гематоксилином и эозином.

Среди органов, систем и патологических состояний внимание обычно уделяется наиболее встречающимся. Одним из них является рак молочной железы, наиболее изученный в указанном контексте. Целью одних работ была дифференциальная диагностика злокачественного поражения от незлокачественного с/без выделением(-ия) карцином *in situ* и гиперплазии. Эффективность разных моделей достигала 83,3 % (*accuracy*), 81 % (*precision*), 0,962 (*AUC*), а чувствительность и специфичность 89 и 80 % соответственно, что было сопоставимо с результатами

патологов либо превосходило последние [1, 3]. На замороженных срезах показатель *accuracy* достигал 94,96 % [2]. При этом модели, обученные на гистологическую классификацию опухолей, пока-

зывали *accuracy* в 90,66–93,81 % [5]. Менее впечатляющие результаты были получены при оценке степени дифференцировки злокачественных новообразований – 69 % *accuracy* [5].

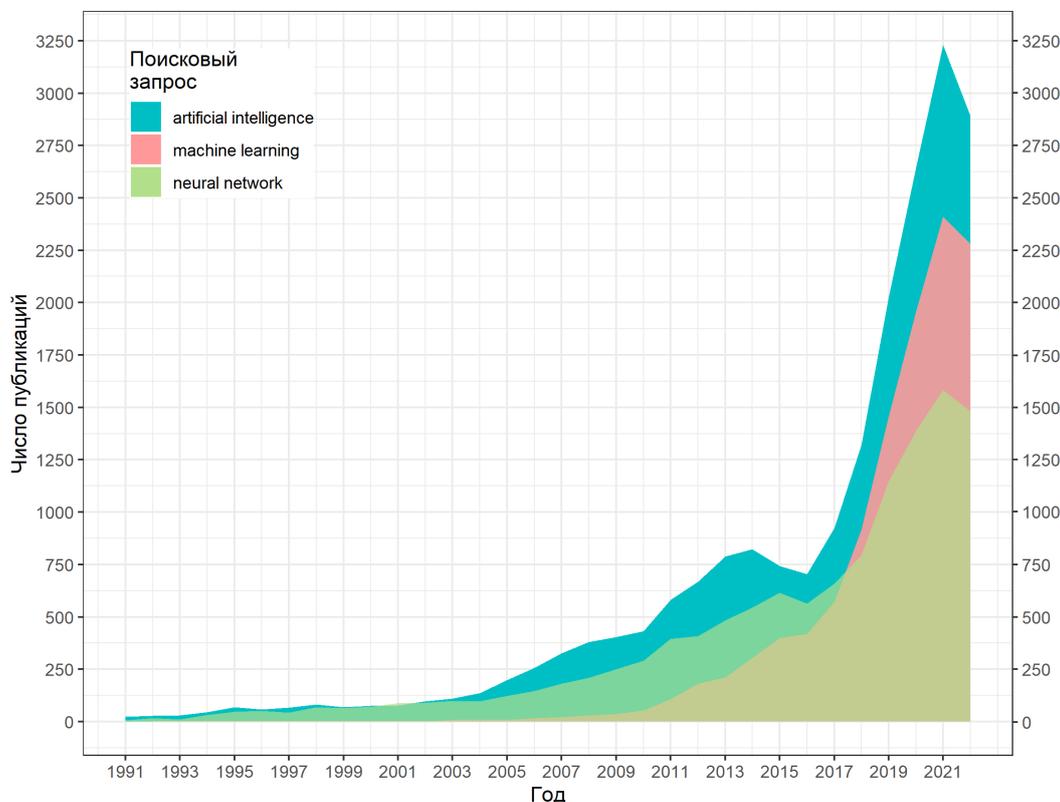


Рис. 2. Ежегодная динамика публикации работ по запросам ИИ, МО и НС в патологии, по данным PubMed.gov

Другие модели, обученные в рамках соревнования *CAMELYON16*, целью которого было распознавание метастазов рака молочной железы в лимфоузлах, показали лучшее значение *AUC*, равное 0,925, что было несколько меньше, чем результаты патологов (0,9664) [3]. Однако при использовании результатов работы моделей специалисты показали результат в 0,9948, что обеспечивало снижение процента ошибок человека примерно на 85 % [3]. По результатам других авторов, лучшая модель показывала 0,994 *AUC*, тогда как патологи лишь 0,810 [3]. Согласно ещё одному исследованию, презентованная авторами модель, показывающая 100-процентную чувствительность, может снизить нагрузку на врача благодаря скринингу микропрепаратов на 58,2 % [1].

Также МО использовалось для подсчёта митозов, индекса *Ki-67*, индекса пролиферации, иммунных клеток, *HER2*, *ER*, *PR* статуса, показывая во многих случаях убедительные результаты [5].

Кроме рака молочной железы активно разрабатываются вопросы детекции и классификации злокачественных опухолей легкого, простаты, мозга, яичников, шейки матки, желудка, толстой кишки,

щитовидной железы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, меланомы, остеосаркомы [1, 2, 3, 5, 10]. Модели обучают классифицировать рак простаты по Глиссону, что является одной из проблемных тем современной онкоморфологии ввиду значительных расхождений оценок между разными специалистами и центрами [1, 2]. Менее охвачены, но тоже исследуются в контексте применения МО темы сердечной недостаточности, глютеновой болезни [1].

Отдельно стоит отметить, что с помощью анализа гистологических микропрепаратов можно не только отвечать на вопросы морфологии, но и на прямую получать прогностическую информацию, полезную лечащему врачу. Так, дополняя набор микрофотографий для обучения моделей данными об исходах, можно оценивать прогноз для конкретного пациента уже только по входному микропрепарату [2, 5, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информатизация и цифровизация здравоохранения и морфологии предоставляют возможность автоматизации процессов различного уровня сложности. С помощью методов *DS*, в частности ИИ, МО и НС,

исследователями из разных стран разрабатываются способы анализа изображений микропрепаратов, имеющие ценность как для морфологов, так и для клиницистов. Несмотря на наличие трудностей и ограничений, которые необходимо преодолеть, прежде чем современные технологии обработки медицинских данных войдут в повседневную практику врача-патологоанатома, опубликованные результаты уже показывают их потенциал в улучшении диагностики и, как следствие, лечения широкого спектра заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Acs B., Rantalainen M., Hartman J. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology. *Journal of internal medicine*. 2020;1(288):62–81.
2. Chang H.Y., Jung C.K., Woo J.I. et al. Artificial intelligence in pathology. *Journal of pathology and translational medicine*. 2019;1(53):1–12.
3. Cui M., Zhang D. Y. Artificial intelligence and computational pathology. *Laboratory Investigation*. 2021;4(101):412–422.
4. Förtsch S., Klauschen F., Hufnagl P., Roth W. Artificial intelligence in pathology. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021;12(118):199.
5. Jiang Y., Yang M., Wang S. et al. Emerging role of deep learning-based artificial intelligence in tumor pathology. *Cancer communications*. 2020;4(40):154–166.
6. Ганцев Ш.Х., Франц М.В. Искусственный интеллект как инструмент поддержки в принятии решений по диагностике онкологических заболеваний. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018;13;4(76):67–71.
7. Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Тертычный А.С., Шадеркина А.И. Цифровая патоморфология: создание системы автоматизированной микроскопии. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2021;7(4):27–47. doi: 10.29188/2712-9217-2021-7-4-27-47.
8. Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Сельчук В.Ю. и др. Цифровая медицина: искусственный интеллект в телемедицинских технологиях диагностики онкологических заболеваний. *Управление развитием крупномасштабных систем (MLSD '2019)*. 2019:1125–1128. doi: 10.25728/mlsd.2019.1.1125.
9. Борбат А.М., Лишук С.В. Первый российский набор данных гистологических изображений патологических процессов молочной железы. *Врач и информационные технологии*. 2020;3:25–30. doi: 10.37690/1811-0193-2020-3-25-30.
10. Yoshida H., Kiyuna T. Requirements for implementation of artificial intelligence in the practice of gastrointestinal pathology. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;21(27):2818.

REFERENCES

1. Acs B., Rantalainen M., Hartman J. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology. *Journal of internal medicine*. 2020;1(288):62–81.
2. Chang H.Y., Jung C.K., Woo J.I. et al. Artificial intelligence in pathology. *Journal of pathology and translational medicine*. 2019;1(53):1–12.
3. Cui M., Zhang D. Y. Artificial intelligence and computational pathology. *Laboratory Investigation*. 2021;4(101):412–422.
4. Förtsch S., Klauschen F., Hufnagl P., Roth W. Artificial intelligence in pathology. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021;12(118):199.
5. Jiang Y., Yang M., Wang S. et al. Emerging role of deep learning-based artificial intelligence in tumor pathology. *Cancer communications*. 2020;4(40):154–166.
6. Gantsev Sh.Kh., Frants M.V. Artificial intelligence as a tool for decision-making support in the diagnostics of oncological diseases. *Meditinskii vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal*. 2018;13;4(76):67–71. (In Russ.).
7. Lebedev G.S., Shaderkin I.A., Tertychny A.S., Shaderkina A.I. Digital pathomorphology: creation of an automated microscopy system. *Zhurnal telemeditsiny i elektronnoogo zdavookhraneniya = The journal of telemedicine and e-Health*. 2021;7(4):27–47. (In Russ.) doi: 10.29188/2712-9217-2021-7-4-27-47.
8. Nikitaev V.G., Pronichev A.N., Selchuk V.Yu. et al. Digital medicine: artificial intelligence in telemedicine technologies for the diagnosis of cancer. *Upravlenie razvitiem krupnomasshtabnykh sistem (MLSD '2019) = Management of Large Scale Systems Development (MLSD '2019)*. 2019:1125–1128. (In Russ.) doi: 10.25728/mlsd.2019.1.1125.
9. Borbat A.M., Lishchuk S.V. The first Russian breast pathology histologic images data set. *Vrach i informatsionnye tekhnologii = Medical doctor and information technologies*. 2020;3:25–30. (In Russ.) doi: 10.37690/1811-0193-2020-3-25-30.
10. Yoshida H., Kiyuna T. Requirements for implementation of artificial intelligence in the practice of gastrointestinal pathology. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;21(27):2818.

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

Информация об авторах

Никита Алексеевич Дорофеев – младший научный сотрудник, лаборант-исследователь, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ dorofeev.na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2679-7524>

Григорий Леонидович Снигур – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; glsnigur@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8612-6186>

Максим Юрьевич Фролов – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; clinpharmgussia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>

Алексей Владимирович Смирнов – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; alexeysmirnov.volgsmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Дмитрий Александрович Сасов – магистрант по специальности «Программное обеспечение автоматизированных систем», Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия; s-dima29@yandex.ru

Александр Владимирович Зубков – ведущий инженер-программист Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия; zubkov.alexander.v@gmail.com

Статья поступила в редакцию 20.06.2023; одобрена после рецензирования 25.10.2023; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Nikita A. Dorofeev – Junior Researcher, Laboratory Assistant, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; dorofeev.na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2679-7524>

Grigory L. Snigur – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; glsnigur@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8612-6186>

Maxim Yu. Frolov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; clinpharmrussia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>

Alexey V. Smirnov – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; alexeysmirnov.volggmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Dmitry A. Sasov – a master's student in the specialty "Software for automated Systems", Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia; s-dima29@yandex.ru

Alexander V. Zubkov – Leading Software Engineer Volgograd State Medical University, Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia; zubkov.alexander.v@gmail.com

The article was submitted 20.06.2023; approved after reviewing 25.10.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Обзорная статья

УДК 616.31:614.253+159.9

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-9-14>

Эмоциональный интеллект как фактор адаптации к стоматологическому вмешательству

Д.В. Михальченко, Р.А. Кудрин ✉, В.Н. Наумова, А.Д. Михальченко

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В ходе работы проводился поиск информации в открытых источниках научной литературы с целью проведения анализа публикаций, посвященных влиянию эмоционального интеллекта на качество и сроки адаптации пациента к стоматологическому вмешательству. Глубина поиска научной литературы составила 20 лет. В список проанализированных источников вошли книги, монографии, статьи в журналах, статьи в сборниках научных конференций, диссертации, освещающие содержание термина «эмоциональный интеллект», а также проблемы адаптации пациентов к стоматологическому вмешательству с учетом роли тревожности, стресса, эмоционального интеллекта в данном процессе. Особое внимание уделялось влиянию эмоционального интеллекта на эффективность работы врачей различного профиля, а также способам ее коррекции путем немедикаментозного воздействия.

Ключевые слова: эмоциональный интеллект, тревожность, стоматологическое вмешательство, адаптация к стоматологическому вмешательству, адаптация к стоматологическому лечению

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-9-14>

Emotional intelligence as a factor of adaptation to dental intervention

D.V. Mikhalchenko, R.A. Kudrin ✉, V.N. Naumova, A.D. Mikhalchenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. In the course of the work, information was searched in open sources of scientific literature in order to analyze publications on the impact of emotional intelligence on the quality and timing of patient adaptation to dental intervention. The depth of scientific literature search was 20 years. The list of sources analyzed included books, monographs, articles in journals, articles in collections of scientific conferences, dissertations covering the content of the term "emotional intelligence", as well as the problems of adapting patients to dental intervention, taking into account the role of anxiety, stress, and emotional intelligence in this process. Particular attention was paid to the influence of emotional intelligence on the effectiveness of the work of doctors of various profiles, as well as ways to correct it through non-drug effects.

Keywords: emotional intelligence, anxiety, dental intervention, adaptation to dental intervention, adaptation to dental treatment

ВВЕДЕНИЕ

Проблема адаптации пациентов к стоматологическому вмешательству, в целом, и ортопедическим стоматологическим конструкциям, в частности, в настоящее время сохраняет свою актуальность [1, 2]. Несмотря на большое количество исследований в данном направлении, восстановление после лечения, протезирования или иного стоматологического вмешательства не всегда проходит по запланированному сценарию и создает дополнительные проблемы для врача и пациента. Чаще всего сложности в привыкании к стоматологическому лечению связывают с качеством его проведения, особенностями клинической ситуации, психофизиологическими характеристиками личности пациента, наличием эмоционального стресса [3]. При этом пациенты

со схожими клинической ситуацией и личностными характеристиками по-разному реагируют на одно и то же лечение, а сроки адаптации порой увеличиваются в несколько раз. Причина таких существенных различий связана с тем, что в процессе лечения не учитываются особенности эмоционально-волевой сферы и интеллекта, как врача, так и пациента [4].

Взаимодействие интеллекта и формирующегося ответа на раздражитель, преобладание разума над эмоциями, способность человека понимать намерения, мотивацию и желания, как свои, так и других людей, управлять собственными эмоциями и эмоциями других людей для решения конкретных задач изучались авторами достаточно давно и получили название эмоционального интеллекта (Emotional Intelligence, EI) [5, 6, 7, 8]. Существует

несколько теорий эмоционального интеллекта, однако их детальное изучение позволяет сделать вывод о том, что содержание данного понятия достаточно широкое и мало разработанное при использовании в разных сферах деятельности человека [9]. Применительно к адаптации пациента к любому виду лечебно-диагностических процедур, в том числе стоматологическому вмешательству, роль эмоционального интеллекта описана также недостаточно полно, хотя исследования в этой области ведутся.

Поскольку эмоции человека оказывают непосредственное влияние на внутриличностные и межличностные реакции и взаимоотношения, эмоциональный интеллект можно считать одной из ключевых составляющих успешной деятельности профессионалов различного профиля, в частности, специалистов в области медицины [10, 11]. Следовательно, как со стороны врача, так и со стороны пациента, эмоциональный коэффициент (Emotional Quotient, EQ), отражающий уровень эмоционального интеллекта, является значимым фактором успешности лечебно-диагностических процедур.

Результаты исследования И.А. Синкевич (2020) показали, что высокому EQ соответствует низкий уровень реактивной и личностной тревожности [1]. Представители низкого эмоционального интеллекта характеризуются высоким уровнем тревожности, а у лиц со средним EQ отмечается средний ее уровень. К аналогичным выводам в своей работе пришла О.В. Грибкова (2012), согласно данным которой низкому EQ, в том числе таких его компонентов, как управление своими эмоциями и самомотивация, соответствуют высокий и средний уровни личностной тревожности [2].

Таким образом, поскольку эмоциональный интеллект имеет обратную связь с тревожностью, он становится важнейшим звеном в реакции пациента на производимые стоматологические манипуляции. Структура и общий уровень EI как врача, так и пациента, являются значимыми факторами, оказывающими непосредственное влияние на качество и сроки адаптации к стоматологическому вмешательству, коррекция которых, безусловно, скажется на эффективности работы специалистов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Современное понятие «эмоциональный интеллект» является логическим продолжением и развитием концепции социального интеллекта, предложенной еще в начале XX века [12, 13]. Впервые термин «эмоциональный интеллект» появился в 1990 году [14]. При этом изменился научный взгляд на соотношение интеллекта и эмоций в общем результате деятельности человека, поскольку теперь обоим составляющим стало уделяться равное внимание, а традиционный психометрический интеллект (Intelligence Quotient, IQ) потерял свою главенствующую роль в сравнении с эмоциями [7, 8].

По мнению ряда авторов, IQ ничего не говорит о личности человека, в целом, без его способности понимать свои личностные возможности и умения, а также способы их реализации [7, 15, 16]. Однако кроме внутриличностного интеллекта, большое значение в медицине имеет межличностный интеллект, основанный на способности понимать эмоции других людей, прогнозировать их вероятные реакции, а по возможности – и влиять на них [17].

В основе большинства теорий эмоционального интеллекта лежит «способность» человека отслеживать свои и чужие эмоции, чувства, различать их и направлять информацию для решения конкретных задач [18]. Причем основными этапами в формировании поведения являются восприятие своих и чужих эмоций, вызывание и использование эмоций благоприятным для себя способом, понимание эмоций и управление эмоциями, своими и других людей [6]. Другими словами, эмоциональный интеллект – это способность перерабатывать информацию, содержащуюся в эмоциях, с последующим принятием решений [5].

Таким образом, если переложить данные аспекты на оказание стоматологической помощи, то можно предположить, что идеальный исход лечения будет не только тогда, когда врач четко понимает клиническую ситуацию и план лечения, но и при активном использовании эмоциональной информации как основы для мышления и принятия решений [15, 19].

Наличие постоянных противоречий между профессиональными требованиями к работе врача-стоматолога, видением врача и пожеланиями пациента влечет за собой необходимость решать разнообразные задачи максимально быстро и правильно, что не всегда возможно при «натиске» эмоций пациента в той или иной ситуации [19]. Высокий уровень эмоционального интеллекта позволяет находить правильный выход из сложных ситуаций, не поддаваясь эмоциям [20].

В последнее время эмоциональный интеллект рассматривается как альтернатива традиционному интеллекту [21, 22]. Согласно данным ряда авторов, эмоциональный интеллект играет решающую роль в успешности профессиональной деятельности в различных сферах, в том числе в медицине и фармации [23, 24]. При этом многие исследователи видят большую прогностическую ценность именно в коэффициенте эмоционального интеллекта (EQ) [25, 26, 27].

Особое значение эмоциональный интеллект приобретает в тех случаях, когда стрессовая ситуация заставляет врача подчиняться эмоциям, а не логике [28]. Исследование эмоционального интеллекта врача могло бы позволить проводить профессиональный отбор на этапе обучения или трудоустройства, создать возможность для врача посещения дополнительных тренингов по управлению эмоциями [20]. Однако все это может не иметь достаточного эффекта при низком

эмоциональном интеллекте пациента. Если у врача-стоматолога есть возможность дополнительной подготовки, то пациент оказывается не способным справиться со своими эмоциями, поскольку не умеет и не знает, как ими управлять. Здесь на первый план снова выходит умение врача управлять не только своими эмоциями, но и эмоциями пациента, умение понимать и слышать пациента, выстраивать с ним эффективную коммуникацию при любом исходе лечения и реакции на проведенные мероприятия, даже в тех случаях, когда пациент выходит за рамки эмоциональной дозволенности [29].

Одним из преимуществ EQ перед IQ является то, что эмоциональный интеллект в отличие от психометрического можно развивать, достигая заметного прогресса в течение относительного короткого интервала времени. Для этого могут использоваться как общие методики, предназначенные для повышения уровня EQ у профессионалов в сфере «человек – человек», так и специальные – для развития эмоционального интеллекта конкретно у медицинских работников, в частности, у врачей стоматологического профиля [27].

Поскольку обращение пациента к стоматологу в большинстве случаев связано отрицательными эмоциями, которые возникли вследствие какой-либо патологии, то врач должен обладать высоким профессиональным самосознанием, чтобы избежать эмоционального выгорания [10, 30]. В то же время и пациент должен обладать достаточным уровнем самосознания для того, чтобы контролировать собственные эмоции во время стоматологического приема.

Лечебно-диагностические мероприятия в стоматологии, как правило, связаны с физическим и эмоциональным стрессом. Поэтому врачу крайне важно справляться со своими эмоциональными импульсами, сохраняя собственные внутренние ресурсы и принимая взвешенные решения, которые будут оптимальными в данной ситуации [28]. С другой стороны, пациенту также следует поддерживать свое ресурсное состояние и контролировать отрицательные эмоции, несмотря на высокий уровень собственного стресса.

Пограничные уровни мотивации у врача (как очень высокий, так и крайне низкий) к оказанию качественной стоматологической помощи являются причиной, по которой результат профессиональной деятельности значительно отличается от оптимального [24]. Избыточный уровень эмпатии у стоматолога быстро приведет к физическому истощению и эмоциональному выгоранию. В то же время низкая степень вовлеченности врача в свою работу станет причиной формального и поверхностного отношения к пациенту и снизит качество оказываемой помощи [19]. Со стороны пациента ситуация выглядит аналогичным образом – избыточная вовлеченность в процесс диагностики, лечения, протезирования и т. д. приведет

к быстрому истощению эмоциональных и физических ресурсов, а низкая мотивация на грани апатии также станет причиной неуспешности лечебно-диагностических процедур [28]. Следовательно, адаптация пациента к стоматологическому вмешательству напрямую зависит от собственной мотивации с учетом того, что оптимальным, как правило, является промежуточный ее уровень. Аналогичные рекомендации можно дать и врачу-стоматологу, который должен поддерживать баланс между высокой вовлеченностью в процесс и эмоциональной отстраненностью во время приема [19].

Таким образом, основными составляющими высокого эмоционального интеллекта, которые можно и нужно развивать как врачу, так и пациенту являются: профессиональное самосознание, навыки саморегуляции и оптимальный уровень мотивации [10, 19, 24]. Для обеспечения роста указанных составляющих EQ врачам рекомендуется использовать профильные курсы повышения квалификации, специализированные тренинги, профессиональные конференции и форумы, а также иные способы обучения, которые позволят постоянно совершенствовать свою квалификацию и поддерживать оптимальный уровень мотивации к работе [31].

Со стороны пациента методы повышения общего уровня эмоционального интеллекта пациента включают в себя: развитие самосознания для контроля собственных отрицательных эмоций; поддержание ресурсного состояния, несмотря на высокий уровень стресса; использование оптимального уровня мотивации в качестве инструмента, помогающего врачу оказывать качественные медицинские услуги [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для сокращения сроков адаптации пациента к стоматологическому вмешательству целесообразно использовать методики развития эмоционального интеллекта, как у пациента, так и у врача. В целом, это позволит повысить качество оказываемых стоматологических услуг, в том числе снизит уровень стресса и повысит уровень адаптации у пациента при использовании ортопедических стоматологических конструкций.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Синкевич И.А., Тучкова Т.В. Взаимосвязь эмоционального интеллекта и уровня тревожности у подростков. *Проблемы современного педагогического образования*. 2020; 66-4:345–348.
2. Грибкова О.В. Взаимосвязь личностной тревожности и эмоционального интеллекта у студентов младших курсов гуманитарных специальностей. *Вестник Самарской гуманитарной академии. Серия: Психология*. 2012;1(11):3–8.
3. Биджиева А.А., Абушаева А.Р. Влияние психоэмоционального статуса пациента на адаптацию к съемным протезам. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2019;9(7):298.

4. Галонский В.Г., Тарасова Н.В., Сурдо Э.С. и др. Теоретические и практические аспекты адаптации больных с полной адентией к съемным зубным протезам. *Стоматология для всех*. 2020;1(90):34–43.
5. Наумова В.Н., Михальченко Д.В., Маслак Е.Е. и др. Эффективность постпротетических реабилитационных мероприятий с применением тромбоцитарной аутоплазмы у пациентов с заболеваниями пародонта и нарушениями углеводного обмена. *Медицинский алфавит*. 2022;2:31–36. doi: 10.33667/2078-5631-2022-2-31-36.
6. Рудаков С. И., Рудаков К.С. Эмоциональный интеллект в системе человеческой деятельности. *Bulletin Social-Economic and Humanitarian Research*. 2022;14(16):100–107.
7. Mayer J.D. Abilities: Emotional Intelligence. *Annual Review of Psychology*. 2008. 591 p.
8. Кудрин Р. А. Влияние эмоционального и психометрического интеллекта на эффективность работы операторов потенциально опасных объектов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2011;3(39): 62–65. EDN OEZWDV.
9. Михальченко Д.В., Македонова Ю.А., Александров А.В. Стресс как один из факторов осложнений после дентальной имплантации. *Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование*. 2020;72–73:34–36.
10. Андреева И.Н. Азбука эмоционального интеллекта. СПб.: БХВ-Петербург, 2012. 288 с.
11. Guilford J. Three sides of intellect. *Psychology of thinking*. Moscow, 1965.
12. Deng X., Chen J., Zhao Y. Mediation effects of positive and negative affect on the relationship between emotional intelligence and life satisfaction in rural school teachers. *Frontiers in Psychology*. 2023;14:1129692. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1129692.
13. Foster K., Fethney J., McKenzie H. et al. Emotional intelligence increases over time: A longitudinal study of Australian pre-registration nursing students. *Nurse Education Today*. 2017;55:65–70. doi: 10.1016/j.nedt.2017.05.008.
14. Victoroff K.Z., Boyatzis R.E. What is the relationship between emotional intelligence and dental student clinical performance? *Journal of Dental Education*. 2013;77(4):416–426.
15. Гарднер Г. Структура разума. Теория множественного интеллекта: юбилейное издание с новым предисловием автора. М.: Вильямс, 2007. 501 с.
16. Dover Y., Amichai-Hamburger Y. Characteristics of online user-generated text predict the emotional intelligence of individuals. *Scientific Reports*. 2023;13(1):6778. doi: 10.1038/s41598-023-33907-4.
17. Kumar A., Puranik M.P., Sowmya K.R. Association Between Dental Students' Emotional Intelligence and Academic Performance: A Study at Six Dental Colleges in India. *Journal of Dental Education*. 2016;80(5):526–532.
18. Гоулман Д. Эмоциональный интеллект. Почему он может значить больше, чем IQ. 4-е изд. М.: Манн, Иванов и Фербер, 2016. 544 с.
19. Hwang E.H., Kim K.H. Relationship between optimism, emotional intelligence, and academic resilience of nursing students: the mediating effect of self-directed learning competency. *Frontiers in Public Health*. 2023;11:1182689. doi: 10.3389/fpubh.2023.1182689.
20. Thorndike E.L. Intelligence and its use. *Harper's Magazine*. 1920;140:227–235.
21. MacCann C., Jiang Y., Brown L.E.R. et al. Emotional intelligence predicts academic performance: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*. 2020;146(2):150–186. doi: 10.1037/bul0000219.
22. Люсин Д.В. Современные представления об эмоциональном интеллекте. Социальный интеллект. Теория, измерение, исследования. Под ред. Д.В. Ушакова, Д.В. Люсина. М.: Институт психологии РАН, 2004. С. 29–36.
23. Симоненко С.И. Взаимосвязь между интеллектуальными способностями и эффективностью лидерского поведения менеджера. *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*. 2012;3:39–48.
24. Mayer J.D., Salovey P. The intelligence of emotional intelligence. *Intelligence*. 1993;17(4):433–442. doi: 10.1016/0160-2896(93)90010-3.
25. Mayer J.D., Salovey P., Caruso D.R., Sitarenios G. Emotional intelligence as a standard intelligence. *Emotion*. 2001;1:232–242.
26. Pilotti M.A.E., El Alaoui K., Waked A.N. Battling Unawareness of One's Test Performance: Do Practice, Self-Efficacy, and Emotional Intelligence Matter? *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*. 2023;13(3):275. doi: 10.3390/bs13030275.
27. Кудрин Р.А., Плотникова А.В. Эмоциональный интеллект операторов с различным хронотипом. Волгоград: Издательство ВолгГМУ, 2022. 164 с.
28. Mayer J.D., Salovey P., Caruso D.R. Emotional Intelligence. New Ability or Eclectic Traits? *American Psychologist*. 2008;63(6):503–517. doi: 10.1037/0003-066X.63.6.503.
29. Кудрин Р.А., Миронова Ю.В. Эмоциональный интеллект медицинских работников, склонных к рискованному поведению. Волгоград: Издательство ВолгГМУ, 2018. 140 с.
30. Haralur S.B., Majeed M.I., Afzal M., Chaturvedi S. Association of sociodemographic factors and emotional intelligence with academic performance in clinical and preclinical dental courses. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019; 22(8):1109–1114. doi: 10.4103/njcp.njcp_37_19.
31. Xu Q., Chen S., Xu Y., Ma C. Detection and analysis of graduate students' academic emotions in the online academic forum based on text mining with a deep learning approach. *Frontiers in Psychology*. 2023;14:1107080. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1107080.

REFERENCES

1. Sinkevich I.A., Tuchkova T.V. Relationship of emotional intelligence and anxiety level in adolescents. *Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya = Problems of modern pedagogical education*. 2020;66-4:345–348. (In Russ.).
2. Gribkova O.V. The relationship of personal anxiety and emotional intelligence in junior students of humanitarian specialties. *Vestnik Samarской gumanitarnoi akademii. Seriya:*

Psikhologiya = Bulletin of the Samara Humanitarian Academy. Series: Psychology. 2012;1(11):3–8. (In Russ.).

3. Bidzheva A.A., Abushaeva A.R. Influence of psycho-emotional status of the patient on adaptation to removable prostheses. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii = Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2019;9(7):298. (In Russ.).

4. Galonskij V.G., Tarasova N.V., Surdo E.S. et al. Theoretical and practical aspects of adaptation of patients with complete adentation to removable dentures. *Stomatologiya dlya vsekh = Stomatology for All / International Dental Review.* 2020;1(90):34–43. (In Russ.).

5. Naumova V.N., Mikhilchenko D.V., Maslak E.E. et al. Efficacy of postprotetic rehabilitation activities with platelet autoplasm in patients with periodontal diseases and carbohydrate metabolism disorders. *Meditsinskii alfavit = Medical alphabet.* 2022;2:31–36. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2022-2-31-36.

6. Rudakov S.I., Rudakov K.S. Emotional intelligence in the system of human activity. *Bulletin Social-Economic and Humanitarian Research.* 2022;14(16):100–107. (In Russ.).

7. Mayer J.D. Abilities: Emotional Intelligence. *Annual Review of Psychology.* 2008. 591 p.

8. Kudrin R.A. The influence of emotional and psychometric intelligence on the efficiency of operators of potentially dangerous objects. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University.* 2011;3(39):62–65. (In Russ.) EDN OEZWDV.

9. Mikhilchenko D.V., Makedonova J.A., Aleksandrov A.V. Stress as one of the factors of complications after dental implantation. *Cathedra-Kafedra. Stomatologicheskoe obrazovanie = CATHEDRA – Кафедра. Dental education.* 2020;72-73:34–36. (In Russ.).

10. Andreeva I.N. ABC of emotional intelligence. St. Petersburg; BHV-Petersburg, 2012. 288 p. (In Russ.).

11. Guilford J. Three sides of intellect. *Psychology of thinking.* Moscow, 1965.

12. Deng X., Chen J., Zhao Y. Mediation effects of positive and negative affect on the relationship between emotional intelligence and life satisfaction in rural school teachers. *Frontiers in Psychology.* 2023;14:1129692. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1129692.

13. Foster K., Fethney J., McKenzie H. et al. Emotional intelligence increases over time: A longitudinal study of Australian pre-registration nursing students. *Nurse Education Today.* 2017;55:65–70. doi: 10.1016/j.nedt.2017.05.008.

14. Victoroff K.Z., Boyatzis R.E. What is the relationship between emotional intelligence and dental student clinical performance? *Journal of Dental Education.* 2013;77(4):416–426.

15. Gardner G. Structure of the mind. Theory of multiple intelligence: anniversary edition with a new preface by the author. Moscow; Williams, 2007. 501 p. (In Russ.).

16. Dover Y., Amichai-Hamburger Y. Characteristics of online user-generated text predict the emotional intelligence of individuals. *Scientific Reports.* 2023;13(1):6778. doi: 10.1038/s41598-023-33907-4.

17. Kumar A., Puranik M.P., Sowmya K.R. Association Between Dental Students' Emotional Intelligence and Academic Performance: A Study at Six Dental Colleges in India. *Journal of Dental Education.* 2016;80(5):526–532.

18. Goulman D. Emotional intelligence. Why it might mean more than IQ. 4th ed. Moscow; Mann, Ivanov and Ferber, 2016. 544 p. (In Russ.).

19. Hwang E.H., Kim K.H. Relationship between optimism, emotional intelligence, and academic resilience of nursing students: the mediating effect of self-directed learning competency. *Frontiers in Public Health.* 2023;11:1182689. doi: 10.3389/fpubh.2023.1182689.

20. Thorndike E.L. Intelligence and its use. Harper's Magazine. 1920;140:227–235.

21. MacCann C., Jiang Y., Brown L.E.R. et al. Emotional intelligence predicts academic performance: A meta-analysis. *Psychological Bulletin.* 2020;146(2):150–186. doi: 10.1037/bul0000219.

22. Lyusin D.V. Contemporary notions of emotional intelligence. *Sotsial'nyi intellekt. Teoriya, izmerenie, issledovaniya = Social intelligence. Theory, measurement, research.* D.V. Ushakov, D.V. Lyusin (Eds.). Moscow; Institute of Psychology of the Russian Academy of Science, 2004:29–36. (In Russ.).

23. Simonenko S.I. The relationship between intellectual abilities and the efficiency of the manager's leadership behavior. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psikhologiya = Lomonosov Psychology Journal.* 2012;3:39–48. (In Russ.).

24. Mayer J.D., Salovey P. The intelligence of emotional intelligence. *Intelligence.* 1993;17(4):433–442. doi: 10.1016/0160-2896(93)90010-3.

25. Mayer J.D., Salovey P., Caruso D.R., Sitarenios G. Emotional intelligence as a standard intelligence. *Emotion.* 2001; 1:232–242.

26. Pilotti M.A.E., El Alaoui K., Waked A.N. Battling Unawareness of One's Test Performance: Do Practice, Self-Efficacy, and Emotional Intelligence Matter? *Behavioral sciences (Basel, Switzerland).* 2023;13(3):275. doi: 10.3390/bs13030275.

27. Kudrin R.A., Plotnikova A.V. Emotional intelligence of operators with various chronotypes. Volgograd; Publishing house VolgSMU, 2022. 164 p. (In Russ.).

28. Mayer J.D., Salovey P., Caruso D.R. Emotional Intelligence. New Ability or Eclectic Traits? *American Psychologist.* 2008;63(6):503–517. doi: 10.1037/0003-066X.63.6.503.

29. Kudrin R.A., Mironova Yu.V. Emotional intelligence of medical workers prone to risky behavior. Volgograd; Publishing house VolgSMU, 2018. 140 p. (In Russ.).

30. Haralur S.B., Majeed M.I., Afzal M., Chaturvedi S. Association of sociodemographic factors and emotional intelligence with academic performance in clinical and preclinical dental courses. *Nigerian Journal of Clinical Practice.* 2019;22(8):1109–1114. doi: 10.4103/njcp.njcp_37_19.

31. Xu Q., Chen S., Xu Y., Ma C. Detection and analysis of graduate students' academic emotions in the online academic forum based on text mining with a deep learning approach. *Frontiers in Psychology.* 2023;14:1107080. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1107080.

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

Информация об авторах

Дмитрий Валерьевич Михальченко – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; karta007@rambler.ru

Родион Александрович Кудрин – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ rodion.kudrin76@yandex.ru

Виктория Николаевна Наумова – доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vika@as.ru

Алексей Дмитриевич Михальченко – студент 5-го курса стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; lehasik.m@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 27.06.2023; одобрена после рецензирования 12.10.2023; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Dmitry V. Mikhailchenko – MD, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; karta007@rambler.ru

Rodion A. Kudrin – MD, Associate Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ rodion.kudrin76@yandex.ru

Victoria N. Naumova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vika@as.ru

Alexey D. Mikhailchenko – 5th year student of the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; lehasik.m@yandex.ru

The article was submitted 27.06.2023; approved after reviewing 12.10.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Сейзар в терапии биполярного аффективного расстройства

Любовь Сергеевна Пушкарская ✉, Артем Владимирович Кожанов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Сейзар (ламотриджин) является одобренным препаратом для лечения биполярного аффективного расстройства (БАР), показавшим значимые результаты в рамках поддерживающей терапии и профилактики рецидивов, тем не менее, в отечественной психиатрии он остается недооцененным. В первую очередь, противоречия при назначении ламотриджина связаны с профилем побочных эффектов – а именно возможностью возникновения потенциально опасной сыпи. Целью данного обзора является анализ эффективности препарата, его профиля побочных эффектов и частоты их возникновения, а также сравнение с другими методами фармакотерапии. Был проведен анализ литературы в отечественных и зарубежных базах данных. Сейзар показывает хороший профиль безопасности и эффективности, долгосрочно повышая качество жизни пациентов и вдвое снижая частоту рецидивов. Вероятность возникновения сыпи у 8 % пациентов в течение 4 месяцев от начала лечения связана с некорректным титрованием препарата, комбинацией с вальпроатами; тем не менее, данные риски необходимо сопоставлять с гораздо более распространенными рисками, связанными с нелеченным БАР.

Ключевые слова: сейзар, биполярное аффективное расстройство, ламотриджин

Seizar in therapy of bipolar affective disorder

Lyubov S. Pushkarskaya ✉, Artyom V. Kozhanov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Seizar (lamotrigine) is an approved treatment for bipolar affective disorder that has shown significant results in maintenance therapy and prevention, yet it remains underappreciated in russian psychiatry. Primarily, the controversy over lamotrigine prescribing is related to its side effect profile – namely, risks of potentially dangerous rash. The aim of this review is to analyse the efficacy of the drug, its side-effect profile and frequency of side-effects, and to compare it with other pharmacotherapies. We made a literature review of russian and foreign databases. Seizar shows a good safety and efficacy profile, improving patients' quality of life in the long term and halving the recurrence rate. The risk of rash in 8% of patients within 4 months of treatment initiation is associated with uncorrected drug titration, combination with valproate; however, these risks must be compared with the much more common risks associated with untreated BD.

Keywords: Seizar, bipolar affective disorder, lamotrigine

ВВЕДЕНИЕ

Сейзар – это противосудорожный, противоэпилептический препарат, использующийся в терапии первой линии при первично-генерализованных тонико-клонических припадках [1]. В отечественной клинической практике данный препарат часто используется при лечении эпилепсии, тем не менее, остается недооцененным врачами-психиатрами, хотя обладает большим потенциалом в лечении и поддерживающей терапии биполярного аффективного расстройства. Зачастую противоречия при его назначении связаны с профилем побочных эффектов, особенностями титрования дозы и мнениями о меньшей эффективности ламотриджина в сравнении с альтернативными методами.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Рассмотреть возможности применения сейзара в практике врача-психиатра, проанализировать эффективность препарата и профиль побочных эффектов, а также сравнить с другими методами фармакотерапии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен анализ литературы в отечественных и зарубежных базах данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сейзар – это противоэпилептический препарат класса фенилтриазинов, химически не связанный ни с одним из существующих антиконвульсантов.

Механизм его действия до конца не ясен: исследования показали, что ламотриджин избирательно связывает и ингибирует потенциалзависимые натриевые каналы, стабилизируя пресинаптические мембраны нейронов и подавляя высвобождение пресинаптического глутамата и аспартата [2]. Исследования не продемонстрировали, что ламотриджин оказывает значимое влияние на другие нейротрансмиттеры – серотонин, норадреналин или дофамин. [3]. Существует теория, согласно которой ламотриджин может взаимодействовать с активируемыми потенциалом кальциевыми каналами, что способствует его широкому спектру активности.

Терапевтическая доза сейзара – 100–200 мг/сут., максимальная – 500 мг [2]. Особенностью назначения препарата является необходимость медленного титрования дозы для снижения риска побочных эффектов: стартовая доза 25 мг/сут. (12,5 мг/сут. при одновременном применении вальпроата) в течение первой недели с постепенным повышением по 25–50 мг/сут. каждые 2 недели [4]. Именно эта особенность медленного титрования лежит в основе противоречий применения препарата, которые мы рассмотрим в данном обзоре.

Как доказывали эффективность? Ламотриджин был первоначально синтезирован в начале 1980-х годов учеными из лаборатории Wellcome (Лондон, Великобритания) в рамках проекта по разработке противоэпилептических препаратов с улучшенным профилем безопасности и более широким терапевтическим индексом [2]. Препарат показал наилучший профиль безопасности и эффективности, и обширная серия клинических испытаний привела к тому, что препарат был одобрен для лечения эпилепсии в Ирландии уже в 1990-м году, а затем в течение следующих нескольких лет препарат начал применяться по всему миру. Ранние клинические испытания также обнаружили потенциальную пользу и вне эпилепсии: пациенты, принимающие ламотриджин, отмечали улучшение настроения, повышение коммуникабельности и чувство «благополучия» [5]. Это соотносилось с более ранними наблюдениями эффектов противосудорожных препаратов и наводило на мысль о потенциальной пользе антиконвульсантов в лечении БАР [6, 7].

Первый отчет о применении ламотриджина при БАР был представлен в 1994 году на ежегодной встрече Американской психиатрической ассоциации [8]: доктор Ричард Вейслер сообщил о 2 пациентах с БАР, резистентным к ранее опробованным лицензированным и экспериментальным методам лечения, которым удалось достичь стойкой ремиссии на фоне терапии ламотриджином. Далее в 1995–1996 годах был проведен ряд неконтролируемых испытаний препарата (монотерапия или комбинации), включивших пациентов с БАР 1-го и 2-го типа в различных фазах. Результаты свидетельствовали о потенциальной эффективности

в отношении мании и гипомании (81 % уровень выраженного ответа, 74 % снижения баллов по шкале мании) и депрессии (48 % выраженного ответа, 42 % снижения баллов по шкале депрессии Гамильтона) [9, 10, 11]. Дальнейшие исследования показали положительный эффект у пациентов с быстрым циклическим течением заболевания как у пациентов с быстрым циклом, так и у пациентов без быстрого цикла, и более выраженное влияние на депрессивные аспекты заболевания [12]. Препарат хорошо переносился, при этом наиболее распространенными побочными явлениями, связанными с приемом препарата, были головокружение, тремор, сонливость, головная боль, тошнота и сыпь. На основании этих результатов компания-спонсор GlaxoSmithKline приступила к реализации полной программы изучения ламотриджина, надеясь, что лекарство окажется бимодальным стабилизатором настроения, эффективным как против мании, так и против депрессии.

На фоне многообещающих результатов неконтролируемых испытаний в период с 1996 по 2001 год спонсор инициировал и завершил одну из крупнейших и наиболее амбициозных программ исследований III фазы, когда-либо проводившейся в области биполярного расстройства. Программа первоначально состояла из 10 двойных слепых контролируемых испытаний, включая 2 исследования острой биполярной депрессии (позднее число исследований было увеличено до 5), 2 исследований острого лечения мании и 4 поддерживающих исследований (по одному в недавно стабилизированных маниакальных и депрессивных состояниях и 2 у пациентов с быстрым циклом), в которых приняли участие в общей сложности более 2400 пациентов на 4 континентах. Большинство из исследований проводились длительностью от 3 до 8 недель, но ни одно из них не показало статистически значимых результатов лечения ламотриджином в сравнении с плацебо и/или альтернативными методами [13, 14]. Лишь 2 из 12 исследований были положительными: в них рассматривалось назначение ламотриджина в поддерживающей фазе для профилактики рецидивов в долгосрочной перспективе около полутора лет (ламотриджин вдвое снизил частоту фаз) [15, 16]. Так, в 2003 г. ламотриджин был одобрен в качестве поддерживающей терапии биполярного эффективного расстройства, но оставались вопросы о его эффективности как бимодального стабилизатора настроения в рамках острых состояний.

Остается вопрос: почему большинство спонсированных контролируемых исследований оказались отрицательными, хотя предыдущие испытания показывали значимые результаты? Мы предполагаем, что неудача ламотриджина в этих исследованиях связана именно с особенностями его титрования. Первоначальные испытания начинались с более

высоких доз (например, Вейслер начинал уже с 100 мг для своих пациентов), тогда как спонсорские исследования начинались с медленного титрования препарата, сохраняя все ту же продолжительность испытания от 3 до 8 недель, хотя выход на терапевтическую дозу занимает 4–6 недель от начала приема [2]. Интересно, что позже ламотриджин все же доказал свою эффективность при острой биполярной депрессии в двух независимо финансируемых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, длившихся от 8 до 12 недель [17, 18]. Кроме того, в этих исследованиях ламотриджин использовался в качестве аугментации – в одном исследовании он дополнялся литием, а в другом – кветиапином.

Главное – поддержать. Особенности длительного титрования сейзара не позволяют рекомендовать его в качестве монотерапии острых состояний при БАР [19]. Тем не менее, говоря о биполярном аффективном расстройстве, основная задача врача – помнить о хроническом характере данного заболевания, а значит, стремиться не только подобрать терапию для коррекции острого состояния, но и повысить качество жизни пациента в долгосрочной перспективе, снижая частоту рецидивов и обезопасив от сопутствующих расстройств. В поддерживающих исследованиях ламотриджин отодвигал время до нового эпизода на 197 дней, по сравнению с 86 днями для плацебо, таким образом, оказавшись почти в два раза эффективнее плацебо в профилактике БАР.

Отдельного внимания заслуживают основные причины смертности при БАР: инсульт и сердечно-сосудистые заболевания [20]. Сердечно-сосудистые заболевания начинаются на 10–15 лет раньше у людей с БАР, что может быть обусловлено в том числе нейроэндокринными причинами во время мании и смешанных состояний. Сейзар, как и литий, в этом контексте являются единственными стабилизаторами настроения, не повышающими риск инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний [21].

Внимания заслуживает отсутствие седации, увеличение массы тела и другие метаболические эффекты. Наиболее распространенными нежелательными явлениями ламотриджина остаются головокружения, атаксия, сонливость, головная боль, диплопия, нечеткость зрения и тошнота, которые, как правило, незначительны и позволяют продолжить прием препарата, в отличие от лития, при приеме которого нежелательные явления возникают более чем у 80 % пациентов и требуют постоянного контроля концентрации лития в крови [4]. Сыпь может возникнуть в течение первых 4 месяцев приема и связана с быстрым повышением дозы, сочетанием препарата с вальпроевой кислотой. Ретроспективный анализ 12 исследований показал, что частота доброкачественной сыпи составила 8,3 % у пациентов, получавших ламотриджин, и 6,4 %

у пациентов, получавших плацебо. Напротив, серьезной сыпи не было ни у одного из пациентов, получавших ламотриджин, и у 0,1 % пациентов, получавших плацебо. Один случай синдрома Стивенса – Джонсона произошел у пациента, получавшего ламотриджин [22]. Хотя этот синдром может быть опасным для жизни, очень низкий риск серьезной сыпи необходимо сопоставлять с гораздо более распространенными рисками, связанными с нелеченным БАР.

ВЫВОДЫ

Применение сейзара в клинической практике врача-психиатра является классическим примером того, что психофармакология является искусством, базирующимся на умении специалиста взвешивать пользу и риск. Несмотря на то, что особенности внедрения ламотриджина в клиническую практику и некорректное назначение препарата на ранних этапах его применения значительно снизили популярность ламотриджина в терапии БАР, препарат показывает хороший профиль безопасности и эффективности, долгосрочно повышая качество жизни пациентов, вдвое снижая частоту рецидивов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Brigo F., Igwe S.C., Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019; 2(2):CD003032. doi: 10.1002/14651858.CD003032.pub4.
2. Weisler R.H., Calabrese J.R., Bowden C.L. et al. Discovery and development of lamotrigine for bipolar disorder: a story of serendipity, clinical observations, risk taking, and persistence. *Journal of affective disorders*. 2008;108(1–2):1–9.
3. Verrotti A., Striano P., Iapadre G. et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure*. 2018;63:17–25.
4. Шацберг А.Ф., ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии Шацберга. 4-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2020. 672 с.: ил.
5. Smith D., Baker G., Davies G. et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:312–322.
6. Lambert P.A., Carraz G., Borselli S., Carbel S. Action neuropsychotrope d'un nouvel anti-epileptique: Le Depamide. *Annales Medico-Psychologiques*. 1966 ;1:707–710.
7. Okuma T., Kishimoto A., Inoue K., et al. Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*. 1973;27:283–297.
8. Weisler R., Risner M., Ascher J., Houser T. Use of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *American Psychiatric Association Annual Meeting*. Philadelphia, PA, 1994.
9. Calabrese J., Fatemi S., Woysville M. Antidepressant effects of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1996;153:1236.

10. Walden J., Hesslinger B., van Calker D., Berger M. Addition of lamotrigine to valproate may enhance efficacy in the treatment of bipolar affective disorder. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29:193–195.
11. Sporn J., Sachs G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1997;17:185–189.
12. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 1999; 45:953–958.
13. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999b;60:79–88.
14. Goldsmith D.R., Wagstaff A.J., Ibbotson T., Perry C.M. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs*. 2003;63:2029–2050.
15. Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G. et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives Of General Psychiatry*. 2003;60:392–400.
16. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G. et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64:1013–1024.
17. Van der Loos M.L., Mulder P.G., Hartong E.G. et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009; 70(2):223–231.
18. Geddes J.R., Gardiner A., Rendell J. et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 × 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(1):31–39.
19. Geddes J.R., Calabrese J.R., Goodwin G.M. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;194(1):4–9.
20. Aiken C., Phelps J. *Bipolar, Not So Much*. W.W. Norton & Company; 2017.
21. Chen P.H., Tsai S.Y., Pan C.H. et al. Mood stabilisers and risk of stroke in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2019;215(1):409–414.
22. Aronson J.K., Meyler's Side Effects of Drugs. Sixteenth Edition. 2015. ISBN: 9780444537164.

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

Информация об авторах

Л.С. Пушкарская – ассистент кафедры неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ pushkarskaya_lub@mail.ru

А.В. Кожанов – ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; art0188@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 28.06.2023; одобрена после рецензирования 04.10.2023; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

L.S. Pushkarskaya – Assistant at the Department of Neurology, Psychiatry, Manual Medicine and Medical Rehabilitation, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ pushkarskaya_lub@mail.ru

A.V. Kozhanov – Assistant at the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; art0188@yandex.ru

The article was submitted 28.06.2023; approved after reviewing 04.10.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Перспективы применения ангиопэтин-подобных белков 3-го и 4-го типов для ранней и точной диагностики повреждения почек

Владислав Андреевич Александров

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии
имени А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия

Аннотация. В настоящее время продолжают активно накапливаться новые данные, свидетельствующие об участии семейства ангиопэтин-подобных белков во многих физиологических и патофизиологических процессах, таких как липидный обмен, метаболизм глюкозы, ангиогенез, развитие воспалительных и злокачественных процессов и др. В этом обзоре обобщаются последние данные о роли ангиопэтин-подобных белков 3-го и 4-го типов в регуляции липидного обмена, о связи изучаемых белков с метаболическими расстройствами, включая патологию почек, а также о возможном терапевтическом применении ингибиторов ангиопэтин-подобных белков при дислипидемии и протеинурии.

Ключевые слова: ангиопэтин-подобные белки, поражение почек, дислипидемия, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации

Prospects for the application of angiotensin-like proteins type 3 and 4 for early and accurate diagnosis of kidney damage

Vladislav A. Aleksandrov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia
Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovskiy, Volgograd, Russia

Abstract. Currently, there is an active accumulation of new data indicating the involvement of the angiotensin-like proteins family in many physiological and pathophysiological processes, such as lipid metabolism, glucose metabolism, angiogenesis, development of inflammatory and malignant processes, etc. In this review the latest data on a role of angiotensin-like proteins of the 3rd and 4th types in regulation of lipidic exchange, about connection of the studied proteins with metabolic frustration, including pathology of kidneys and also about possible therapeutic use of inhibitors of angiotensin-like proteins are generalized at a dislipidemia and a proteinuria.

Keywords: angiotensin-like proteins, kidney damage, dyslipidemia, proteinuria, glomerular filtration rate

Концепция нефротоксичности липидов была впервые предложена в 1982 году. Липиды играют важную роль не только в повреждении клубочков, но и в тубулоинтерстициальном повреждении, которое может вызывать утолщение базальной мембраны клубочков и вызвать развитие интерстициального фиброза почек [1]. Однако механизм повреждения почек, вызванного гиперлипидемией, понятен не до конца.

Триглицериды (ТГ) в липопротеиновых частицах выводятся из кровотока под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) [2]. Активность ЛПЛ в первую очередь контролируется на посттрансляционном уровне с участием ключевых факторов, включающих жирные кислоты, которые ингибируют ЛПЛ и аполипопротеины С1, С2,

С3 и А5. Наряду с этим активность ЛПЛ регулируется тремя (из восьми известных в настоящее время) членами семейства ангиопэтин-подобных белков [3].

Ангиопэтиноподобные белки (Angiotensin-like proteins, ANGPTLs) структурно схожи с ангиопэтинами, однако, в отличие от ангиопэтина, они не связываются с эндотелиальными тирозинкиназными рецепторами (TIE1 – тирозинкиназа с иммуноглобулиноподобным и ЭФР-подобным доменом 1 и TIE2 – тирозинкиназа с эндотелиально-специфическим рецептором), чтобы индуцировать ангиогенез [4, 5], и не имеют идентифицированных родственных рецепторов. Подобно ангиопэтинам, ANGPTLs содержат сигнальный пептид из 16 аминокислот, N-концевой спиральный домен (nANGPTL),

линкерную область и С-концевой фибриноген-подобный домен (сANGPTL). Посттранскрипционное протеолитическое расщепление свойственно для ANGPTL 3-го и 4-го типов (см. рис.). Полноразмерные ANGPTL и N-концевые

расщепленные фрагменты могут образовывать олигомеры, в то время как С-концевые расщепленные фрагменты высвобождаются в виде мономеров [6]. Расщепление и олигомеризация облегчают функционирование АППБ.

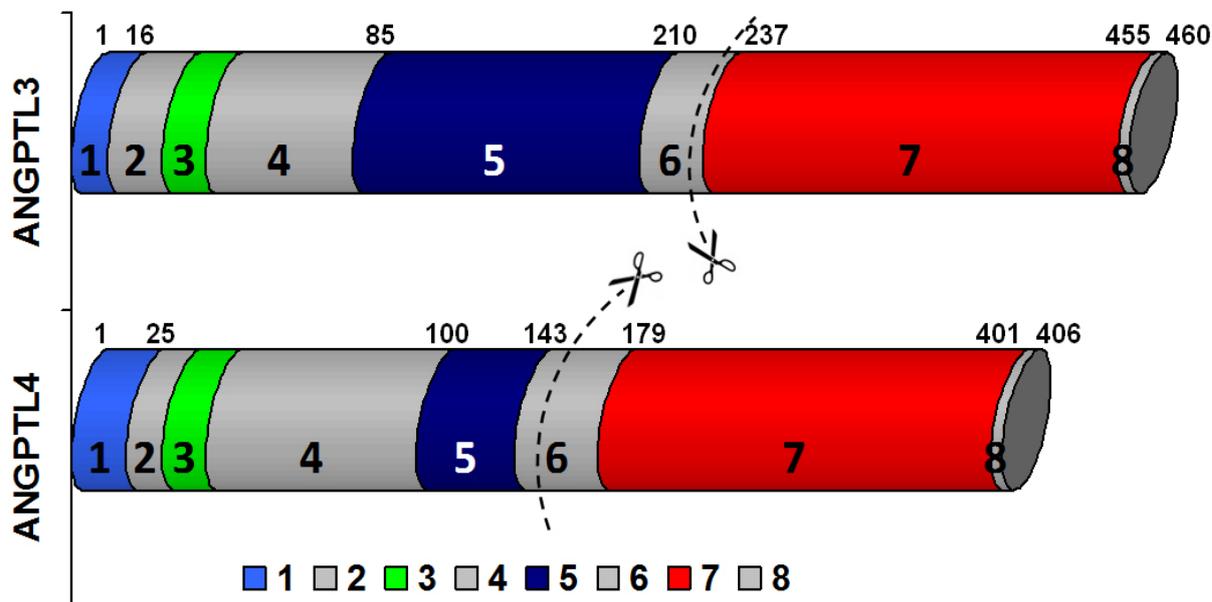


Рис. Структура ANGPTL 3-го и 4-го типов (уровни протеолитического расщепления обозначены пунктиром):

1 – N-концевой спиральный домен; 2, 4, 6, 8 – неизвестные доменные структуры; 3 – участок, специфичный для ЛПЛЛ;

5 – линкерная область (coiled-coil domain); 7 – С-концевой фибриноген-подобный домен

Ангиопоэтин-подобный белок 3-го типа (Angiopietin-like protein 3, ANGPTL3) – гликопротеин с молекулярной массой 70 кДа, содержит 460 аминокислот (см. рис.), продуцируется печенью и является основным регулятором метаболизма липопротеинов [5, 7], в первую очередь, за счет ингибирования активности ЛПЛЛ, а также эндотелиальной липазы, что приводит к замедлению метаболизма липопротеинов, богатых ТГ [8, 9]. ANGPTL3 был обнаружен в сыворотке в двух формах – в виде полноразмерного белка и в виде расщепленной N-концевой молекулы, причем расщепление ANGPTL3 в линкерной области может происходить как внутриклеточно, так и внеклеточно. С-концевой фибриноген-подобный домен может связываться с рецептором интегрин $\alpha\beta_3$, облегчая прогрессирование ангиогенеза [10]. N-концевой домен представляет собой часть, ответственную за ингибирующую активность в отношении ЛПЛЛ, причем укороченная после расщепления форма ANGPTL3 проявляет более высокую ингибирующую активность как изолировано, так и в комплексе с ангиопоэтин-подобным белком 8 типа [5, 11, 12].

Ангиопоэтин подобный белок четвертого типа (Angiopietin-like protein 4, ANGPTL4) был идентифицирован как транскрипционная мишень PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor) в метаболических тканях (таких как печень и жировая ткань) и

представляет собой олигомер, состоящий из 406 аминокислот с молекулярной массой ≈ 65 кДа (см. рис.) и содержащий межмолекулярные дисульфидные связи [13]. ANGPTL4 – гликопротеин, секретируемый главным образом печенью, – может расщепляться под действием пропротеинконвертаз на два активных пептида [14, 15] и участвует в различных физиологических процессах [16] и заболеваниях (ожирение, диабет, атеросклероз и др.) [17]. Нативный и нерасщепленный ANGPTL4 и N-концевой домен (nANGPTL4) регулируют энергетический гомеостаз и липидный состав [18], являясь эффективными ингибиторами активности ЛПЛЛ (в процессе гидролиза ТГ плазмы до свободных жирных кислот) [3, 19], что ведет к увеличению концентрации циркулирующих ТГ и, следовательно, оказывает влияние на развитие метаболических нарушений.

Функциональные исследования *in vitro* показали, что ANGPTL3 обратимо ингибирует, а ANGPTL4 необратимо ингибирует ЛПЛЛ. Биологическое объяснение разницы между ассоциациями уровней ANGPTL3 и ANGPTL4 с липидными признаками неочевидно. Их механизмы ингибирования ЛПЛЛ различны [20]. ANGPTL3 ингибирует эндотелиальную липазу, а ANGPTL4 – преимущественно липазу печени, и, хотя неясно, существуют ли четкие качественные различия между двумя белками, это может дать некоторое объяснение. Следует отметить, что их аминокислотная последовательность значительно

варьируется, и существует только 30 % сходства между двумя белками [21]. Они различаются по экспрессии в тканях, причем ANGPTL4 более широко экспрессируется, в том числе в кишечнике и жировой ткани, тогда как ANGPTL3 более специфичен для печени. Наконец, регуляция экспрессии отличается: ANGPTL3 более чувствителен к X-рецептору печени (LXR), а ANGPTL4 – к PPAR α (Peroxisome proliferator-activated receptor). Наконец, важное различие между этими двумя белками состоит в том, что ANGPTL3 ингибирует ЛПЛ через эндокринный путь, а действие ANGPTL4 на ЛПЛ может происходить через аутокринные пути и локальные паракринные пути.

Исследования последних лет (в экспериментах с участием человека и/или мыши) показали, что ANGPTL3 и ANGPTL4 (в большей степени) экспрессируются также и в подоцитах почек [6], что представляет, по нашему мнению, интерес в плане изучения механизмов возникновения и прогрессирования почечной дисфункции, а также поиска возможных новых биомаркеров почечного повреждения.

После предположения, что гиперлипидемия может вызывать заболевание почек и ускорять развитие гломерулярного склероза и почечного интерстициального фиброза, гипотеза «нефротоксичности липидов» позволила по-новому взглянуть на механизмы, лежащие в основе повреждения почек и последующей протеинурии [22], причем появились убедительные доказательства того, что почки сами могут являться источником секреции липопротеинов [23].

ANGPTL3 способен эндогенно продуцироваться не только в печени, как было установлено ранее, но и в почках [24, 25]. Liu J. и соавт. обнаружили, что гломерулярные подоциты могут синтезировать ANGPTL3, а уровень его экспрессии положительно коррелирует со степенью протеинурии и слияния отростков подоцитов [26]. По мнению Li G. и соавт., ANGPTL3 может играть роль в механизме повреждения подоцитов, связанного с гиперлипидемией, через α -актинин-4 [27]. В свою очередь Lin Y. и соавт. утверждают, что ANGPTL3, связываясь с рецептором интегрин β 3 на поверхности подоцитов, может активировать сигнальный путь R13K/ACTN4 с последующей перестройкой цитоскелета и увеличением активности подоцитов [28]. Перестройка цитоскелетного актина, являющегося молекулярной основой подвижности подоцитов, приводит к ослаблению соединения подоцитов и потери адгезии подоцитов [29], что является патологической основой гломерулосклероза.

Гиперлипидемия, являясь важным маркером прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), существенно усугубляет почечные повреждения. ANGPTL3 является ключевой молекулой в развитии нефротической протеинурии, так как активно участвует в повреждении гломерулярных подоцитов. В исследовании Gao X.

и соавт. по изучению изменений уровня ANGPTL3 у пациентов с гиперлипидемией в зависимости от выраженности протеинурии было показано, что ANGPTL3 заметно повышается при нарастании протеинурии, связанной с гиперлипидемией, и может быть вовлечен в процесс повреждения подоцитов [30].

У пациентов с нефротическим синдромом (НС) наблюдается резкое увеличение ANGPTL3 в подоцитах почек [31]. А ряд исследователей показали, что снижение экспрессии ANGPTL3 защищает структуру и функцию почек в животных моделях нефротического синдрома, снижает протеинурию и гиперлипидемию [26, 32, 33]. Wen F. и соавт. представили доказательства того, что уровень ANGPTL3 (в сыворотке и моче) повышался у детей с НС, коррелировал со степенью протеинурии и был ценным маркером для оценки тяжести заболевания [34]. В исследовании Zhong F. и соавт. изучалось влияние ANGPTL3 на дислипидемию во время развития первичного НС. Сывороточный уровень АППБЗ у пациентов с первичным НС был значительно повышен ($p < 0,001$, по сравнению с группой здоровых лиц), также были выявлены значимые корреляции между уровнем ANGPTL3 в сыворотке и уровнями холестерина, ТГ и липопротеинов низкой плотности. Авторы предложили к рассмотрению общий патогенетический механизм, объясняющий одновременное развитие патофизиологических феноменов (массивная протеинурия и гиперлипидемия) при первичном НС, с участием ANGPTL3 посредством ингибирования экспрессии ЛПЛ [31].

Наряду с этим, многочисленные исследования показали, что уровни ANGPTL3 в сыворотке были значительно повышены у пациентов с диабетической нефропатией (ДН), что положительно коррелировало с уровнем отношения микроальбумина к креатинину в моче и отрицательно коррелировало с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) [35, 36]. В недавно проведенном исследовании Azadi S.M. и соавт. также сообщили о связи ANGPTL3 с почечной дисфункцией и гипертриглицеридемией у пациентов с ДН [37].

Восстановление функции подоцитов и снижение протеинурии, в том числе и при ДН, было предложено осуществить посредством ингибирования ANGPTL3. Для этих целей было создано моноклональное антитело против ANGPTL3-FLD (анти-ANGPTL3), которое конкурентно блокировало (у мышей) связывание ANGPTL3 с интегрином α v β 3, тем самым ингибируя повреждение подоцитов и ослабляя протеинурию. Позднее был протестирован бифункциональный сшитый белок (анти-ANGPTL3/IL22), образованный путем слияния интерлейкина-22 (IL-22) с C-концом антитела против ANGPTL3, нефропротекторный эффект которого был обусловлен блокадой пути NF-kB/NLRP3. Данный гибридный белок анти-ANGPTL3/IL22 продемонстрировал отличную стабильность,

обладал способностью лечить ДН (у мышей) за счет уменьшения повреждения подоцитов, подавления воспаления и стимулирования регенерации тканей, что, по мнению авторов, может стать обнадеживающим терапевтическим подходом при лечении данного заболевания у человека [38]. Созданное Han X. и соавт. поликлональное антитело против С-домена ANGPTL3 положительно влияло на протеинурию и дисфункцию подоцитов при адриамицин-индуцированной нефропатии у мышей [39]. Нокаут ANGPTL3 значительно облегчал почечную дисфункцию и апоптоз подоцитов у мышей при индуцированной липополисахаридом острой почечной недостаточности [40], демонстрируя потенциал защитного действия на повреждение почек при нефропатии. Lv Q. и соавт. тоже разработали моноклональное антитело против последовательности ANGPTL3-FLD человека (5E5F6) для ингибирования связывания ANGPTL3-FLD с интегрином $\beta 3$, использование которого в мышинной модели приводило к уменьшению протеинурии, значительному снижению апоптоза подоцитов и активных форм кислорода, а также улучшению фрагментации и дисфункции митохондрий. Лечение данными моноклональными антителами восстанавливало повреждения подоцитов, нормализовало альбуминурию и метаболические нарушения у мышей с адриамицин-индуцированной нефропатией, что подтверждает обоснованность нацеливания на ANGPTL3 в терапевтическом подходе при заболеваниях почек с НС [41].

Длительная и значительная протеинурия тесно связана с прогрессирующим снижением функции почек [42]. Повреждение подоцитов играет центральную роль в протеинурии и дисфункции почек, поэтому очень желательно определение конкретного биомаркера для оценки более раннего повреждения подоцитов.

Секретируемый подоцитами ANGPTL4 опосредует протеинурию при различных типах подоцитопатии. Гипосиалилированный (без остатков сиаловой кислоты) ANGPTL4, секретируемый гломерулярными подоцитами, играет важную роль в формировании протеинурии. По данным Gao Y. и соавт. повышенная экспрессия ANGPTL4 вовлечена в процессы диабетического повреждения почек и пироптоза подоцитов у мышей [43]. Herman-Edelstein M и соавт. продемонстрировали заметное накопление липидов в почечной ткани у пациентов с диабетом и обнаружили повышенную экспрессию ANGPTL4 в биоптатах почек пациентов с диагностированной ДН, что может способствовать гипертриглицеридемии в сыворотке и играть важную роль в прогрессировании почечной недостаточности [44]. В исследовании Vano G. и соавт. было продемонстрировано, что при ДН концентрация ANGPTL4 в моче была повышена у пациентов с макроальбуминурией по сравнению с пациентами в группе с нормоальбуминурией и, более того, уров-

ни ANGPTL4 повышались при ухудшении функции почек (отрицательная корреляция с рСКФ указывала на снижение почечной функции при избыточной экспрессии ANGPTL4 в моче) [45]. Клиническое исследование, проведенное Vanarsa K. и соавт., показало, что ANGPTL4 коррелирует с хроническим заболеванием почек и может действовать как универсальный маркер снижения функции почек [46]. В нашем раннем исследовании также были выявлены отрицательные корреляции средней силы между показателями рСКФ по формуле CKD-EPI 2009 года и уровнем ANGPTL3 ($r = -0,32, p < 0,001$) и ANGPTL4 ($r = -0,31, p < 0,001$) у больных ревматоидным артритом [47].

АППБ4, секретируемый подоцитами в кровотоке, был предложен как механизм гипертриглицеридемии при нефротическом синдроме [48]. Однако позже было установлено, что ANGPTL4 в моче секретируется подоцитами независимо от уровня данного белка в крови, так как уникальная форма АППБ4, секретируемая подоцитами, не способна проникать в кровоток [49]. Отсутствие корреляции между уровнями АППБ4 в моче и сыворотке, описанное Gao X. и соавт. у пациентов с протеинурией, связанной с гиперлипидемией, может быть объяснено различными источниками ANGPTL4 в моче и сывороточного ANGPTL4, который в основном секретируется периферическими скелетными мышцами и жировой тканью. Примечательно, что у пациентов с гиперхолестеринемией уровень ANGPTL4 в моче был в большей степени связан с прогрессированием почечного повреждения и указывал на степень протеинурии, а содержание ANGPTL4 в сыворотке было в значительной степени связано с уровнями липидов в крови [50]. Видимо в будущих исследованиях ANGPTL4 в сыворотке и моче следует рассматривать как независимые объекты.

У пациентов на хроническом гемодиализе уровни ANGPTL4 в сыворотке были значительно повышены при терминальной стадии почечной недостаточности и независимо связаны с маркерами почечной функции, такими как креатинин сыворотки и рСКФ, у лиц в контрольной группе [51]. В более поздней работе авторы наблюдали рост уровней ANGPTL4 во время гемодиализа и постепенное его снижение через 180 мин после завершения процедуры [52].

Несмотря на широкое внимание к взаимосвязи между дислипидемией и хронической болезнью почек в течение десятилетий, механизм гиперлипидемии, приводящей к ХБП, до сих пор не выяснен. Клиницистам по-прежнему не хватает препаратов молекулярно-таргетной терапии для предотвращения повреждений почек при гиперлипидемии. Новые стратегии лечения гломерулярных заболеваний и замедления прогрессирования ХБП, связанной с протеинурией, можно в целом разделить на две категории: первая включает введение новых терапевтических

агентов, а вторая – истощение циркулирующего патогенного белка. Рекомбинантный ANGPTL4 в высшей степени подходит для разработки в качестве биологического терапевтического агента при протеинурических расстройствах [53], поскольку он естественным образом образует олигомеры очень высокого порядка (гликозилированный мономер 65–70 кДа) с эффективным размером, большим, чем самые крупные белки плазмы [54, 55]. К сожалению, хотя использование моноклональных антител против ANGPTL4 у мышей и обезьян приводило к снижению выраженности атеросклеротических процессов, однако прогрессирующее развитие тяжелого клинического фенотипа у этих животных исключает использование данных антител в настоящее время у людей.

Во всем мире растет число людей с нарушением функции почек вследствие ХБП. О степени снижения почечной функции можно судить, в первую очередь, по изменению рСКФ. К сожалению, на ранней стадии ХБП, пока не возникнет серьезное повреждение почек, явные клинические симптомы отсутствуют. Раннее выявление, диагностика и лечение важны для предотвращения прогрессирования заболевания, поскольку прогрессирование ХБП связано со многими неблагоприятными исходами, включая терминальную стадию заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания и повышенную смертность. Недостаток чувствительных и специфических маркеров для диагностики и лечения ХБП указывает на необходимость срочной идентификации новых биомаркеров [56].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Hara S., Kobayashi N., Sakamoto K. et al. Podocyte injury-driven lipid peroxidation accelerates the infiltration of glomerular foam cells in focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal Pathology*. 2015;185(8):2118–2131. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.04.007.
- Kersten S. New insights into angiopoietin-like proteins in lipid metabolism and cardiovascular disease risk. *Current Opinion in Lipidology*. 2019;30(3):205–211. doi: 10.1097/MOL.0000000000000600.
- Dijk W., Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiopoietin-like proteins. *Current Opinion in Lipidology*. 2016;27(3):249–256. doi: 10.1097/MOL.0000000000000290.
- Santulli G. Angiopoietin-like proteins: A comprehensive look. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2014;5:4. doi: 10.3389/fendo.2014.00004.
- Kersten S. Angiopoietin-like 3 in lipoprotein metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(12):731–739. doi: 10.1038/nrendo.2017.119.
- Thorin E., Labbé P., Lambert M. et al. Angiopoietin-like proteins: cardiovascular biology and therapeutic targeting for the prevention of cardiovascular diseases. *Canadian Journal of Cardiology*. 2023;S0828-282X(23)00452-X. doi: 10.1016/j.cjca.2023.06.002.
- Akoumianakis I., Zvintzou E., Kypreos K., Filippatos T.D. ANGPTL3 and Apolipoprotein C-III as Novel Lipid-Lowering Targets. *Current Atherosclerosis Reports*. 2021;23(5):20. doi: 10.1007/s11883-021-00914-7.
- Wang X., Musunuru K. Angiopoietin-Like 3: From Discovery to Therapeutic Gene Editing. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019;4(6):755–762. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.05.008.
- Khetarpal S.A., Vitali C., Levin M.G. et al. Endothelial lipase mediates efficient lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins. *PLoS Genetics*. 2021;17(9):e1009802. doi: 10.1371/journal.pgen.1009802.
- Biterova E., Esmaeeli M., Alanen H.I. et al. Structures of Angptl3 and Angptl4, modulators of triglyceride levels and coronary artery disease. *Scientific Reports*. 2018;8(1):6752. doi: 10.1038/s41598-018-25237-7.
- Sylvers-Davie K.L., Davies B.S.J. Regulation of lipoprotein metabolism by ANGPTL3, ANGPTL4, and ANGPTL8. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2021;321(4):E493–E508. doi: 10.1152/ajpendo.00195.2021.
- Jin N., Matter W.F., Michael L.F. et al. The Angiopoietin-Like Protein 3 and 8 Complex Interacts with Lipoprotein Lipase and Induces LPL Cleavage. *ACS Chemical Biology*. 2021;16(3):457–462. doi: 10.1021/acscchembio.0c00954.
- Ge H., Yang G., Huang L. et al. Oligomerization and regulated proteolytic processing of angiopoietin-like protein 4. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(3):2038–2045. doi: 10.1074/jbc.M307583200.
- Lei X., Shi F., Basu D. et al. Proteolytic processing of angiopoietin-like protein 4 by proprotein convertases modulates its inhibitory effects on lipoprotein lipase activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;18:15747–15756. doi: 10.1074/jbc.M110.217638.
- Knowles H.J. Multiple Roles of Angiopoietin-Like 4 in Osteolytic Disease. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2017;8:80. doi: 10.3389/fendo.2017.00080.
- Grootaert C., Van de Wiele T., Verstraete W. et al. Angiopoietin-like protein 4: health effects, modulating agents and structure-function relationships. *Expert Review of Proteomics*. 2012;9(2):181–199. doi: 10.1586/ep.12.12.
- Fernández-Hernando C., Suárez Y. ANGPTL4: a multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis. *Current Opinion in Hematology*. 2020;27(3):206–213. doi: 10.1097/MOH.0000000000000580.
- Mandard S., Zandbergen F., Tan N.S. et al. The direct peroxisome proliferator-activated receptor target fasting-induced adipose factor (FIAF/PGAR/ANGPTL4) is present in blood plasma as a truncated protein that is increased by fenofibrate treatment. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(33):34411–34420. doi: 10.1074/jbc.M403058200.
- Aryal B., Price N.L., Suarez Y., Fernández-Hernando C. ANGPTL4 in Metabolic and Cardiovascular Disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2019;25:723–734. doi: 10.1016/j.molmed.2019.05.010.
- Mattijssen F., Kersten S. Regulation of triglyceride metabolism by Angiopoietin-like proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1821(5):782–789. doi: 10.1016/j.bbali.2011.10.010.

21. Zhu P., Goh Y.Y., Chin H.F. et al. Angiotensin-like 4: a decade of research. *Bioscience Reports*. 2012;32(3):211–219. doi: 10.1042/BSR20110102.
22. Gyebi L., Soltani Z., Reisin E. Lipid nephrotoxicity: new concept for an old disease. *Current Hypertension Reports*. 2012;14(2):177–181. doi: 10.1007/s11906-012-0250-2.
23. Merscher-Gomez S., Guzman J., Pedigo C.E. et al. Cyclodextrin protects podocytes in diabetic kidney disease. *Diabetes*. 2013;62(11):3817–3827. doi: 10.2337/db13-0399.
24. Pu X., Sale M., Yang F. et al. Population pharmacokinetics and exposure-response modeling for evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2021;10:1412–1421. doi: 10.1002/psp4.12711.
25. Surma S., Romańczyk M., Filipiak K.J. Angiotensin-like proteins inhibitors: New horizons in the treatment of atherogenic dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. *Cardiology Journal*. 2023;30(1):131–142. doi: 10.5603/CJ.a2021.0006.
26. Liu J., Gao X., Zhai Y. et al. A novel role of angiotensin-like-3 associated with podocyte injury. *Pediatric Research*. 2015;77(6):732–739. doi: 10.1038/pr.2015.38.
27. Li G., Lu D., Wang J. et al. ANGPTL3 is involved in kidney injury in high-fat diet-fed mice by suppressing ACTN4 expression. *Lipids in Health and Disease*. 2022;21(1):90. doi: 10.1186/s12944-022-01700-3.
28. Lin Y., Rao J., Zha X.L., Xu H. Angiotensin-like 3 induces podocyte F-actin rearrangement through integrin $\alpha(V)\beta3$ /FAK/PI3K pathway-mediated Rac1 activation. *BioMed Research International*. 2013;2013:135608. doi: 10.1155/2013/135608.
29. Perico L., Conti S., Benigni A., Remuzzi G. Podocyte-actin dynamics in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12(11):692–710. doi: 10.1038/nrneph.2016.127.
30. Gao X., Suo Y., Zhang M. et al. Angiotensin-like protein 3 markedly enhanced in the hyperlipidemia related proteinuria. *Lipids in Health and Diseases*. 2019;18(1):116. doi: 10.1186/s12944-019-1052-1.
31. Zhong F., Liu S., Li Y. et al. ANGPTL3 impacts proteinuria and hyperlipidemia in primary nephrotic syndrome. *Lipids in Health and Diseases*. 2022;21(1):38. doi: 10.1186/s12944-022-01632-y.
32. Dai R., Liu H., Han X. et al. Angiotensin-like-3 knockout protects against glomerulosclerosis in murine adriamycin-induced nephropathy by attenuating podocyte loss. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):185. doi: 10.1186/s12882-019-1383-1.
33. Zhao Y., Goto M., Vaziri N.D. et al. RNA Interference Targeting Liver Angiotensin-Like Protein 3 Protects from Nephrotic Syndrome in a Rat Model Via Amelioration of Pathologic Hypertriglyceridemia. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2021;376(3):428–435. doi: 10.1124/jpet.120.000257.
34. Wen F., Liu J., Dai R. et al. Angiotensin-like protein 3: a novel potential biomarker for nephrotic syndrome in children. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11:1113484. doi: 10.3389/fped.2023.1113484.
35. Park C.Y., Moon J., Jo G. et al. The association between genetic variants of angiotensin-like 3 and risk of diabetes mellitus is modified by dietary factors in Koreans. *Scientific Reports*. 2019;9(1):766. doi: 10.1038/s41598-018-36581-z.
36. Aghasizadeh M., Zare-Feyzabadi R., Kazemi T. et al. A haplotype of the ANGPTL3 gene is associated with CVD risk, diabetes mellitus, hypertension, obesity, metabolic syndrome, and dyslipidemia. *Gene*. 2021;782:145525. doi: 10.1016/j.gene.2021.14552.
37. Azadi S.M., Fadaei R., Omid-Shafaat R. et al. Elevated angiotensin-like protein 3 serum levels in diabetic nephropathy patients and its association with renal function and lipid profile. *BMC Nephrology*. 2023;24(1):172. doi: 10.1186/s12882-023-03214-1.
38. Ma Q., Hu X., Liu F. et al. A novel fusion protein consisting of anti-ANGPTL3 antibody and interleukin-22 ameliorates diabetic nephropathy in mice. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1011442. doi: 10.3389/fimmu.2022.1011442.
39. Han X., Dai R., Zhai Y. et al. Anti-proteinuria effect of antibody against ANGPTL3 coil-coiled domain on adriamycin-induced nephropathy in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019;516(3):812–818. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.065.
40. Ma Y., Liu J., Liu H. et al. Podocyte protection by Angptl3 knockout via inhibiting ROS/GRP78 pathway in LPS-induced acute kidney injury. *International Immunopharmacology*. 2022;105:108549. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108549.
41. Lv Q., Han X., Ni J. et al. Anti-ANGPTL3-FLD monoclonal antibody treatment ameliorates podocyte lesions through attenuating mitochondrial damage. *Cell Death and Disease*. 2022;13(10):867. doi: 10.1038/s41419-022-05313-7.
42. Aklilu A.M. Diagnosis of Chronic Kidney Disease and Assessing Glomerular Filtration Rate. *Medical Clinics of North America*. 2023;107(4):641–658. doi: 10.1016/j.mcna.2023.03.001.
43. Gao Y., Ma Y., Xie D., Jiang H. ManNAc protects against podocyte pyroptosis via inhibiting mitochondrial damage and ROS/NLRP3 signaling pathway in diabetic kidney injury model. *International Immunopharmacology*. 2022;107:108711. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108711.
44. Herman-Edelstein M., Scherzer P., Tobar A. et al. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *Journal of Lipid Research*. 2014;55(3):561–572. doi: 10.1194/jlr.P040501.
45. Bano G., Imam M.T., Bajpai R. et al. Expression of angiotensin-like protein-4 and kidney injury molecule-1 as preliminary diagnostic markers for diabetes-related kidney disease: a single center-based cross-sectional study. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(4):577. doi: 10.3390/jpm13040577.
46. Vanarsa K., Soomro S., Zhang T. et al. Quantitative planar array screen of 1000 proteins uncovers novel urinary protein biomarkers of lupus nephritis. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2020;79(10):1349–1361. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216312.
47. Aleksandrov V.A., Shilova L.N., Aleksandrov A.V. The role of angiotensin-like proteins in the development of renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and metabolic changes. *Vestnik*

Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University. 2020;4(76): 37–41. (In Russ.). doi: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-37-41.

48. Clement L.C., Avila-Casado C., Macé C. et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nature Medicine*. 2011;17(1):117–122. doi: 10.1038/nm.2261.

49. Ma J., Chen X., Li J.S. et al. Upregulation of podocyte-secreted angiopoietin-like-4 in diabetic nephropathy. *Endocrine*. 2015;49(2):373–384. doi: 10.1007/s12020-014-0486-5.

50. Gao X., Zhang M., Feng W. et al. Alteration of angiopoietin-like protein 4 levels in serum or urine correlate with different biochemical markers in hyperlipidemia-related proteinuria. *BioMed Research International*. 2020;2020:5281251. doi: 10.1155/2020/5281251.

51. Baranowski T., Kralisch S., Bachmann A. et al. Serum levels of the adipokine fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 depend on renal function. *Hormone and Metabolic Research*. 2011;43(2):117–120. doi: 10.1055/s-0030-1267917.

52. Mahmood D., Makoveichuk E., Nilsson S. et al. Response of angiopoietin-like proteins 3 and 4 to hemodialysis. *International Journal of Artificial Organs*. 2014;37(1):13–20. doi: 10.5301/ijao.5000252.

53. Chugh S.S., Macé C., Clement L.C. et al. Angiopoietin-like 4 based therapeutics for proteinuria and kidney disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2014;5:23. doi: 10.3389/fphar.2014.00023.

54. Macé C., Chugh S.S. Nephrotic syndrome: components, connections, and angiopoietin-like 4-related therapeutics. *Journal of American Society Nephrology*. 2014;25(11):2393–2398. doi: 10.1681/ASN.2014030267.

55. Del Nogal-Avila M., Donoro-Blazquez H., Saha M.K. et al. Novel therapeutic approaches for chronic kidney disease due to glomerular disorders. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. 2016;311(1):F63–65. doi: 10.1152/ajprenal.00245.2016.

56. Meng X., Zou H., Li D. et al. Association of Circulating ANGPTL8 Levels With Renal Dysfunction: A Case-Control Study. *Front Public Health*. 2021;9:710504. doi: 10.3389/fpubh.2021.710504.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторе

В.А. Александров – ассистент кафедры госпитальной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет; младший научный сотрудник Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия; imlab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4500-7172>

Статья поступила в редакцию 28.06.2023; одобрена после рецензирования 30.10.2023; принята к публикации 15.02.2024.

Competing interests. The author declares that there is no conflict of interest.

Information about the author

V.A. Aleksandrov – Assistant of the Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University; Junior Research Associate, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy, Volgograd, Russia; imlab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4500-7172>

The article was submitted 28.06.2023; approved after reviewing 30.10.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Научная статья

УДК 612.13

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-26-29>

Изменения центрального кровотока при пассивной ортостатической пробе у взрослых здоровых лиц

М.А. Герасимова, Т.С. Карпикова, В.А. Семилетова, Е.В. Дорохов , М.С. Нечаева

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

Аннотация. Выявлены изменения центрального кровотока при кратковременной пассивной ортостатической пробе у взрослых здоровых лиц. Пассивная ортостатическая проба проведена 30 студентам-добровольцам, возраст 18–20 лет. Исследованы показатели электрокардиограммы и реограммы. Анализ полученных данных проведен с помощью ПМО «Энцефалан-СА», программного пакета Excel 16 версии и IBM SPSS Statistics 26. Пациент после пребывания в горизонтальном положении переводился в полувертикальное, чем провоцировались вазовагальные (нейрокардиальные) изменения: амплитуда основной волны объемной реограммы и амплитуда дикротической волны зубца, а также время восходящей части реографической волны альфа и реографический индекс повышались. Снижение исследуемых показателей реограммы при принятии горизонтального положения могло указывать на увеличение жесткости сосудистой стенки и повышение сопротивления микроциркуляторного русла. Изменения диастолического артериального давления могли быть связаны с увеличением сопротивления периферических сосудов в процессе вертикализации, а также с уменьшением величины венозного возврата после пятиминутного выполнения ортостатической пробы. Выявленные изменения центрального кровотока, АД при проведении пассивной ортостатической пробы у взрослых позволили выявить лица с вегетативной дисфункцией.

Ключевые слова: пассивная ортостатическая проба, центральный кровоток, реограмма

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-26-29>

Changes in central blood flow during passive orthostatic testing in healthy adults

M.A. Gerasimova, T.S. Karpikova, V.A. Semiletova, E.V. Dorokhov , M.S. Nechaeva

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

Abstract. Changes in the central blood flow were revealed during a short-term passive orthostatic test in healthy adults. Passive orthostatic test was carried out on 30 student volunteers, aged 18–20 years. Parameters of electrocardiogram and rheogram were studied. The analysis of the obtained data was carried out using the Encephalan-SA software package, the Excel 16 software package, and IBM SPSS Statistics 26. After staying in a horizontal position, the patient was transferred to a semi-vertical position, which provoked vasovagal (neurocardial) changes: the amplitude of the main wave of the volumetric rheogram and the amplitude of the dicrotic tooth, as well as the time of the ascending part of the alpha rheographic wave and the rheographic index increased. A decrease in the studied parameters of the rheogram when taking a horizontal position could indicate an increase in the rigidity of the vascular wall and an increase in the resistance of the microvasculature. Changes in diastolic blood pressure could be associated with an increase in peripheral vascular resistance during verticalization, as well as with a decrease in venous return after a 5-minute orthostatic test. The revealed changes in the central blood flow, blood pressure during a passive orthostatic test in adults made it possible to identify individuals with autonomic dysfunction.

Keywords: passive orthostatic test, central blood flow, rheogram

В настоящее время лица молодого возраста все чаще сталкиваются с дисфункцией вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистой системы, что может проявляться в виде синкопальных состояний, связанных с нарушениями кровотока в мозге. Однако существует простой и доступный метод мониторинга сердечно-сосудистой системы и уровня активации вегетативной нервной системы – пассивная ортостатическая проба. Каждый человек имеет уникальный гемодинамический статус в состоянии покоя, который мо-

жет изменяться под влиянием факторов окружающей среды и функционального состояния организма [1]. Эта проба позволяет изучать уровень мобилизации внутренних ресурсов организма в условиях вертикализации испытуемых [2, 3]. Показатели, полученные при проведении пассивной ортостатической пробы, могут быть использованы для дальнейшего изучения фармакологических способов влияния на компенсаторные реакции организма и диагностики сердечно-сосудистых заболеваний.

© Герасимова М.А., Карпикова Т.С., Семилетова В.А., Дорохов Е.В., Нечаева М.С., 2024

© Gerasimova M.A., Karpikova T.S., Semiletova V.A., Dorokhov E.V., Nechaeva M.S., 2024

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить изменения центрального кровотока при кратковременной пассивной ортостатической пробе у взрослых здоровых лиц.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 30 студентов-добровольцев, возраст от 18 до 20 лет. Все испытуемые были проинформированы о каждом этапе проведения исследования и подписали информированное согласие на участие в нем. Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Основной критерий включения студентов в экспериментальную группу – отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы и расстройств вестибулярного аппарата.

Пассивная ортостатическая проба представляла собой размещение испытуемого на специальном ортостоле, зафиксированном в горизонтальном положении. Испытуемые фиксировались двумя ремнями-удерживателями. Регистрация показателей производилась в горизонтальном положении в течение 5 минут, далее следовала вертикализация испытуемого на 75 градусов и регистрация показателей в течение 5 минут, после испытуемого вновь возвращали в исходное горизонтальное положение и регистрировали показатели в течение 5 минут. Основными исследуемыми показателями при пассивной ортостатической пробе являлись: показатели электрокардиограммы (ЭКГ, I отведение), реограммы (РЕО, электроды накладывались над бровями и на области сосцевидных отростков). Анализ полученных данных проведен с помощью ПМО «Энцефалан-СА», программного пакета Excel 16 версии и IBM SPSS Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ поэтапной динамики исследуемых параметров: состояние покоя лежа («Фон-1») – ортостатическая проба («Вертикаль») – состояние покоя лежа («Фон-2») (таблица).

Выявлено, что в процессе вертикализации амплитуда основной волны объемной реограммы (A2) значительно возрастала по сравнению с функциональным состоянием «Фон-1», что, как мы полагаем, отражало увеличение напряжения сосудистой стенки под действием притекающей крови. При возвращении в исходное функциональное состояние «Фон-2» амплитуда основной волны объемной реограммы (A2) значительно снижалась.

Дикротическая волна (A4) также в процессе вертикализации значительно возрастала, а при возвращении в исходное функциональное состояние значительно снижалась.

Диастолическое артериальное давление (АДД) значительно возросло в функциональном состоянии «Вертикаль» по сравнению с АДД в функциональном состоянии «Фон-1», а затем в функциональном состоянии «Фон-2» значительно снизилось по сравнению с функциональным состоянием «Вертикаль», что отражало увеличение сопротивления периферических сосудов в процессе вертикализации.

Динамика параметров реограммы при пассивной ортостатической пробе

Параметры	Q1	Me	Q3
A2(1)	10,000	11,000	15,000
A2(B)	12,00	16,00	18,00
A2(2)	11,25	15,00	18,00
A4(1)	3,250	6,000	8,750
A4(B)	6,25	8,00	12,00
A4(2)	4,25	7,00	9,75
α(1)	3,000	3,750	4,000
α(B)	3,000	4,000	4,000
α(2)	3,000	3,000	4,000
β(1)	18,50	22,00	25,75
β(B)	17,00	18,50	24,50
β(2)	17,00	20,50	25,00
Адс(1)	117,50	127,00	132,50
Адс(B)	115,50	122,00	129,50
Адс(2)	116,50	124,00	134,00
Адд(1)	63,00	68,00	73,00
Адд(B)	70,00	75,00	82,00
Адд(2)	64,00	69,00	72,00

Достоверность отличий:
 A2(1) – A2(B): $z = -3,553, p = 0;$
 A2(2) – A2(1): $z = -2,53, p = 0,01;$
 A4(1) – A4 (B): $z = -3,478, p = 0,001;$
 A4(2) – A4 (B): $z = -2,506, p = 0,0012$
 Адд(B) – Адд(1): $z = -2,549, p = 0,0011$
 Адд (B) – Адд (2): $z = -2,527, p = 0,012$

Примечание: (1) – функциональное состояние Фон-1, (B) – функциональное состояние Вертикаль, (2) – функциональное состояние Фон-2.

Реографический индекс (РИ) в процессе вертикализации повышался и оставался достаточно высоким в функциональном состоянии «Фон-2» относительно функционального состояния «Фон-1», что свидетельствовало, как мы полагаем, о суммарном повышении кровенаполнения исследуемой области (см. рис.).

В процессе вертикализации диастолический индекс (ДИ) прогрессивно повышался от функционального

состояния «Фон-1» к функциональному состоянию «Фон-2», что свидетельствовало о повышении сосудистого тонуса вен и венул и затруднении венозного оттока в исследуемых областях.

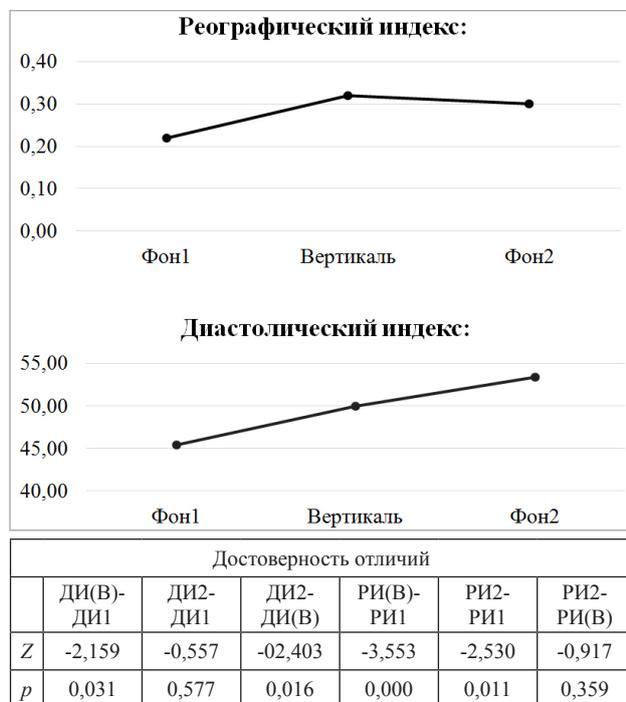


Рис. Динамика реографического и диастолического индексов при проведении пассивной ортостатической пробы

В зависимости от динамики амплитуды основной волны объемной реограммы (A2), дикротической волны (A4), времени восходящей (α) и нисходящей части (β) реограммы при пассивной ортостатической пробе были выявлены 4 типа реограммы:

- 1-й тип – увеличение всех параметров реограммы (46 %);
- 2-й тип – увеличение амплитуды волн и снижение длительностей (38 %);
- 3-й тип – снижение всех параметров реограммы (8 %);
- 4-й тип – разнонаправленные изменения (8 %).

Следовательно, с помощью специального поворотного стола пациент после пребывания в горизонтальном положении переводится в полувертикальное, чем провоцируются вазовагальные (нейрокардиальные) изменения: амплитуда основной волны объемной реограммы и амплитуда дикротического зубца, а также время восходящей части реографической волны альфа и реографический индекс (РИ) повышаются. Активные факторы контроля микроциркуляции (эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы регуляции просвета сосудов, тонуса сосудов), как мы полагаем, модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки и реализуются через ее мышечный компонент.

Снижение исследуемых показателей реограммы при принятии горизонтального положения может указывать на увеличение жесткости сосудистой стенки и повышение сопротивления микроциркуляторного русла [2].

Отмечалось возрастание диастолического артериального давления в функциональном состоянии «Вертикаль» по сравнению с АДД в функциональном состоянии «Фон-1», с последующим его снижением в функциональном состоянии «Фон-2». Это могло быть связано с увеличением сопротивления периферических сосудов в процессе вертикализации, а также уменьшением величины венозного возврата после 5-минутного выполнения ортостатической пробы [1, 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные изменения центрального кровотока, АДД при проведении пассивной ортостатической пробы у взрослых позволяют выявить лиц с проявлениями вегетативной дисфункции, сформировать группы риска развития вегетативной дисфункции и назначить пациентам адекватную терапию.

Кроме того, кратковременная пассивная ортостатическая проба может использоваться как провокационная проба при исследовании механизмов воздействия отдельных немедикаментозных методов для восстановления вегетативного баланса.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бапинаев А.А. Оценка влияния ортостатической пробы на вегетативные функции организма военнослужащих. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2022;41(S2):51–54.
2. Батищева Г.А., Ушаков И.Б., Чернов Ю.Н. Системные гемодинамические реакции при пассивной ортостатической пробе. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006; 1:32–37.
3. Карпикова Т.С., Семилетова В.А., Дорохов Е.В. Некоторые психофизиологические параметры человека при проведении пассивной ортостатической пробы. *Медико-физиологические проблемы экологии человека: материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием, Ульяновск, 01–04 декабря 2021 года*. Ульяновск: Ульяновский государственный университет, 2021. С. 104–107.

REFERENCES

1. Bapinaev A.A. Assessment of orthostatic test influence on vegetative functions of servicemen. *Izvestiya Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii = Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(S2):51–54. (In Russ.).
2. Batischeva G.A., Ushakov I.B., Chernov Y.N. Systemic hemodynamic reactions at passive orthostatic test. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2006;1:32–37. (In Russ.).
3. Karpikova T.S., Semiletova V.A., Dorokhov E.V. Some psychophysiological parameters of man during passive

orthostatic test. *Materialy VIII Vserossiiskoi konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, Ulyanovsk, 01–04 dekabrya 2021 goda* = *Medico-physiological problems of human ecology* :

Materials of VIII All-Russian Conference with international participation, Ulyanovsk, 01–04 December 2021. Ulyanovsk; Ulyanovsk State University, 2021:104–107. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Мария Андреевна Герасимова – ассистент кафедры нормальной физиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; marrrria@yandex.ru

Татьяна Сергеевна Карпикова – студентка лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; karpikovats@yandex.ru

Вера Алексеевна Семилетова – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; vera2307@mail.ru

Евгений Владимирович Дорохов – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; [✉ dorofov@mail.ru](mailto:dorofov@mail.ru)

Марина Сергеевна Нечаева – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; mar-y-ana@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 21.06.2023; одобрена после рецензирования 17.10.2023; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Maria A. Gerasimova – Assistant of the Department of Normal Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; marrrria@yandex.ru

Tatyana S. Karpikova – student of the Faculty of Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; karpikovats@yandex.ru

Vera A. Semiletova – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; vera2307@mail.ru

Evgeny V. Dorokhov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; [✉ dorofov@mail.ru](mailto:dorofov@mail.ru)

Marina S. Nechaeva – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; mar-y-ana@yandex.ru

The article was submitted 21.06.2023; approved after reviewing 17.10.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Количественные критерии морфологического анализа палисада Фогта методом оптической когерентной томографии

Л.И. Ушакова¹, Е.Г. Солодкова^{1,2}, С.В. Балалин^{1,2}✉, И.А. Мелихова¹, В.П. Фокин¹

¹ Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Обследованы 50 здоровых лиц (50 глаз) от 22 до 60 лет. У всех пациентов определяли высоту и ширину трабекул палисада Фогта, их количество на протяжении 1 мм в верхних и нижних отделах лимба, а также толщину эпителиального слоя лимбальной зоны, проводили анализ слезопродукции по результатам проведения пробы Ширмера I. С увеличением возраста было отмечено достоверное уменьшение количества трабекул в палисаде Фогта: с $11,1 \pm 0,99$ до $6,7 \pm 0,82$ ($p < 0,001$). У пациентов старше 45 лет отмечалось также достоверное уменьшение толщины трабекул и увеличение толщины эпителиального слоя лимбальной зоны ($p < 0,001$). Определен коэффициент, отражающий состояние архитектоники палисада лимбальной зоны в зависимости от возраста пациента, что позволит в каждом конкретном случае оценивать влияние возраста на состояние лимбальной зоны.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография роговицы, палисады Фогта у здоровых лиц, проба Ширмера

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-30-34>

Quantitative criteria of morphologic analysis of Vogt's polysad by optical coherence tomography method

L.I. Ushakova¹, E.G. Solodkova^{1,2}, S.V. Balalin^{1,2}✉, I.A. Melikhova¹, V.P. Fokin¹

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

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Fifty healthy individuals (50 eyes) from 22 to 60 years old were examined. The height and width of trabeculae of Vogt's palisade, their number throughout 1 mm, as well as the thickness of the limbal epithelial layer were determined in all patients, tear production was analyzed according to the results of Schirmer I test. With increasing age there was a significant decrease in the number of trabeculae in Vogt's palisade: from $11,1 \pm 0,99$ to $6,7 \pm 0,82$ ($p < 0,001$). In patients older than 45 years, there was also a significant decrease in the thickness of trabeculae and an increase in the thickness of the limbal epithelial layer ($p < 0,001$). The coefficient reflecting the state of the limbal zone palisade architectonics depending on the patient's age was determined, which will allow to estimate the influence of age on the limbal zone state in each specific case.

Keywords: optical coherence tomography of the cornea, Vogt's palisades in healthy individuals, Schirmer's test

Лимб роговицы (лат. *limbus cornea*) – зона перехода роговицы в склеру шириной 1,0–1,5 мм, выполняющая важнейшую трофическую и регенераторную функцию [1]. В лимбе сосредоточена краевая петлистая сосудистая сеть, принимающая участие в питании роговицы. Также в лимб вдаются эпителиальные клетки конъюнктивы, среди которых имеются популяции стволовых клеток, выполняющих ростковую функцию, единичные включения меланоцитов, лимфоцитов и клеток Лангерганса, что более выражено в вертикальных меридианах, нежели в горизонтальных. Описанные структуры формируют радиально-ориентированные гребни, так называемые палисады Фогта (ПФ) [2, 3, 4]. Врожденные особенности и приобретенные патологические изменения палисадов Фогта обуславливают недостаточность

функции данной зоны, что может приводить к снижению регенераторной способности роговицы, появлению персистирующих эрозий, компенсаторной неоваскуляризации роговицы, как следствие, снижению прозрачности роговицы, снижению остроты зрения и качества жизни пациента [5, 6, 7].

Тщательное исследование лимбальной зоны, а именно морфологии палисадов Фогта, имеет важнейшее значение для прогноза, профилактики и лечения синдрома лимбальной недостаточности (СЛН). В настоящее время применяются различные лабораторные и инструментальные методы прижизненной диагностики роговицы – импрессионная цитология, конфокальная микроскопия и оптическая когерентная томография (ОКТ) [8, 9, 10, 11]. В литературе имеется

небольшое количество работ, в которых представлены результаты применения ОКТ роговицы при синдроме лимбальной недостаточности различной этиологии [12], а также сведения о значительной вариабельности строения и выраженности палисадов Фогта у здоровых лиц различного пола и возраста [13, 14]. Обнаруженные в литературе данные о строении ПФ в норме и при патологии имеют качественный характер. Для более точной диагностики СЛН, на наш взгляд, требуется внедрение количественных характеристик морфологии лимба по данным ОКТ роговицы у здоровых лиц различного возраста, что и определило цель настоящего исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить количественные критерии морфологического анализа палисад Фогта методом оптической когерентной томографии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 50 здоровых лиц (50 глаз) от 22 до 60 лет. Средний возраст ($41 \pm 14,3$) года. Обследуемые были разделены на 3 подгруппы с учетом возраста: 1-я подгруппа – 13 глаз, ($24,8 \pm 3,1$) года; от 20 до 30 лет; 2-я подгруппа – 17 глаз, ($37,1 \pm 5,5$) года, от 30 до 45 лет; 3-я подгруппа – 20 глаз ($55,6 \pm 7,1$) года; от 45 до 72 лет.

У всех пациентов проводилось стандартное офтальмологическое обследование и дополнительно исследовалось состояние лимбальной зоны по данным ОКТ роговицы, а также состояние слезопродукции.

Критерии отбора пациентов в исследование:

- отсутствие острых и хронических воспалительных заболеваний глаз;
- отсутствие катаракты, глаукомы, псевдоэкзофтальмического синдрома, а также дистрофических заболеваний роговицы;
- отсутствие в анамнезе офтальмохирургических операций.

Оптическую когерентную томографию зоны лимба проводили с помощью оптического когерентного томографа Solix (Optovue, США), используя насадку для исследования переднего отрезка глаза. Исследование лимбальной зоны проводили с помощью протоколов Cornea Cube и Cornea Line. Размеры зон сканирования по протоколу Cornea Cube составляли $8,0 \times 4,0$ мм, в программе Cornea Line проводили обследование, используя длину скана 8,0 мм. Исследование всем паци-

ентам проводили в верхнем и нижнем сегменте, в зоне наилучшей визуализации палисада Фогта.

С целью наилучшей визуализации структур палисад использовали режим En Face, со стандартной толщиной слоя сканирования 30 мкм. Путем изменения положения линейного скана по глубине добивались наиболее четкой визуализации структур палисад. На полученных сканах в зоне наилучшей дифференцировки структур проводили оценку их структуры. Протокол Cornea Line использовали для визуализации уровня расположения палисад по верхнему и нижнему сегментам лимба. Оптическая когерентная томография лимбальной зоны проводилась одним оператором.

У всех пациентов определяли высоту и ширину трабекул палисада лимбальной зоны, их количество на протяжении 1 мм, толщину эпителиального слоя лимбальной зоны, а также проводили анализ слезопродукции с помощью пробы Ширмера I.

Для проведения пробы Ширмера использовали специальные полоски из фильтрованной бумаги с разметкой. Их ширина составляет 5 мм, а длина – 35 мм. Перед пробой конец полоски загибается в начале разметки на 5 мм под углом 45° и вставляется за нижнее веко пациента. Полоску располагали между внешней и средней частью века. Через 5 мин оценивали результат, измеряли длину смоченной части тест-полоски.

При обработке данных использованы методы вариационной статистики при нормальном распределении, которое определялось по критерию Шапиро – Уилка, средней величины, среднего квадратичного отклонения, критерия Стьюдента и уровня значимости *p*. При данных, характеризующих ненормальное распределение, определяли медианы – *Me*, [Q1; Q3] и $X_{\min}-X_{\max}$, а для сравнения независимых выборок U-критерий Манна – Уитни. Различия оценивали как статистически достоверные при уровне значимости $p < 0,05$. Расчеты проводились в программах STATISTICA 10.0 (StatSoft, США) для Windows (Microsoft Corporation, США) и Numbers 13.0 для macOS (Apple Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средние значения исследования палисада Фогта у здоровых лиц в зависимости от возраста представлены в таблице.

Средние значения показателей палисада Фогта у здоровых лиц в зависимости от возраста, *M* ± *σ*, *Me* [Q1;Q3]

Показатели	1-я подгруппа (20–30 лет)	2-я подгруппа (30–45 лет)	3-я подгруппа (45–75 лет)	Z	<i>p</i>
Количество трабекул в палисаде на 1 мм	$11,10 \pm 0,99^*$ 12 [10; 12]	$10,5 \pm 1,2$ 10 [10; 12]	$6,70 \pm 0,82^{**}$ 6 [6; 8]	4,7	<0,001

Окончание табл.

Показатели	1-я подгруппа (20–30 лет)	2-я подгруппа (30–45 лет)	3-я подгруппа (45–75 лет)	Z	p
Высота трабекул, мкм	102,00 ± 8,87* 101,5 [97; 105]	110,0 ± 13,4* 110 [100; 115]	97,6 ± 10,3* 100 [75; 110]	1,17	>0,05
Толщина трабекул, мкм	46,60 ± 4,99* 47 [45; 50]	49,5 ± 8,9 50 [45; 52]	33,2 ± 3,3** 35 [30; 35]	4,8	<0,001
Толщина эпителия лимбальной зоны, мкм	106,4 ± 7,5* 105 [100; 110]	116,9 ± 9,3** 120 [110; 125]	133,6 ± 10,2** 130 [120; 150]	3,1 4,3	0,002
Проба Ширмера, мм	12,4 ± 7,8* 9 [9; 15]	7,2 ± 2,2** 7 [5; 9]	6,5 ± 5,7** 5 [3; 9]	2,6 2,8	0,009 0,005

Примечание: различия между значениями, отмеченные значками * и **, статистически достоверны (p < 0,05).

С увеличением возраста было отмечено достоверное уменьшение количества трабекул в палисаде Фогта на 1 мм протяженности: с 11,1 ± 0,99 до 6,7 ± 0,82 (p < 0,001). У пациентов старше 45 лет отмечалось также достоверное уменьшение толщины трабекул (рис. 1) и увеличение толщины эпителиального слоя лимбальной зоны (p < 0,001) (рис. 2).

Учитывая полученные данные, для оценки состояния палисада Фогта целесообразно учитывать коэффициент, отражающий изменение его архитектоники: соотношение между толщиной трабекулы и толщиной эпителиального слоя лимбальной зоны:

$$K = Z/T,$$

где Z – средняя толщина трабекулы палисада Фогта, T – толщина эпителиального слоя лимбальной зоны.

Среднее значение коэффициента K у здоровых лиц было равно 0,36 ± 0,11.

На рис. 3 представлена достоверная зависимость данного показателя от возраста пациентов:

$$K = 0,6307 - 0,0066 \times x,$$

где x – возраст пациента.

Отмечалась сильная корреляционная связь; коэффициент корреляции (r x/y) был равен 0,83. Установленная зависимость позволит в каждом конкретном случае оценивать влияние возраста на состояние палисад лимбальной зоны по данным ОКТ переднего сегмента глаза.

С увеличением возраста у здоровых лиц отмечалось достоверное уменьшение слезопродукции при проведении пробы Ширмера I (таблица, рис. 4). Отмечалась достоверная слабой силы зависимость результатов пробы Ширмера от возраста пациентов:

$$T = 12,278 - 0,0963 \times x,$$

где x – возраст пациента, T – результат пробы Ширмера. Коэффициент корреляции (r x/y) был равен -0,23.

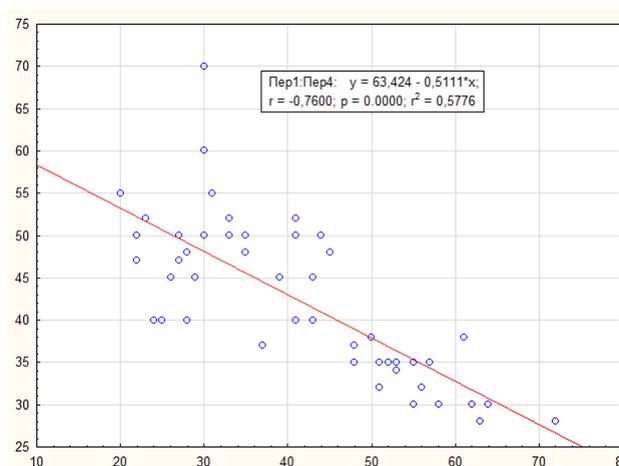


Рис. 1. Уменьшение средней толщины трабекул палисада Фогта с возрастом у здоровых лиц

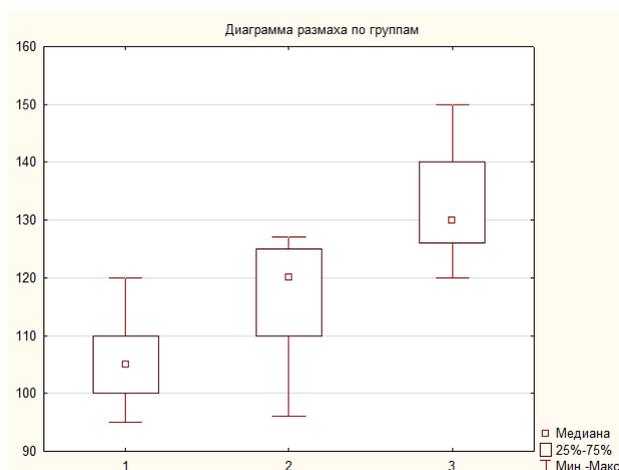


Рис. 2. Увеличение толщины эпителиального слоя лимбальной зоны с возрастом у здоровых лиц

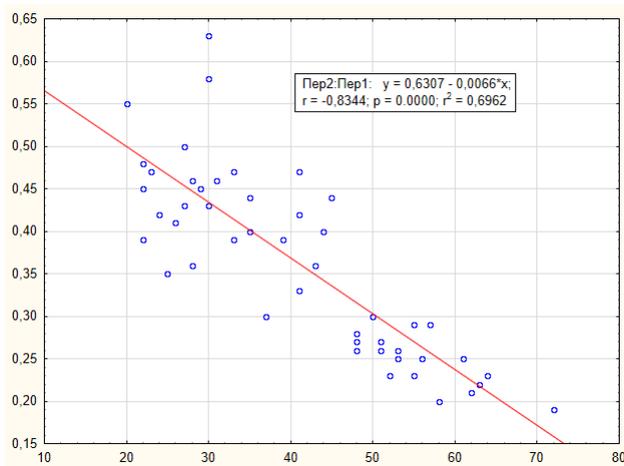


Рис. 3. Влияние возраста на коэффициент (К) архитектоники полисада Фогта

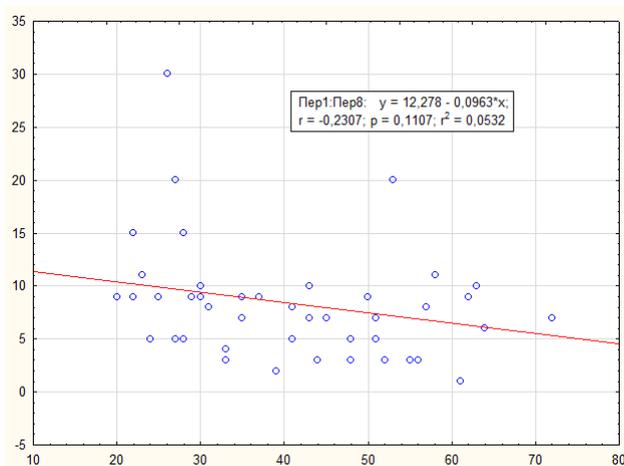


Рис. 4. Влияние возраста на слезопродукцию у здоровых лиц по результатам пробы Ширмера I

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволили определить коэффициент, отражающий состояние архитектоники полисада Фогта в зависимости от возраста пациента, что дает возможность индивидуально оценивать влияние возраста на состояние лимбальной зоны.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. Атлас анатомии человека: учебное пособие. В 4 т. Т 3. М.: 2010. 312 с.
2. Vogt A. Atlas of the Slitlamp-Microscopy of the Living Eye. Berlin: Springer-Verlag, 1921. 23 p.
3. Li W., Hayashida Y., Chen Y., Tseng S. Niche regulation of corneal epithelial stem cells at the limbus. *Cell Research*. 2007;17(1):26–36. doi: 10.1038/sj.er.7310137.
4. Goldberg M.F, Bron A.J. Limbal palisades of Vogt. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1982; 80:155–171.

5. Townsend W.M. The limbal palisades of Vogt. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1991; 89:721–756.

6. Scjpal K., Bakhtiari P., Deng S. Presentation, diagnosis and management of limbal stem cell deficiency. *Middle East African journal of ophthalmology*. 2013;20(1):5–10. doi: 10.4103/0974-9233.106381.

7. Holland E.J., Schwartz G.S. The evolution of epithelial transplantation for severe ocular surface disease and a proposed classification system. *Cornea*. 1996;15(6):549–556.

8. Puangsrichareon V., Tseng S.C. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1476–1485. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30842-1.

9. Волкович Т.К., Самсонова И.В., Имшенецкая Т.А., Залуцкий И.В. Импрессионная цитология: диагностические возможности в офтальмологии. Российская детская офтальмология. 2016;1:46–52.

10. Miri A., Alomar T., Nubile M. et al. In vivo confocal microscopic findings in patients with limbal stem cell deficiency. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(4):523–529. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300551.

11. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней. Под ред. А.Г. Щуко, В.В. Малышева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 128 с.

12. Lathrop K., Gupta D., Kagemann L., Schuman J. Optical Coherence Tomography as a Rapid, Accurate, Noncontact Method of Visualizing the Palisades of Vogt. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(3):1381–1387. doi: 10.1167/ivos.11-8524.

13. Patel D., Sherwin T., McGhee C. Laser scanning in vivo confocal microscopy of the normal human corneoscleral limbus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47:2823–2827. doi:10.1167/ivos.05-1492.

14. Zheng T., Xu J. Age-related changes of human limbus on in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2008;27:782–786. doi:10.1097/ICO.0b013e31816f5ec3.

REFERENCES

1. Sinelnikov R.D., Sinelnikov Ya.R., Sinelnikov A.Ya. Atlas of human anatomy. Textbook. In 4 vol. Vol. 3. Moscow, 2010. 312 p. (In Russ.).
2. Vogt A. Atlas of the Slitlamp-Microscopy of the Living Eye. Berlin: Springer-Verlag; 1921. 23 p.
3. Li W., Hayashida Y., Chen Y., Tseng S. Niche regulation of corneal epithelial stem cells at the limbus. *Cell Research*. 2007;17(1):26–36. doi: 10.1038/sj.er.7310137.
4. Goldberg M.F, Bron A.J. Limbal palisades of Vogt. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1982; 80:155–171.
5. Townsend W.M. The limbal palisades of Vogt. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1991;89:721–756.
6. Scjpal K., Bakhtiari P., Deng S. Presentation, diagnosis and management of limbal stem cell deficiency. *Middle East African journal of ophthalmology*. 2013;20(1):5–10. doi: 10.4103/0974-9233.106381.

7. Holland E.J., Schwartz G.S. The evolution of epithelial transplantation for severe ocular surface disease and a proposed classification system. *Cornea*. 1996;15(6):549–556.
8. Puangsrichareon V., Tseng S.C. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1476–1485. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30842-1.
9. Volkovich T.K., Samsonova I.V., Imshenetskaya T.A., Zalutsky I.V. Impression cytology: diagnostic, possibilities in ophthalmology. *Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Ophthalmology of Children*. 2016;1:46–52. (In Russ.).
10. Miri A., Alomar T., Nubile M. et al. In vivo confocal microscopic findings in patients with limbal stem cell deficiency. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(4):523–529. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300551.
11. Optical coherence tomography in the diagnosis of eye diseases. A.G. Shchuko, V.V. Malyshev (Eds.). Moscow, GEOTAR-Media, 2010. 128 p. (In Russ.).
12. Lathrop K., Gupta D., Kagemann L., Schuman J. Optical Coherence Tomography as a Rapid, Accurate, Noncontact Method of Visualizing the Palisades of Vogt. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(3):1381–1387. doi: 10.1167/ivos.11-8524.
13. Patel D., Sherwin T., McGhee C. Laser scanning in vivo confocal microscopy of the normal human corneoscleral limbus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47:2823–2827. doi:10.1167/ivos.05-1492.
14. Zheng T., Xu J. Age-related changes of human limbus on in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2008;27:782–786. doi:10.1097/ICO.0b013e31816f5ec3.

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

Информация об авторах

Лариса Ивановна Ушакова – кандидат медицинских наук, заведующий офтальмологическим отделением, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия, lelaushakova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5311-0006>

Елена Геннадиевна Солодкова – кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал; доцент кафедры хирургических болезней № 2, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; solo23el@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7786-5665>

Сергей Викторович Балалин – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней №2 Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий научным отделом, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; s.v.balalin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5250-3692>

Ирина Александровна Мелихова – врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; melihova.ira@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4557-4131>

Виктор Петрович Фокин – доктор медицинских наук, профессор, директор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; fokin@isee.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2513-9709>

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 13.01.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Larisa I. Ushakova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Ophthalmology Department, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia, lelaushakova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5311-0006>

Elena G. Solodkova – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific Work, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Volgograd Branch; Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; solo23el@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7786-5665>

Sergey V. Balalin – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2 Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; Head of the Scientific Department, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; s.v.balalin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5250-3692>

Irina A. Melikhova – Ophthalmologist, 1st Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; melihova.ira@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4557-4131>

Viktor P. Fokin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; fokin@isee.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2513-9709>

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 13.01.2024; accepted for publication 15.02.2024.

Подбор оптимальных энергетических параметров для проведения дозируемой в автоматическом режиме лазерной коагуляции сетчатки (экспериментальное исследование)

Э.В. Бойко^{1,2}✉, А.А. Суетов^{1,3}, А.С. Измайлов¹, Т.А. Докторова^{1,2}, А.А. Иванов⁴, А.В. Пищелин⁴

¹ Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Алком Медика, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. На модели провели тестирование прототипа автоматизированной лазерной системы (0,81 мкм) с мощностью лазерного излучения (ЛИ) от 100 до 300 мВт. Изучали время формирования коагулятов яркостью от 5 до 70 % от уровня фона, их однородность, соответствие планируемой и фактической яркости коагулята. Для получения коагулятов яркостью 5–10 % от уровня фона (1-я степень по F.A. L'Esperance) наиболее оптимальной является мощность ЛИ от 100 до 180 мВт: время формирования коагулята не превышало 100 мс, вариабельность яркости менее 7,5 %. Мощность ЛИ в диапазоне от 200 до 300 мВт оптимальна при получении коагулятов яркостью 20–40 % и 50–70 % от уровня фона (2-я и 3-я степень по F.A. L'Esperance): время формирования коагулятов в диапазоне 100–250 мс, вариабельность яркости менее 4 %. Наибольшее соответствие фактической и планируемой яркости коагулятов для диапазона 5–70 % яркости от уровня фона выявлено при мощности ЛИ 140–180 мВт.

Ключевые слова: сетчатка, лазерная коагуляция, автоматизированная лазерная система, обратная связь

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-35-40>

Selection of optimal energy parameters for laser coagulation of the retina dosed in automatic mode (experimental study)

E.V. Boiko^{1,2}✉, A.A. Suetov^{1,3}, A.S. Izmaylov¹, T.A. Doktorova^{1,2}, A.A. Ivanov⁴, A.V. Pischelin⁴

¹ St. Petersburg Branch S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, Russia

² Department of Ophthalmology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³ State Scientific Research Test Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia

⁴ Alkom Medica LLC, St. Petersburg, Russia

Abstract. A prototype of an automated laser system (0,81 μm) was tested with a laser power from 100 to 300 mW using the fundus eye model. We studied the time of formation of coagulates with a brightness from 5 to 70 % of the background level, their homogeneity, and the correspondence of the planned and actual brightness of the coagulates. To obtain coagulates with a brightness of 5–10 % of the background level (grade 1 according to L'Esperance), the most optimal laser power is from 100 to 180 mW: the time of coagulate formation did not exceed 100 ms, brightness variability is less than 7,5 %. Laser power in the range from 200 to 300 mW is optimal when obtaining coagulates with a brightness of 20–40 % and 50–70 % of the background level (grades 2 and 3 according to L'Esperance): the time of coagulate formation in the range of 100–250 ms, brightness variability less than 4 %. The greatest correspondence between the actual and planned brightness of coagulates for the brightness range of 5–70 % of the background level was found at a laser power of 140–180 mW.

Keywords: retina, laser photocoagulation, automated laser system, feedback system

Лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) лежит в основе лечения таких заболеваний, как, например, диабетическая и постокклюзионная ретинопатии, регматогенные периферические дегенерации и разрывы сетчатки, экстрафовеальные хориоидальные неоваскулярные мембраны или центральная серозная хориоретинопатия с идентифицированной точкой

просачивания [1, 2]. Несмотря на появление новых роботизированных лазерных систем, подбор энергетических параметров при проведении лазерного лечения заболеваний глазного дна, по-прежнему, осуществляется вручную оператором. В зависимости от вида патологии используемые методики ЛКС различаются по интенсивности коагуляции, соответствующей

глубине формируемого ожога, и площади единичного или группы ожогов [3, 4]. В процессе лечения параметры воздействия, как правило, в разных участках сетчатки постоянны, поэтому получаемые коагуляты могут значительно отличаться в пределах одной зоны воздействия, что может оказывать влияние на лечебные эффекты. Кроме того, при слабой пигментации глазного дна и сниженной прозрачности оптических сред точная оценка степени формируемого коагулята затруднена [4].

Разработка лазерных систем с автоматическим контролем степени коагуляции ткани может позволить повысить эффективность лечения и снизить нежелательные явления в послеоперационном периоде. Ранее уже был предложен ряд технических решений для обеспечения автоматизированного контроля интенсивности лазерного воздействия [5, 6, 7, 8], тем не менее из-за конструктивной сложности и недостаточной эффективности они не получили дальнейшего развития.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На модели глазного дна изучить оптимальные энергетические параметры новой лазерной системы, работающей по принципу обратной связи и позволяющей проводить лазерную коагуляцию, дозируемую в автоматическом режиме.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено с использованием прототипа лазерной системы с автоматизированным управлением коагуляцией, включающей лазерный модуль АЛОД-01 (длина волны 0,81 мкм, Алком Медика, Россия) и видеокамеру ToupcamMicro U3CMOS03100KPA (Touptek, КНР), интегрированные в оптическую систему щелевой лампы (ЩЛ) Takagi SM-2N (Takagi, Япония) и подключенные к персональному компьютеру (ПК), на котором с помощью программного обеспечения происходит управление процессом лазерного воздействия.

Настройки в управляющей программе (см. рис.) прототипа лазерной системы позволяют выбирать диаметр пятна, соответствующего области коагуляции (зона лазера), и диаметр зоны, служащей для сравнения (рабочая зона). Во время работы программа последовательно в каждом кадре анализирует средний уровень яркости пикселей в участке изображения, соответствующем пятну планируемого лазерного воздействия, и сравнивает с окружающей областью (фоновая яркость), отключая лазер при достижении заданного уровня яркости. Программа автоматически отслеживает положение метки пилотного лазера (0,65 мкм) и перемещает в нее указанные зоны.

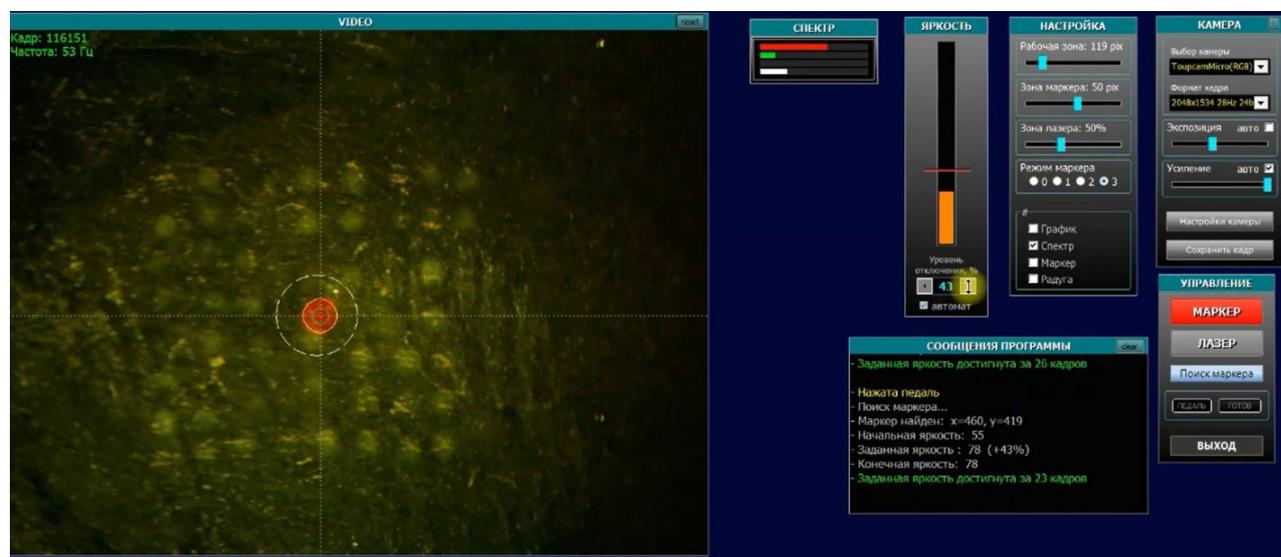


Рис. Интерфейс управляющей программы

Пилотный лазер во время воздействия отключается, исключая его влияние на анализ управляющей программой видеопотока.

Воздействие лазерного излучения (ЛИ) происходит в режиме непрерывной генерации, и его длительность определяется выбранными оператором мощностью и уровнем коагуляции, который определяется как соотношение получаемой при коагуляции и фоновой яркости (в % от порогового значения).

Эксперименты проводили на оригинальной модели глазного дна, представляющей собой блок из копировальной бумаги (акцептор ЛИ, имитирующий пигментный эпителий сетчатки) и слоя яичного альбумина (модель нейроретины), расположенный между двумя покровными стеклами.

Лазерное воздействие на модель глазного дна производили через трехзеркальную линзу Гольдмана с контактным гелем (Визитил). В работе использовали

диаметр пятна ЛИ на поверхности модели 200 мкм, мощность ЛИ в диапазоне от 100 до 300 мВт с интервалом 20 мВт. Изучали при тестируемых уровнях мощности время формирования и однородность получаемых коагулятов по яркости, соответствие планируемой и фактической яркости коагулята при яркости планируемого коагулята, превышающей значение фона на 5, 10, 20, 30, 40, 50 и 70 %. Для анализа использовали данные оценки не менее 20 коагулятов каждого уровня яркости.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами параметрического и непараметрического анализа с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Статистически значимыми считали результаты с уровнем значимости $p < 0,05$.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В табл. 1 представлены данные по длительности воздействия ЛИ, необходимой для получения коагулятов заданной яркости. Для получения близких к пороговым лазерных коагулятов (5 %) при всех уровнях использованной мощности длительность воздействия не превышала 100 мс. Для коагулятов с планируемой яркостью 20–40 % и 50–70 %, соответствующих 2-й и 3-й степени ожогов по F.A. L'Esperance [4], при мощности ЛИ более 200 мВт длительность воздействия составляла менее 200 мс, что сопоставимо с используемой при конвенциональной ЛКС длительностью импульсов [1, 2].

Получаемые в автоматическом режиме коагуляты отличались высокой степенью однородности по фактической яркости (табл. 2).

Таблица 1

Время формирования коагулятов заданной яркости при использовании различной выходной мощности лазерного излучения, мс, ($M \pm m$)

Р, мВт	Градации коагулятов по F.A. L'Esperance						
	1		2			3	
	Яркость коагулятов, % от уровня яркости фона						
	5	10	20	30	40	50	70
100	94,0 ± 14,7	208,1 ± 16,5	656,4 ± 189,2	697,6 ± 159,9	784,5 ± 191,4	968,3 ± 203,1	1253,7 ± 241,3
120	83,4 ± 11,3	173,6 ± 23,6	463,7 ± 28,5	542,3 ± 93,8	623,5 ± 76,1	797,3 ± 74,4	936,1 ± 134,8
140	82,3 ± 14,4	136,6 ± 17,9	313,2 ± 26,2	425,7 ± 32,4	489,0 ± 35,8	508,8 ± 30,0	577,2 ± 34,5
160	74,1 ± 12,3	135,4 ± 20,3	267,2 ± 21,7	341,3 ± 39,5	416,6 ± 34,3	396,2 ± 27,5	445,1 ± 36,9
180	73,6 ± 13,4	114,5 ± 19,6	202,5 ± 25,9	289,4 ± 37,5	284,1 ± 34,1	303,6 ± 25,4	389,5 ± 34,6
200	82,3 ± 14,1	97,6 ± 14,9	104,5 ± 17,9	142,1 ± 24,2	182,3 ± 21,4	195,2 ± 25,9	225,6 ± 39,9
220	76,8 ± 12,5	110,3 ± 18,8	16,4 ± 23,6	135,2 ± 20,8	167,7 ± 17,3	178,6 ± 20,3	196,2 ± 27,4
240	76,1 ± 15,9	99,6 ± 15,4	100,5 ± 19,7	126,1 ± 18,3	162,1 ± 16,9	151,2 ± 17,6	175,3 ± 24,6
260	69,5 ± 17,3	92,5 ± 14,7	99,5 ± 17,3	119,4 ± 16,5	145,5 ± 18,1	143,8 ± 17,4	168,7 ± 20,9
280	70,4 ± 15,7	84,9 ± 15,0	95,6 ± 16,8	115,4 ± 11,9	128,7 ± 16,5	126,5 ± 16,1	156,5 ± 20,1
300	70,1 ± 16,5	90,3 ± 12,1	98,1 ± 15,8	109,4 ± 13,7	115,6 ± 19,3	116,9 ± 15,4	152,5 ± 19,9

При планируемой яркости коагулятов в диапазоне 20–70 % (2-я и 3-я степень ожогов по F. A. L'Esperance) коэффициент вариации яркости ожогов составил менее 5 %. Одновременно, при планируемой яркости коагулята 5–10 % от уровня фона (1-я степень по F.A. L'Esperance) использование мощности ЛИ 200 мВт и более приводило к снижению однородности лазерных коагулятов – коэффициент вариации составил более 10 % для яркости планируемой коагулятов 10 % и более 20 % для планируемой яркости 5 % (близкой к пороговому воздействию).

Фактическая яркость формируемого коагулята соответствовала планируемой во всем диапазоне тестируемых значений при использовании мощности

ЛИ от 100 до 180 мВт (табл. 3). При использовании мощности ЛИ от 200 до 300 мВт выявлено значимое превышение фактической яркости над планируемой на уровнях 5 и 10 % от фона, то есть при формировании коагулятов 1-й степени по F.A. L'Esperance или близких к пороговому повреждению.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости корректировки уровня мощности ЛИ в зависимости от необходимых эффектов и для обеспечения наибольшей воспроизводимости при минимальной продолжительности воздействия. В используемом прототипе новой лазерной системы, работающей по принципу обратной связи, длительность и однородность

формирования коагулятов зависят от настроек видеокмеры и ЩЛ (экспозиция, яркость освещения), обеспечивающих максимальную частоту кадров в видеозахвате 60 Гц. Поэтому использование более низкой выходной мощности ЛИ во время работы системы позволяет управляющей программе своевременно остановить воздействие в случае необходимости получения коагуля-

тов, близких к пороговым по яркости. Одновременно, в соответствии с полученными результатами, при более высокой мощности ЛИ коагуляты формируются быстрее, чем происходит покадровый анализ яркости управляющей программой, и воздействие останавливается с опозданием при более высокой вариации яркости полученных ожогов.

Таблица 2

Коэффициент вариации яркости получаемых коагулятов при использовании различной выходной мощности лазерного излучения, %

Р, мВт	Градация коагулятов по F.A. L'Esperance						
	1		2			3	
	Планируемая яркость коагулятов, % от уровня яркости фона						
	5	10	20	30	40	50	70
100	7,17	7,33	1,89	2,21	1,85	2,41	1,08
120	4,59	3,05	2,13	1,67	1,5	1,67	0,99
140	6,18	2,26	4,78	2,46	1,29	1,48	1,01
160	7,95	3,05	3,83	2,57	1,19	1,4	1,03
180	5,75	3,04	4,13	2,46	1,29	1,48	1,02
200	26,76	11,91	2,66	0,96	1,26	0,84	1,01
220	20,06	8,86	3,27	1,52	1,35	1,06	1,07
240	24,39	10,97	2,8	1,08	1,22	0,82	0,99
260	23,71	11,84	3,53	2,05	1,29	1,15	1,02
280	27,62	12,07	3,61	2,74	1,31	0,97	1,01
300	29,05	11,59	2,31	3,19	1,34	0,91	1,01

Таблица 3

Фактическая яркость получаемых коагулятов при использовании различной выходной мощности лазерного излучения, % ($M \pm m$)

Р, мВт	Градация коагулятов по F.A. L'Esperance						
	1		2			3	
	Планируемая яркость коагулятов, % от уровня яркости фона						
	5	10	20	30	40	50	70
100	5,0 ± 0,4	10,4 ± 0,8	20,1 ± 0,4	30,8 ± 0,7	40,6 ± 0,8	51,8 ± 1,3	70,4 ± 0,8
120	5,0 ± 0,2	10,2 ± 0,3	20,2 ± 0,4	30,5 ± 0,5	40,6 ± 0,6	51,4 ± 0,9	70,0 ± 0,7
140	5,0 ± 0,3	10,2 ± 0,2	21,3 ± 1,0	30,9 ± 0,8	40,33 ± 0,5	50,8 ± 0,8	70,0 ± 0,7
160	5,3 ± 0,4	10,2 ± 0,3	20,6 ± 0,8	31,1 ± 0,8	40,5 ± 0,5	50,8 ± 0,7	70,0 ± 0,6
180	5,4 ± 0,3	10,2 ± 0,9	21,3 ± 0,9	30,9 ± 0,8	40,3 ± 0,5	50,7 ± 0,8	70,0 ± 0,7
200	10,4 ± 2,8	12,5 ± 0,6	20,7 ± 0,6	30,1 ± 0,3	40,6 ± 0,5	50,2 ± 0,4	70,1 ± 0,7
220	12,6 ± 2,5	14,1 ± 0,7	20,5 ± 0,7	30,2 ± 0,5	40,7 ± 0,6	50,2 ± 0,5	70,0 ± 0,8
240	14,7 ± 3,6	13,9 ± 0,6	21,1 ± 0,6	30,6 ± 0,3	40,3 ± 0,5	50,1 ± 0,4	70,2 ± 0,7
260	15,1 ± 3,6	14,9 ± 0,7	20,1 ± 0,7	30,3 ± 0,6	40,2 ± 0,5	50,6 ± 0,6	70,1 ± 0,7
280	18,7 ± 5,2	15,3 ± 0,7	20,5 ± 0,7	30,9 ± 0,9	40,6 ± 0,5	50,3 ± 0,5	70,0 ± 0,7
300	18,3 ± 5,3	16,9 ± 0,5	20,8 ± 0,5	30,7 ± 1,0	41,2 ± 0,6	50,7 ± 0,5	70,1 ± 0,7

Ограничением работы является использование при тестировании лазерной системы только одного уровня яркости фона (один уровень пигментации), поэтому в дальнейшем необходимо проведение исследований для моделирования работы системы при различных вариантах пигментации глазного дна.

Таким образом, при работе прототипа лазерной системы с параметрами, использованными в эксперименте, для получения коагулятов яркостью 5–10 % от уровня фона (1-я степень по F.A. L'Esperance) наиболее оптимальной является мощность лазерного излучения от 100 до 180 мВт: время формирования коагулята не превышало 100 мс, вариабельность яркости составила менее 7,37 %. Мощность лазерного излучения в диапазоне от 200 до 300 мВт оптимальна при получении коагулятов яркостью 20–40 % и 50–70 % от уровня фона (2-я и 3-я степень по F.A. L'Esperance): время формирования коагулятов в диапазоне 100–250 мс, вариабельность яркости менее 3,58 %. Наибольшее соответствие фактической и планируемой яркости коагулятов для диапазона 5–70 % яркости от уровня фона выявлено при мощности 140–180 мВт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая автоматизированная лазерная система, работающая по принципу обратной связи, позволяет проводить ЛКС в автоматическом режиме и получать дозируемые лазерные коагуляты. При используемых параметрах лазерной системы (частота видеозахвата и чувствительность матрицы камеры) оптимальным является диапазон мощности ЛЛ 140–180 мВт.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бойко Э.В. Лазеры в офтальмохирургии: теоретические и практические основы. СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова, 2003.
2. Фёдоров С.Н. Лазерные методы лечения заболеваний глаз. М.: Медицина, 1990.
3. Ардамакова А.В., Большунов А.В., Ильина Т.С. и др. Транспупиллярная лазерная фотокоагуляция тканей глазного дна: прошлое, настоящее и будущее. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(1):81–87. doi: 10.17116/oftalma2017133181-87.
4. L'Esperance F.A. *Ophthalmic Lasers. Photocoagulation, Photoradiation and Surgery*. St. Louis: Mosby, 1989.

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

Информация об авторах

Эрнест Витальевич Бойко – доктор медицинских наук, профессор, директор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Санкт-Петербургский филиал; заведующий кафедрой офтальмологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ✉ boiko111@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

Алексей Александрович Суетов – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Санкт-Петербургский филиал; старший научный сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия; ophthalm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8670-2964>

5. Inderfurth J.H.C., Ferguson R.D., Frish M.B., Birngruber R. Dynamic reflectometer for control of laser photocoagulation on the retina. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1994;15:54–61. doi: 10.1002/lsm.1900150108.

6. Jerath M.R., Chundru R., Barrett S.F. et al. Reflectance Feedback Control of Photocoagulation in Vivo. *Archives of ophthalmology*. 1993;111:531–4. doi: 10.1001/archophth.1993.01090040123045.

7. Schlott K., Koinzer S., Ptaszynski L. et al. Automatic temperature controlled retinal photocoagulation. *Journal of biomedical optics*. 2012;17:061223. doi: 10.1117/1.JBO.17.6.061223.

8. Серебряков В.А., Бойко Э.В., Ян А.В. Оптико-акустический мониторинг температуры сетчатки при лазерной терапии в режиме реального времени. *Оптический журнал*. 2014;81(6):14–16. doi: 10.1364/JOT.81.000312.

REFERENCES

1. Boyko E.V. *Lasers in ophthalmosurgery: theoretical and practical foundations*. St. Petersburg: VMedA named after S.M. Kirova, 2003. (In Russ.).
2. Fedorov S.N. *Laser methods of treating eye diseases*. Moscow: Medicine, 1990. (In Russ.).
3. Ardamakova A.V., Bol'shunov A.V., Il'ina T.S. et al. Transpupillary laser photocoagulation of ocular fundus: history, the present, and the future. *Vestnik Oftalmologii = The Russian annals of ophthalmology*. 2017;133(1):81–87. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2017133181-87.
4. L'Esperance F.A. *Ophthalmic Lasers. Photocoagulation, Photoradiation and Surgery*. St. Louis: Mosby, 1989.
5. Inderfurth J.H.C., Ferguson R.D., Frish M.B., Birngruber R. Dynamic reflectometer for control of laser photocoagulation on the retina. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1994; 15:54–61. doi: 10.1002/lsm.1900150108.
6. Jerath M.R., Chundru R., Barrett S.F. et al. Reflectance Feedback Control of Photocoagulation in Vivo. *Archives of ophthalmology*. 1993;111:531–4. doi: 10.1001/archophth.1993.01090040123045.
7. Schlott K., Koinzer S., Ptaszynski L. et al. Automatic temperature controlled retinal photocoagulation. *Journal of biomedical optics*. 2012;17:061223. doi: 10.1117/1.JBO.17.6.061223.
8. Serebryakov V.A., Boiko É.V., Yan A.V. Real-time optoacoustic monitoring of the temperature of the retina during laser therapy. *Opticheskii Zhurnal*. 2014;81(6):14–16. (In Russ.). doi: 10.1364/JOT.81.000312.

Александр Сергеевич Измайлов – доктор медицинских наук, заведующий отделением интраокулярной лазерной хирургии, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Россия; 061@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5517-1227>

Таисия Александровна Докторова – аспирант кафедры офтальмологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Россия; taisiiadok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2162-4018>

Александр Анатольевич Иванов – инженер, директор, Алком Медика, Санкт-Петербург, Россия; 7657667@mail.ru

Александр Васильевич Пищелин – программист, Алком Медика, Санкт-Петербург, Россия, pav64@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 30.01.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Ernest V. Boyko – MD, Professor, Director, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, St. Petersburg Branch; Head of the Department of Ophthalmology, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russia; boiko111@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

Alexey A. Suetov – Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, St. Petersburg Branch; Senior Researcher, State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia; ophthalm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8670-2964>

Alexander S. Izmailov – MD, Head of the Department of Intraocular Laser Surgery, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, St. Petersburg Branch, St. Petersburg, Russia; 061@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5517-1227>

Taisiya A. Doktorova – Postgraduate student of the Department of Ophthalmology, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University; ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, St. Petersburg Branch, St. Petersburg, Russia; taisiiadok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2162-4018>

Alexander A. Ivanov – Engineer, Director, Alcom Medica, St. Petersburg, Russia; 7657667@mail.ru

Alexander V. Pishchelin – programmer, Alcom Medica, St. Petersburg, Russia, pav64@mail.ru

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 30.01.2024; accepted for publication 15.02.2024.

Стойкое повышение внутриглазного давления у пациентов на фоне многократных интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза

В.С. Дульченко , О.М. Станишевская, О.В. Ермакова, М.А. Глок, А.И. Беляева

Микрохирургия глаза имени академика С. Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия

Аннотация. Ретроспективно изучены и проанализированы истории болезней 12 пациентов ($n = 13$ глаз) в отношении стойкого повышения внутриглазного давления (ВГД) на фоне получения многократных ежемесячных интравитреальных введений ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА). Из 12 пациентов только у 2 пациентов (16,6 %) наблюдалось стойкое повышение ВГД. Выводы. Вопрос о факторах риска, механизмах стойкого повышения ВГД после многократных ИВВИА остается дискуссионным. Данная тематика требует более тщательного дальнейшего изучения.

Ключевые слова: интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, анти-VEGF, стойкое повышение внутриглазного давления

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-41-44>

Sustained elevation of intraocular pressure after multiple intravitreal injections of anti-VEGF agents

V.S. Dulchenko , O.M. Stanishevskay, O.V. Ermakova, M.A. Glok, A.I. Belyaeva

Eye Microsurgery named after Academician S. N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia

Abstract. The medical histories of 12 patients ($n = 13$ eyes) were retrospectively studied and analyzed for a sustained elevation of IOP after the multiple intravitreal injections of anti-VEGF agents. Results. Of 12 patients, only 2 patients (16.6 %) had a sustained elevation of IOP. The question of the specific mechanism of sustained elevation of IOP after multiple intravitreal injections of anti-VEGF agents remains controversial. This topic requires more careful observation and study.

Keywords: intravitreal injection of inhibition of angiogenesis, anti-VEGF, sustained elevation of intraocular pressure

В настоящее время интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза стали неотъемлемой частью лечения таких заболеваний, как диабетический макулярный отек, пролиферативная диабетическая ретинопатия, влажная форма возрастной макулярной дегенерации, макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки, ретинопатия недоношенных [1]. На территории Российской Федерации (РФ) зарегистрировано несколько анти-VEGF препаратов: ранибизумаб (луцентис), афлиберцепт (эйлеа), бролуцизумаб (визкью), фарицимаб (вабисмо).

Несмотря на свою высокую эффективность и высокий профиль безопасности, инъекции анти-VEGF препаратов не лишены осложнений. По литературным данным и в реальной клинической практике интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА) может приводить как к незначительным осложнениям в виде субконъюнктивального кровоизлияния, так и к угрожающим потерей зрения, включая эндофтальмит, ретиноваскулит, отслойку сетчатки и гемофтальм. Однако одним из наиболее часто регистрируемых осложнений является

кратковременное или стойкое повышение внутриглазного давления (ВГД) [2]. Кратковременным считается повышение ВГД, которое происходит сразу после инъекции с восстановлением до нормальных значений в течение 30–60 мин. Хроническое или стойкое повышение определяется как ВГД более 25 мм рт. ст. на 2 последовательных визитах или увеличение на 5 мм рт. ст. от исходного, или асимметрия ВГД между глазами более чем на 3 мм рт. ст. при трех посещениях [3, 4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать и оценить влияние многократных интравитреальных инъекций на внутриглазное давление.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ 30 пациентов, проходивших лечение в период с 2019 по 2022 г. Было отобрано 12 пациентов, получавших более 5 ежемесячных инъекций анти-VEGF препаратов. Пациенты

получали лечение по поводу непролиферативной диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека – 9 пациентов ($n = 10$ глаз) и неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации – 3 пациента ($n = 3$ глаза). Из числа отобранных пациентов мужчины составили 5 человек, женщины – 7 человек. Средний возраст составил ($68 \pm 7,4$) года.

Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включавшее авторефрактометрию (автокераторефрактометр HUMPHRY, США), визометрию вдаль с максимальной оптической коррекцией (проектор зрения EUCARIS TSCP-700 TOPCON, Япония), кинетическую сферопериметрию (сферический периметр Гольдмана KPM, Carl Zeiss, Германия), биомикроофтальмоскопию (щелевая лампа Zeiss, Германия, с бесконтактной линзой Volk, 78Д), оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной зоны и ОКТ в режиме ангио (оптический когерентный томограф RTVue-100, Optovue, США, и DRI OCT Triton plus, Япония), оптическую биометрию (оптический биометр IOLMaster 700 (Carl Zeiss, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 12 человек 5 получали ИВВИА препарата «Фарицимаб» в дозе 6 мг и 7 человек получали ИВВИА препарата «Афлиберцепт» в дозе 2 мг. Из них 5 пациентов получили более 20 ежемесячных инъекций, 4 человека – от 10 до 20 ежемесячных инъекций, 3 пациента получили 5 ежемесячных инъекций.

До терапии ингибиторами ангиогенеза среднее значение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) составило $0,36 \pm 0,26$, центральной толщины сетчатки (ЦТС) – ($472,4 \pm 120,6$) мкм, ВГД – ($17,3 \pm 2,9$) мм рт. ст., передне-заднего отрезка (ПЗО) глазного яблока – ($23,67 \pm 0,73$) мм, глубины передней камеры (ПК) – ($3,17 \pm 0,62$) мм.

До терапии анти-VEGF препаратами у всех пациентов отмечались нормальные цифры ВГД и отсутствовал диагноз глаукома.

После ИВВ анти-VEGF препаратов у двух пациентов (16,6 %), получивших инъекции по поводу ДМО, было выявлено стойкое повышение ВГД >25 мм рт. ст. Один пациент получал инъекции препарата «Фарицимаб» и повышение давления было зафиксировано после 8 инъекции, второй пациент получал ИВВИА препарата «Афлиберцепт», и высокое ВГД было зарегистрировано после 12 инъекции.

У первого пациента, получившего фарицимаб, МКОЗ до инъекции составила 0,08, ВГД 19 мм рт. ст., по данным биометрии ПЗО – 23,34 мм, глубина ПК составила 2,9 мм, толщина хрусталика – 3,05 мм, ЦТС 701 мкм. После 9 инъекции было зафиксировано повышение ВГД до 34 мм рт. ст. Показатели биометрии

оставались прежними. Пациенту назначена гипотензивная терапия – косопт (дорзоламид 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл) по 1 капле 2 раза в день и бримонидин 0,15%-й по 1 капле 3 раза в день. При контрольном осмотре через 1 месяц ВГД составило 29 мм рт. ст. Учитывая стойкое повышение ВГД на фоне максимальной медикаментозной терапии, пациенту провели антиглаукоматозную операцию в объеме глубокой склерэктомии. После оперативного лечения ВГД было стабилизировано и составило 17 мм рт. ст., пациент находится под наблюдением.

У второго пациента МКОЗ до инъекции составила 0,3, ВГД – 17 мм рт. ст., при биометрии ПЗО – 23,05 мм, глубина ПК – 2,92 мм, толщина хрусталика – 4,51 мм, ЦТС – 590 мкм. После 12 инъекции было выявлено повышение ВГД до 26 мм рт. ст. Пациенту была назначена гипотензивная терапия косопт (дорзоламид 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл) 2 раза в день. На медикаментозной терапии ВГД было стабилизировано и составило 19 мм рт. ст. При последующих осмотрах через 1 и 3 месяца на фоне компенсации ВГД было рекомендовано отменить гипотензивную терапию. На контрольном осмотре через 1 месяц ВГД составило 25 мм рт. ст. С учетом наличия декомпенсации ВГД при отсутствии гипотензивной терапии пациенту был назначен косопт (дорзоламид 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл) по 1 капле 2 раза в день на постоянной основе. Пациент находится под наблюдением.

У остальных пациентов (83,3 %) на протяжении всего периода анти-VEGF терапии не было выявлено эпизодов повышения ВГД.

В нашем исследовании многократные ежемесячные инъекции ИВВИА вызвали повышение ВГД у 2 пациентов из 12. Из двух случаев со стойким повышением ВГД, в одном – компенсация наступила на фоне медикаментозного лечения, в другом – потребовалось антиглаукомное вмешательство. Небольшой размер выборки исследования требует дальнейших наблюдений.

По оценкам различных исследований, частота возникновения кратковременного повышения ВГД варьирует от 66–100 %, длительное повышение ВГД от 3,45–11,6 % [4]. Рядом авторов описаны различные механизмы повышения ВГД. При кратковременном чаще играет роль механическая теория, которая заключается в увеличении объема стекловидного тела в сочетании с ригидностью склеры, что может влиять на пути оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), и временно блокировать аксональный транспорт и перфузию глаза, потенциально приводя к повреждению слоя нервных волокон [5]. Долгосрочное и стойкое повышение ВГД является более сложной проблемой и имеет многофакторную природу. Высказано предположение, что воспалительные явления, связанные с иммунологической реакцией на антигена или трабекулит,

вызванный самой молекулой анти-VEGF, приводят к пролиферации фибробластов и образованию рубцовой ткани, что нарушает отток водянистой влаги [6, 7]. Еще одной теорией является блокада трабекулярной сети молекулами анти-VEGF препарата. Молекулы анти-VEGF могут накапливаться в трабекуле или Шлеммовом канале после длительного повторного введения, вызывая прямую механическую обструкцию путей оттока ВГЖ. По данным исследований считается, что более высокий риск блокады трабекулы из-за высокой молекулярной массы имеет бевацизумаб (149 кДа, препарат не зарегистрирован в РФ), за ним следуют афлиберцепт (115 кДа), ранибизумаб (48 кДа) и бролуцизумаб (26 кДа) [7, 8]. Также наиболее частым механизмом долгосрочного повышения ВГД, которого придерживаются большинство авторов, является снижение продукции оксида азота на фоне анти-VEGF терапии. Снижение уровня оксида азота в глазах приводит к увеличению сократительной способности цилиарной мышцы, трабекулярной сети и Шлеммова канала, и уменьшению просвета трабекулярной сети вследствие увеличения размеров трабекулоцитов, что затрудняет отток ВГЖ [9].

В настоящее время все больше исследований говорят о взаимосвязи количества инъекций и интервала между ними с риском стойкого повышения ВГД. Однако результаты остаются неоднозначными. Одни авторы утверждают, что это имеет крайне важное значение, другие опровергают зависимость повышения ВГД от интервала или количества ИВВИА [4, 7]. Среднее количество инъекций, значимо влияющих на подъем ВГД по данным ряда исследований, колеблется между 6 и 24 [7]. Также считается, что интервал между инъекциями менее 8 недель является фактором риска подъема внутриглазного давления [6]. Данное заключение позволяет предположить, что увеличение интервала между инъекциями может позволить полностью вывести вещество из тканей глазного яблока и, тем самым, нормализовать ВГД. Также описано, что пациенты, которые получили более 20 инъекций, имели снижение оттока водянистой влаги на 12 %. В другом ретроспективном исследовании было проанализировано 140 глаз без глаукомы в анамнезе и получающие ИВВИА по поводу ДМО. У 7 % пациентов наблюдалось стойкое повышение ВГД более чем на 6 мм рт. ст., чем до инъекции [7].

Наличие глаукомы в анамнезе также является фактором риска стойкого повышения ВГД при проведении анти-VEGF терапии. Причем одни исследования говорят о выраженной корреляции между существовавшей глаукомой и повышением ВГД после инъекций, другие опровергают эту связь [5, 7].

Корреляция между состоянием хрусталика и повышением ВГД после инъекций также остается дискуссионной. Некоторые сообщения говорят, что наличие

артефакции и лазерной дисцизии задней капсулы или первичный задний капсулорексис могут быть факторами риска в связи с повышенной диффузией вещества в переднюю камеру. С другой стороны, у факичных пациентов возможные риски повышения ВГД объясняются смещением иридо-хрусталиковой диафрагмы вперед и изменением объема передней камеры, что приводит к уменьшению оттока ВГЖ [10]. В исследовании Sudhalkar A. с соавт. узкий угол передней камеры предрасполагал к развитию стойкого повышения ВГД, в то время как осевая длина глаза такой связи не имела. В исследовании была продемонстрирована связь узкого угла с кратковременным повышением ВГД, но не влияла на долгосрочное повышение ВГД [6].

Вопрос о конкретном механизме стойкого повышения ВГД после многократных ИВВИА остается дискуссионным. Все пациенты, получающие длительную интравитреальную анти-VEGF терапию, независимо от показаний, выбора препарата, наличия или отсутствия глаукомы, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет повышения ВГД с целью своевременного назначения терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на свою высокую эффективность и высокий профиль безопасности, инъекции анти-VEGF препаратов не лишены осложнений. Однако одним из наиболее часто регистрируемых осложнений является кратковременное или стойкое повышение ВГД.

Имеется множество литературных данных о кратковременном или хроническом повышении ВГД после применения ИВВИА, но вопрос о факторах риска, механизмах повышения давления остается открытым. Данная тематика требует более тщательного дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Fogli S., Del Re M., Rofi E. et al. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (Lond)*. 2018;32(6):1010–1020. doi: 10.1038/s41433-018-0021-7.
2. Patel D., Patel S.N., Chaudhary V., Garg S.J. Complications of intravitreal injections: 2022. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2022;33(3):137–146. doi: 10.1097/ICU.0000000000000850.
3. Bracha P., Moore N.A., Ciulla T.A. et al. The acute and chronic effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure: A review. *Survey of Ophthalmology*. 2018;63(3):281–295. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.08.008.
4. Hoguet A., Chen P.P., Junk A.K. et al. The effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on intraocular pressure and glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(4):611–622. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.11.019.
5. Levin A.M., Chaya C.J., Kahook M.Y., Wirotko B.M. Intraocular Pressure Elevation Following Intravitreal Anti-VEGF

Injections: Short- and Long-term Considerations. *Journal of Glaucoma*. 2021;30(12):1019–1026. doi: 10.1097/IJG.0000000000001894

6. Sudhalkar A., Bilgic A., Vasavada S. et al. Current intravitreal therapy and ocular hypertension: A review. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021;69(2):236–243. doi: 10.4103/ijo.IJO_1028_20Jyj/

7. Daka Q., Špegel N., Atanasovska V.M. et al. Exploring the Relationship between Anti-VEGF Therapy and Glaucoma: Implications for Management Strategies. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(14):4674. doi: 10.3390/jcm12144674.

8. Kähkönen M., Tuuminen R., Aaltonen V. Long-term effects of intravitreal bevacizumab and aflibercept on intraocular pressure

in wet age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmology*. 2021;21(1):312. doi: 10.1186/s12886-021-02076-1.

9. Petrović N., Todorović D., Srećković S. et al. Is a decreased nitric oxide concentration after triamcinolone acetonide intravitreal injection one of the reasons for intraocular pressure rise? *Acta Clinica Croatica*. 2022;61(4):620–628. doi: 10.20471/acc.2022.61.04.08.

10. Sternfeld A., Ehrlich R., Weinberger D., Dotan A. Effect of different lens status on intraocular pressure elevation in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor injections. *International Journal of Ophthalmology*. 2020; 13(1):79–84. doi: 10.18240/ijo.2020.01.12.

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

Информация об авторах

Валентина Сергеевна Дульченко – врач-офтальмолог 4-го офтальмологического отделения, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия; ✉ valentina.2696@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4400-2561>

Ольга Михайловна Станисhevская – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующий 4-м офтальмологическим отделением, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия; stanishevskaya.olya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4149-3767>

Ольга Викторовна Ермакова – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующий 2-м офтальмологическим отделением, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия; oven_e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0427-1564>

Маргарита Александровна Глок – врач высшей квалификационной категории, врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия; margo.glok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5758-4631>

Анастасия Игоревна Беляева – врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия; anastasia31belyaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8088-7953>

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 06.02.2024; принята к публикации 15.02.2024.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Valentina S. Dulchenko – ophthalmologist of the 4th Ophthalmological Department, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia; ✉ valentina.2696@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4400-2561>

Olga M. Stanishevskaya – Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist, Head of the 4th Ophthalmological Department, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia; stanishevskaya.olya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4149-3767>

Olga V. Ermakova – Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist, Head of the 2nd Ophthalmological Department, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia; oven_e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0427-1564>

Margarita A. Glock – doctor of the highest qualification category, ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Novosibirsk branch, Novosibirsk, Russia; margo.glok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5758-4631>

Anastasia I. Belyaeva – ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia; anastasia31belyaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8088-7953>

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 06.02.2024; accepted for publication 15.02.2024.

Исследование возможных предикторов риска дислокаций комплекса «интраокулярная линза – капсульный мешок» после факоэмульсификации возрастной катаракты у пациентов с исходно оптимальными условиями хирургии катаракты

О.В. Коленко^{1,2,3} ✉, Е.Л. Сорокин^{1,3}, Я.В. Белоноженко¹, Р.А. Буря¹

¹ Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия

² Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия

³ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Аннотация. В работе приведены результаты поиска вероятных причин дислокаций комплекса «интраокулярная линза – капсульный мешок» (КИКМ) после неосложненной мини-инвазивной хирургии возрастной катаракты у пациентов с исходным отсутствием слабости цинновой поддержки путем анализа случаев дислокаций КИКМ за 7-летний период с 2016 по 2022 г. у 580 пациентов (580 глаз) в Клинике Хабаровского филиала. Из 580 случаев дислокации КИКМ после ФЭ возрастной катаракты исходно оптимальные условия имели место в 86 случаях, среди 86 пациентов были диагностированы II–IV степень дислокации КИКМ, в 39,5 % случаев дислокация КИКМ сопровождалась варикозной болезнью вен нижних конечностей 2–3-й стадии.

Ключевые слова: дислокация ИОЛ, варикозная болезнь вен нижних конечностей, слабость связочного аппарат хрусталика, фибриллин-1

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-45-50>

Study of possible predictors of the risk of "intraocular lens – capsular bag" complex dislocations after phacoemulsification of age-related cataracts in patients with initially optimal conditions for cataract surgery

O.V. Kolenko^{1,2,3} ✉, E.L. Sorokin^{1,3}, Ya.V. Belonozhenko¹, R.A. Burya¹

¹ Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia

² Institute for Advanced Training of Healthcare Professionals Khabarovsk, Russia

³ Far Eastern State Medical University Khabarovsk, Russia

Abstract. This paper presents the results of the search for probable causes of dislocations of the intraocular lens-capsular bag complex (CICB) after uncomplicated minimally invasive age-related cataract surgery in patients with initial absence of Zinn's ligament weakness by analyzing the cases of CICB dislocations over a 7-year period from 2016 to 2022 in 580 patients (580 eyes). Out of 580 cases of CICB dislocation after PE of age-related cataract, initially optimal conditions occurred in 86 cases, II–IV degrees of ICM dislocation were diagnosed among 86 patients, in 39.5 % of cases, dislocation of the CICB was accompanied by 2nd and 3rd stages of varicose veins of the lower extremities.

Keywords: IOL dislocation, varicose veins of the lower extremities, weakness of the ligamentous apparatus of the lens, fibrillin-1

Мини-инвазивная хирургия катаракты в последние десятилетия выполняется все более нарастающими объемами. Это обусловлено высокими потребностями пациентов с катарактой, появлением современных клиник [1].

В последние годы все чаще появляются высказывания о формировании дислокаций комплекса «ИОЛ – капсульный мешок» (КИКМ), возникающих в различные сроки послеоперационного периода. Функциональные исходы дислокаций нередко приводят к выраженному снижению зрения, поэтому данной

проблеме придается особое значение. Согласно данным литературы, частота дислокаций ИОЛ после миниинвазивной хирургии катаракты находится в пределах от 1 до 5 % случаев [2, 3].

Базовой причиной дислокаций ИОЛ является слабость цинновой поддержки. Она может быть и исходной, но, в силу отсутствия объективных клинических признаков, не диагностируется при предоперационном осмотре [4].

Оценке исходного состояния цинновой поддержки посвящен целый ряд исследований, предложены

технологии выявления самых начальных проявлений ее слабости [5, 6, 7, 8]. Известными факторами риска слабости цинновой поддержки являются: псевдоэкзофолиативный синдром (ПЭС), осевая миопия различной степени, предшествующие витреоретинальные хирургические вмешательства, пигментный ретинит, хронический увеит, травма глаза или головы в анамнезе. Кроме того, выраженная слабость цинновой связи встречается при различной врожденной патологии соединительной ткани, такой как синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, склеродермия и синдром Вейла – Марчезиани [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Однако клиническая практика показывает, что у целого ряда пациентов с дислокацией КИКМ не удалось выявить каких-либо явных причин подвывиха и дислокации, произошедших в самые различные сроки послеоперационного периода.

Значительная доля дислокаций КИКМ диктует необходимость как можно более тщательной предоперационной оценки пациентов и учета их индивидуальных факторов риска. Но, помимо этого, необходимо углубленное выявление возможных предикторов риска дислокаций КИКМ, которые до сих пор остаются невыясненными. Это позволило бы офтальмологам более точно оценивать вероятность возникновения данного осложнения после хирургического вмешательства и принимать профилактические меры для его предотвращения. Поэтому мы решили изучить данную проблему на собственном клиническом материале.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Поиск вероятных причин дислокаций КИКМ после неосложненной миниинвазивной хирургии возрастной катаракты у пациентов с исходным отсутствием слабости цинновой поддержки.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена сплошная выборка всех случаев дислокаций КИКМ за 7-летний период с 2016 по 2022 г. Все пациенты были прооперированы в Хабаровском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Проводился ретроспективный анализ их исходного состояния по данным медицинской документации. Использовалась клиническая классификация степеней тяжести дислокаций, учитывающая степень смещения комплекса при биомикроскопии, показатели визометрии [19].

Критериями включения являлись: наличие возрастной неосложненной катаракты, исходно оптимальные условия для выполнения факоэмульсификации (ФЭ): отсутствие слабости цинновой поддержки, глазной и тяжелой соматической патологии; отсутствие интра- и послеоперационных осложнений, ареактивное течение послеоперационного периода.

Критерии исключения: наличие травм глаза и головы, выраженные проявления ПЭС, осевая миопия (переднезадняя ось (ПЗО) ≥ 26 мм), предшествующие витреоретинальные хирургические вмешательства, глаукома, пигментный ретинит, системные декомпенсированные состояния: сахарный диабет, ревматоидная патология.

В ходе исследования выяснялись вероятные причины дислокаций КИКМ. При этом обращалось особое внимание на соматическое состояние пациентов, при наличии той или иной соматической патологии пациенты осматривались смежными специалистами: кардиологом, терапевтом, сосудистым хирургом, флебологом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за данный период в клинику поступили 580 пациентов с наличием дислокаций КИКМ (580 глаз). Из их числа, согласно критериям включения, нами было отобрано 86 пациентов, которые и явились объектом нашего углубленного изучения. Их возраст варьировал от 51 до 76 лет, составив в среднем ($68 \pm 2,3$) года. Мужчин было 47, женщин – 39.

Исходно перед выполнением ФЭ возрастной катаракты у всех пациентов, по данным медицинской документации, отсутствовала какая-либо патология глаз и тяжелая соматическая патология. Во всех случаях имела место только неосложненная возрастная катаракта. В 20 глазах наблюдалась 1-я степень ПЭС по Е.Б. Ерошевой, 1997 (легкое истончение пигментной каймы зрачка, единичные эксфолиаты по зрачковому краю). Уровень внутриглазного давления (ВГД) варьировал от 21 до 23 мм рт. ст. Степени исходной оптической плотности ядра хрусталика: 2-я – 34 глаза, 3-я – 52 глаза (Burratto L., 1999).

Все операции были выполнены опытными катарактальными хирургами. Во всех случаях применялась стандартная методика ФЭ с проведением внутривенной седации (сибазон 5–7 мг, фентанил 0,05–0,1 мг) под местной анестезией (3-кратная эпibuльбарная инстилляция 0,4%-го раствора инокаина, затем введение 1%-го раствора лидокаина через роговичный парацентез в переднюю камеру – 0,2–0,3 мл). Использовались: операционный микроскоп Leica Proveo 8 (Leica Microsystems, Швейцария), факоэмульсификатор Infiniti (Alcon, США). Хирургический доступ осуществлялся через роговичный тоннель 2,2 мм. Использовался дисперсный вискоэластик метилон 20 (2,0%-й раствор гидроксипропилметилцеллюлозы). После формирования непрерывного переднего капсулорексиса выполнялась гидродиссекция и гидроделинеация ядра хрусталика. Затем ядро фрагментировалось по методике phacochor в режиме минимального ультразвукового (УЗ) воздействия на ткани глаза.

Параметры УЗ воздействия варьировали от 10 до 55 %, не превышая допустимых значений. Кортикальные массы эвакуировались с помощью ирригационно-аспирационной системы коаксиально. Во всех случаях внутрикапсульно имплантировались модели заднекамерных моделей ИОЛ путем картриджной доставки через роговичный доступ. Операции завершались тщательным вымыванием вискоэластика из передней камеры и с последующей дозированной гидрогерметизацией краев разреза. Субконъюнктивально вводился 1 мг дексаметазона и 20 мг гентамицина. Накладывалась монокулярная асептическая повязка.

В 65 случаях были имплантированы ИОЛ из гидрофильного акрила (Rayner, Aspira, Hydro-4 aspheric), в 21 случае – ИОЛ из гидрофобного акрила (Acrysol Natural, Ноуа, AqueFree УН, Tecnis 1-PIECE).

Во всех 86 случаях дислокация КИКМ произошла в сроки свыше 3 мес. Так, в 14 глазах на сроке от 3 до 12 мес., в 51 – от 1 года до 3 лет, в 21 случае – позднее 3 лет (до 9 лет). В среднем срок дислокации составил $(5,0 \pm 0,5)$ года. Длина ПЗО глаз варьировала от 21,36 до 25,0 мм, составив в среднем $(23,23 \pm 0,5)$ мм.

При II степени дислокации КИКМ (32 глаза, 37,2 %) пациенты предъявляли жалобы на двоение изображения, снижение остроты зрения, улучшение остроты зрения при изменении положения головы. Некорригированная острота зрения (НКОЗ) варьировала от 0,1 до 0,5, составив в среднем $0,3 \pm 0,02$. Биомикроскопически в просвете зрачка либо ниже его визуализировался край ИОЛ с гаптическим элементом, заключенным в капсульном мешке. Последний выглядел фиброзно измененным, с оторванными волокнами цинновой связки. Уровень ВГД во всех глазах оставался в пределах 24 мм рт. ст.

При III степени (42 глаза, 48,3 %) имела место дислокация КИКМ в передние слои стекловидного тела, выявляемая лишь в условиях медикаментозного мидриаза. НКОЗ составила $0,05 \pm 0,001$ и с оптической коррекцией от +8,0 дптр до +12 дптр и максимально корригированной остротой зрения (МКОЗ) до 0,7. При IV степени (12 глаз) КИКМ был смещен в глубокие слои стекловидного тела либо находился на поверхности макулярной сетчатки. Его локализация определялась с помощью ультразвукового В-сканирования в области заднего полюса. Это сочеталось с неосложненной или осложненной грыжей стекловидного тела. НКОЗ при IV степени дислокации КИКМ была минимальной и варьировала от 0,02 до 0,05.

Во всех случаях II–III степени дислокации КИКМ было проведено удаление дислоцированного комплекса через склерокорнеальный разрез 5,0 мм. Это сочеталось с передней витрэктомией для устранения грыжи стекловидного тела и с последующей имплантацией ИОЛ модели РСР-3. Проводилось подшивание ИОЛ к радужке нитью 9-0 (полипропилен). При IV степени

дислокации (12 глаз) выполнялось удаление КИКМ витреоретинальными хирургами (25G витрэктомия) с последующей имплантацией ИОЛ РСР-3 и ее подшиванием к радужке.

Среди имеющейся у пациентов соматической патологии у 6 пациентов имела место артериальная гипертензия 2-й степени, у 10 пациентов – различная патология желудочно-кишечного тракта в стадии компенсации (холецистит, эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки).

Мы обратили внимание на примечательный факт, что у значительной части общей совокупности пациентов (34 чел.) имела место варикозная болезнь вен нижних конечностей (39,5 %). Все они были осмотрены врачом-флебологом. В соответствии с клинической классификацией варикозной болезни вен нижних конечностей (Савельев В.С., 1972) у 24 пациентов из их числа определялась ее 2-я стадия (субкомпенсация). Она характеризовалась тяжестью в ногах, периодическими судорогами в икроножных мышцах. У 10 пациентов имела место 3-я стадия варикозной болезни вен нижних конечностей (декомпенсация). Наряду с вышеперечисленными симптомами, она проявлялась отеками ступней и голеностопов, повышенной пигментацией кожи голеней с ее уплотнением. У двух пациентов на фоне вышеописанных клинических признаков были выявлены локальные трофические язвы на тыльной стороне голени 1–2 мм.

Отобранный контингент пациентов с дислокацией КИКМ, как было указано выше, характеризовался наличием исходно оптимальных условий для выполнения ФЭ с имплантацией ИОЛ. Во всех случаях, согласно данным медицинских карт, ФЭ прошла запланировано, ни в одном случае не было интра- и послеоперационных осложнений. Тем не менее у них произошла дислокация КИКМ в отдаленные сроки послеоперационного периода.

Учитывая исходное отсутствие явных факторов риска слабости цинновой поддержки, мы обратили внимание на наличие в 39,5 % случаев варикозной болезни вен нижних конечностей. Данная патология относится к распространенным проявлениям инволюционной системной патологии соединительной ткани [20, 21, 22, 23]. Как известно, венозные сосудистые стенки состоят из гладких мышечных клеток, коллагеновых и эластических волокон из фибриллина-1, который обеспечивает эластические свойства венозной стенки [22, 24].

Поскольку фибриллин-1 участвует как в строении стенок венозных сосудов, так и в формировании цинновых связок, мы предположили наличие взаимосвязи между инволюционными изменениями венозной стенки и связочного аппарата хрусталика. Основным возрастным изменением соединительной ткани является снижение в ней содержания воды и соотношения

«основное вещество – волокна». Коллагеновые волокна с возрастом разрастаются, образуя толстые и грубые пучки. В значительной степени разрушаются и эластические волокна. Вследствие этого венозная стенка теряет свои эластические свойства [25, 26, 27].

Вполне возможно, что у данных пациентов на фоне системного инволюционного ослабления эластических волокон венозной сосудистой стенки могла быть также исходно снижена и прочность цинновой поддержки, содержащая фибриллин. Вероятно, это могло привести к постепенному прогрессирующему ослаблению цинновой поддержки, вплоть до развития дислокации КИКМ. В пользу такой точки зрения свидетельствуют поздние сроки развития дислокации (от 3 месяцев и более).

Данная гипотеза нуждается в дальнейшем изучении. Несомненно, что исследование факторов риска дислокации КИКМ после ФЭ возрастной катаракты в различные сроки имеет огромную практическую значимость в области офтальмологии. Понимание этих рисков позволяет офтальмологам более точно оценивать вероятность возникновения осложнений после хирургического вмешательства и принимать меры для их предотвращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За период 2016–2022 гг., по данным нашей клиники, выявлены 580 случаев дислокации КИКМ после ФЭ возрастной катаракты. Из их числа исходно оптимальные условия для выполнения ФЭ с имплантацией заднекамерных ИОЛ были в 86 случаях.

В структуре степеней тяжести дислокаций КИКМ у 86 пациентов с исходно оптимальными условиями хирургии катаракты имели место: II степень – в 32 глазах, III степень – в 42 глазах; IV степень – в 12 глазах.

В 39,5 % случаев дислокация КИКМ сопровождалась варикозной болезнью вен нижних конечностей 2–3-й стадии. Ввиду морфологической общности строения стенки венозного сосуда и цинновой поддержки этот факт, на наш взгляд, требует более углубленного изучения состояния цинновой поддержки у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Малюгин Б.Э., Егорова Э.В., Копаева В.Г., Толчинская А.И. Проблемы хирургического лечения катаракты и интраокулярной коррекции афакии. По результатам 20-летней работы МНТК «Микрохирургия глаза». *Офтальмохирургия*. 2007;(1):10–17.
2. Clark A., Morlet N., Ng J.Q. Whole population trends in complications of cataract surgery over 22 years in Western Australia. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1055–1061. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.001.
3. Pueringer S.L., Hodge D.O., Erie J.C. Risk of late intraocular lens dislocation after cataract surgery, 1980–2009:

a population-based study. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;152(4):618–623. doi: 10.1016/j.ajo.2011.03.009.

4. Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л. Частота спонтанной дислокации комплекса «Интраокулярная линза – капсульный мешок» в различные сроки послеоперационного периода фактоэмульсификации возрастной катаракты. *Офтальмохирургия*. 2020;(2):6–11. doi: 10.25276/0235-4160-2020-2-6-11.

5. Комарова М.Г. Экспресс метод оценки состояния цинновой связки. Патент РФ № 2609048. Оpubл. 30.01.2017. Бюл. № 4.

6. Иошин И.Э., Егорова Э.В., Шахбазов А. и др. Способ определения показаний к интракапсулярной экстракции катаракты. Патент РФ № 2142264. Оpubл. 10.12.1999.

7. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза. М., 2007. 128 с.

8. Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л. Способ диагностики подвывиха хрусталика первой степени. Патент РФ № 2547075. Оpubл. 10.04.2015. Бюл. № 10.

9. Потёмкин В.В., Агеева Е.В. Нестабильность связочного аппарата хрусталика у пациентов с псевдоэкзофалиативным синдромом: анализ 1000 последовательных фактоэмульсификаций. *Офтальмологические ведомости*. 2018; 11(1):41–46. doi: 10.17816/OV11141-46.

10. Малов В.М., Ерошевская Е.Б., Малов И.В., Осипова Т.А. Распространенность псевдоэкзофалиативного синдрома, классификация и результаты хирургического лечения больных при подвывихе хрусталика. *Известия Самарского научного центра Российской Академии Наук*. 2013;15(3-6):853–1856.

11. Шиловских О.В., Иванов Д.И., Катаева З.В. Способ профилактики поздней дислокации ИОЛ при псевдоэкзофалиативном синдроме. *Отражение*. 2016;(3):48–51.

12. Щуко А.Г., Мищенко О.П., Сенченко Н.Я., Юрьева Т.Н. Факторы риска и осложнения, возникающие при поздних спонтанных дислокациях комплекса «заднекамерная ИОЛ – капсульный мешок» в стекловидное тело. *Офтальмохирургия*. 2017; (1):21–25.

13. Shigeeda M., Nagahara S., Kato D. Spontaneous posterior dislocation of intraocular lenses fixated in the capsular bag. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2002; 28(9):1689–1693. doi: 10.1016/s0886-3350(01)01178-6.

14. Hayashi K., Hirata A., Hayashi H. Possible predisposing factors for in-the-bag and out-of-the-bag intraocular lens dislocation and outcomes of intraocular lens exchange surgery. *Ophthalmology*. 2007;114(5):969–975. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.09.017.

15. Jehan F.S., Mamalis N., Crandall A.S. Spontaneous late dislocation of intraocular lens within the capsular bag in pseudoexfoliation patients. *Ophthalmology*. 2001;108(10):1727–1731. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00710-2.

16. Потемкин В.В., Астахов С.Ю., Гольцман Е.В., Ван С.Ю. Оценка факторов риска развития поздней дислокации интраокулярной линзы. *Офтальмология*. 2021;18(1): 103–109. doi: 10.18008/1816-5095-2021-1-103-109.

17. Чижонкова Е.А., Аветисов К.С., Аветисов С.Э., Харлап С.И. Глазные проявления синдрома Марфана. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(4):94–100. doi: 10.17116/oftalma202213804194.

18. Cionni R.J. Surgical management of the congenitally subluxated crystalline lens using the modified capsular tension ring. *Cataract Surgery Technique, Complications, and Management*. 2004:305–313.

19. Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л., Терещенко Ю.А. Классификация степеней тяжести дислокации комплекса «ИОЛ – капсульный мешок». *Современные технологии в офтальмологии*. 2014;3:13–15.

20. Robertson L., Evans C., Fowkes F.G. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology*. 2008;23(3):103111. doi: 10.1258/phleb.2007.007061.

21. Beebe-Dimmer J., Pfeifer J., Engle J. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Annals of Epidemiology*. 2005;15(3):175184. doi: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015.

22. Birdina J., Pilmane M., Ligers A. The Morphofunctional Changes in the Wall of Varicose Veins. *Annals of Vascular Surgery*. 2017;42:274–284.

23. Селиверстов Е.И., Авакьянц И.П., Никишков А.С., Золотухин И.А. Эпидемиология хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2016;10(1):35–43.

24. Gabriela Espinosa M., Catalin Staiculescu M., Kim J. et al. Elastic Fibers and Large Artery Mechanics in Animal Models of Development and Disease. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2018;140(2):0208031–02080313. doi: 10.1115/1.4038704.

25. Хисматуллина З.Н. Биохимические изменения соединительной ткани при старении и других патологических процессах. *Вестник Казанского технологического университета*. 2012;15(8):237–243.

26. Аравийская Е.Р. Возрастные изменения в коже: новые сведения и пути коррекции с помощью средств ежедневного ухода. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(8):574–575.

27. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Под ред. С.П. Миронова. М.: Известия, 2009. Т. 1. 379 с.

REFERENCES

1. Malyugin B.E., Egorova E.V., Kopaeva V.G., Tolchinskaya A.I. Problems of surgical treatment of cataracts and intraocular correction of aphakia. Based on the results of 20 years of work of the ISTC “Eye Microsurgery”. *Oftalmokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2007;(1):10–17. (In Russ.).

2. Clark A., Morlet N., Ng J.Q. Whole population trends in complications of cataract surgery over 22 years in Western Australia. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1055–1061. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.001

3. Pueringer S.L., Hodge D.O., Erie J.C. Risk of late intraocular lens dislocation after cataract surgery, 1980–2009: a population-based study. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;152(4):618–623. doi: 10.1016/j.ajo.2011.03.009

4. Belonozhenko Ya.V., Sorokin E.L. Frequency of spontaneous dislocation of intraocular lens – capsular bag complex in various terms of the postoperative period after phacoemulsification of age-related cataract with posterior intraocular lens implantation. *Oftalmokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2020;2:6–11. doi: 10.25276/0235-4160-2020-2-6-11 (In Russ.).

5. Komarova M.G. Express method for assessing the condition of the Zinn’s ligament. RF Patent № 2609048. Publ. 30.01.2017. Bull. № 4. (In Russ.).

6. Ioshin I.E., Egorova E.V., Shakhbazov A. et al. Method for determining indications for intracapsular cataract extraction. RF Patent № 2142264. Publ. 10.12.1999. (In Russ.).

7. Takhchidi H.P., Egorova E.V., Uzunyan D.G. Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of pathology of the anterior segment of the eye. Moscow, 2007. 128 p. (In Russ.).

8. Belonozhenko Ya.V., Sorokin E.L. Method of diagnosis of lens subluxation of the first degree. RF Patent №. 2547075. Publ. 04.10.2015. Bull. № 10. (In Russ.).

9. Potyomkin V.V., Ageeva E.V. Zonular instability in patients with pseudoexfoliative syndrome: the analysis of 1000 consecutive phacoemulsifications. *Oftalmologicheskie vedomosti = Ophthalmology Reports*. 2018;11(1):41–46. doi: 10.17816/OV11141-46. (In Russ.).

10. Malov V.M., Eroshevskaya E.B., Malov I.V., Osipova T.A. Prevalence of pseudo exfoliative syndrome, classification and results of surgical treatment of patients with crystalline lens incomplete dislocation. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi Akademii Nauk = News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2013; 15(3-6):853–1856. (In Russ.).

11. Shilovskikh O.V., Ivanov D.I., Kataeva Z.V. A method for preventing late IOL dislocation in pseudoexfoliation syndrome. *Otrazhenie = Reflection*. 2016;3:48–51. (In Russ.).

12. Shchuko A.G., Mishenko O.P., Senchenko N.Y., Iureva T.N. Risk factors and complications arising in case of late spontaneous dislocations of the complex “posterior chamber iol – capsular bag” into the vitreous body. *Oftalmokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017;1:21–25. (In Russ.).

13. Shigeeda M., Nagahara S., Kato D. Spontaneous posterior dislocation of intraocular lenses fixated in the capsular bag. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2002;28(9):1689–1693. doi: 10.1016/s0886-3350(01)01178-6.

14. Hayashi K., Hirata A., Hayashi H. Possible predisposing factors for in-the-bag and out-of-the-bag intraocular lens dislocation and outcomes of intraocular lens exchange surgery. *Ophthalmology*. 2007;114(5):969–975. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.09.017.

15. Jehan F.S., Mamalis N., Crandall A.S. Spontaneous late dislocation of intraocular lens within the capsular bag in pseudoexfoliation patients. *Ophthalmology*. 2001;108(10):1727–1731. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00710-2

16. Potemkin V.V., Astakhov S.Yu., Goltsman E.V., Van S.Yu. Assessment of Risk Factors for the Development of Late Intraocular Lens Dislocation. *Oftalmologiya = Ophthalmology in Russia*. 2021;18(1):103–109. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-1-103-109.

17. Chizhonkova E.A., Avetisov K.S., Avetisov S.E., Kharlap S.I. Ocular manifestations of Marfan syndrome. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2022;138(4):94–100. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202213804194.
18. Cionni R.J. Surgical management of the congenitally subluxated crystalline lens using the modified capsular tension ring. *Cataract Surgery Technique, Complications, and Management*. 2004: 305–313.
19. Belonozhenko Ya.V., Sorokin E.L., Tereshchenko Yu.A. Classification of the severity of dislocation of the “IOL – capsular bag” complex. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii = Modern technologies in ophthalmology*. 2014;(3):13–15. (In Russ.).
20. Robertson L., Evans C., Fowkes F.G. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology*. 2008;23(3):103111. doi: 10.1258/phleb.2007.007061.
21. Beebe-Dimmer J., Pfeifer J., Engle J. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Annals of Epidemiology*. 2005;15(3):175184. doi: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015.
22. Birdina J., Pilmane M., Ligera A. The Morphofunctional Changes in the Wall of Varicose Veins. *Annals of Vascular Surgery*. 2017;42:274–284.
23. Seliverstov E.I., Avak'yants I.P., Nikishkov A.S., Zolotukhin I.A. Epidemiology of chronic venous disease. *Flebologiya = Phlebology*. 2016;10(1):35–43. (In Russ.).
24. Gabriela Espinosa M., Catalin Staiculescu M., Kim J. et al. Elastic Fibers and Large Artery Mechanics in Animal Models of Development and Disease. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2018;140(2):0208031–02080313. doi: 10.1115/1.4038704.
25. Khismatullina Z.N. Biochemical changes in connective tissue during aging and other pathological processes. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta = Bulletin of Kazan Technological University*. 2012;15(8):237–243. (In Russ.).
26. Araviiskaya E.R. Age-related changes in the dermis: new information and ways of correction using daily care products. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian medical journal*. 2008;16(8):574–575. (In Russ.).
27. Omelyanenko N.P., Slutsky L.I. Connectin tissue (histophysiology and biochemistry). Ed. S.P. Mironova. Moscow; Izvestia, 2009. Vol. 1. 379 p. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Олег Владимирович Коленко – доктор медицинских наук, директор Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Хабаровский филиал; заведующий кафедрой офтальмологии, Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения; профессор кафедры общей и клинической хирургии, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия; naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Евгений Леонидович Сорокин – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Хабаровский филиал; профессор кафедры общей и клинической хирургии, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия; naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

Ярослав Владимирович Белоноженко – кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии катаракты, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4648-937X>

Руслан Андреевич Бура – врач-офтальмолог отделения хирургии катаракты Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия; naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5389-3947>

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 15.01.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Oleg V. Kolenko – MD, Director of Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Khabarovsk Branch; Head of the Department of Ophthalmology, Institute for Advanced Training of Healthcare Professionals; Professor of the Department of General and Clinical Surgery, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Evgeny L. Sorokin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Scientific Work, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Khabarovsk Branch; Professor of the Department of General and Clinical Surgery, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

Yaroslav V. Belonozhenko – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Cataract Surgery, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia; naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4648-937X>

Ruslan A. Bura – Ophthalmologist of the Department of Cataract Surgery Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Khabarovsk branch, Khabarovsk, Russia; naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5389-3947>

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 15.01.2024; accepted for publication 15.02.2024.

Травматическое косоглазие, обусловленное разрывом нижней прямой мышцы при переломе нижней стенки орбиты. Клинические случаи

Юлия Владимировна Матросова¹ ✉, Михаил Германович Катаев², Олег Львович Фабрикантов¹

¹Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Тамбовский филиал, Тамбов, Россия

²Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Представлены результаты лечения трех пациентов с переломом нижней стенки орбиты, сопровождающимся травматической миотомией нижней прямой мышцы. Во всех представленных случаях удалось добиться функционального и косметического улучшения. Предпочтительно проведение операции в более ранние сроки. В случаях, когда обосновано отсроченное проведение операции, важно выделить оба фрагмента мышцы и сопоставить их. Если мышца утрачена, целесообразно проведение частичной транспозиции внутренней и наружной прямых мышц к месту крепления нижней.

Ключевые слова: травматическое косоглазие, нижняя прямая мышца, перелом стенки орбиты, травматическая миотомия, пластика орбиты, диплопия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-51-55>

Traumatic strabismus caused by a rupture of the inferior rectus muscle during an inferior orbital wall fracture. Clinical cases.

Yulia V. Matrosova¹ ✉, Mikhail G. Kataev², Oleg L. Fabrikantov¹

¹Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Tambov Branch, Tambov, Russia

²Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russian Federation

Abstract. The outcomes of treating three patients with an inferior orbital wall fracture, accompanied by a traumatic myotomy of the inferior rectus muscle, was performed. In all presented cases, it was possible to achieve functional and cosmetic improvement. It is preferable to carry out the operation at an earlier date. In cases where a delayed operation is justified, it is important to find and isolate both fragments of the muscle and compare them. If the muscle is lost, it is advisable to perform a partial transposition of the internal and external rectus muscles to the place of attachment of the lower one.

Keywords: traumatic strabismus, inferior rectus muscle, orbital wall fracture, traumatic myotomy, orbit plasty, diplopia

Переломы нижней орбитальной стенки занимают лидирующие позиции среди травмы глазницы и повреждений средней трети лица. Предпосылками к столь высокой частоте распространенности этой патологии являются особенности анатомии: нижняя стенка глазницы является наиболее тонкой; она имеет плоский профиль, поэтому неустойчива к деформации; под ней расположена верхнечелюстная пазуха, делающая нижнюю стенку еще более уязвимой к переломам; кроме того, ее прочность снижают нижняя глазничная щель, подглазничная борозда и одноименный канал [1].

Перелом дна орбиты может осложниться нарушением целостности экстраокулярной мышцы (ЭОМ), что согласно литературным данным выявляется в 9 % всех случаев глазодвигательных нарушений при краньо-орбитальных повреждениях (КОП) [2, 3].

Повреждение ЭОМ может быть следствием ее разрыва костными обломками, резкого повышения давления в полости орбиты при ударе, либо непосред-

ственно воздействием травмирующего агента при проникающем ранении [1, 4].

Состояние, при котором происходит полное разобщение проксимальной и дистальной частей (с сохранением целостности мышечной сумки либо с ее нарушением), называется травматическая миотомия [4]. Основным клиническим признаком разрыва ЭОМ является практически полное отсутствие подвижности глазного яблока в сторону ее действия [5, 6, 7]. А также отклонение глаза в противоположную сторону и бинокулярная диплопия как проявление сенсорной аномалии [8, 9, 10, 11, 12].

Еще одним вариантом травматического косоглазия, связанного с повреждением ЭОМ, является посттравматический синдром Брауна [13]. Он возникает в результате травмы (и ее последствий) в области верхневнутреннего угла орбиты, после операций на придаточных пазухах носа, после пластики стенки орбиты, когда повреждается блок или сухожилие верхней косой мышцы [1, 4].

В настоящее время общепринятым является отсроченное хирургическое лечение перелома стенки глазницы [1]. Исключение составляют случаи, сопровождающиеся ранним гипо- и энтофтальмом, с окулокардиальным рефлексом, не имеющим тенденции к спонтанному регрессу, а также перелом по типу «капкана» у детей [1, 4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить различные варианты тактики лечения пациентов с переломами орбиты, сопровождающимися разрывом нижней прямой мышцы, в зависимости от характера повреждений на основании клинических примеров.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни трех пациентов с переломом нижней стенки орбиты, сопровождающимся травматической миотомией нижней прямой мышцы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический пример 1. Родители пациентки С. 10 лет обратились с жалобами на ограничение подвижности левого глаза вверх и двоение. Из анамнеза

известно, что неделю назад девочка ударилась головой при падении. По данным компьютерной томографии (КТ), слева имеется трещина нижней стенки орбиты в средней трети шириной 2 мм. В зоне локализации перелома – дефект нижней прямой мышцы, предположительно разрыв, пролапс мягких тканей орбиты в верхне-челюстную пазуху до 9 мм. При объективном осмотре в первой позиции взгляда выявлена ортотропия и полное отсутствие подвижности левого глаза кверху (рис. 1). Пациентке поставлен диагноз: перелом нижней стенки орбиты, разрыв нижней прямой мышцы. Рекомендована ревизия зоны перелома и нижней прямой мышцы *cito*.

Во время операции при выделении зона перелома из трещины нижней орбитальной стенки извлечен обрывок нижней прямой мышцы. Область перелома перекрыта пластинкой политетрафторэтилена (ПТФЭ) толщиной 1 мм. Через разрез конъюнктивы нижнего свода выделен и прошит второй фрагмент мышцы. Далее оба фрагмента сопоставлены и сшиты. Через 3 недели после операции отмечено появление ограниченной подвижности левого глаза кверху и книзу (рис. 2).

Через год после операции пациентка отмечает двоение только в верхней трети поля зрения, подвижность книзу – в полном объеме, кверху – ограничена (рис. 3).



Рис. 1. Состояние до операции. Клинический пример 1



Рис. 2. Состояние через 3 недели после операции. Клинический пример 1



Рис. 3. Состояние через год после операции. Клинический пример 1



Рис. 4. Компьютерная томография орбит через год после операции. Клинический пример 1

По данным КТ: фиброзное утолщение нижней прямой мышцы слева, пластинка выполняет контур нижней стенки глазницы (рис. 4).

Безусловно, тяжесть повреждения (полный разрыв мышцы) и длительность заболевания (более двух недель с момента получения травмы) не позволили в полном объеме восстановить функцию ЭОМ. Однако наличие диплопии во второстепенном направлении зрения – при взгляде вверх – незначительно влияет на качество жизни. Таким образом, срочное проведение хирургического лечения позволило получить хороший косметический и функциональный результат.

Клинический пример 2. Пациентка Б., 52 года, два года назад получила бытовую травму – ударилась головой при падении. По месту жительства была проведена ПХО ран лица, через 3 недели после травмы – реконструкция скулоглазничного комплекса. Через год после травмы выполнена реконструкция орбиты по 3D-модели.

На момент обращения объективно выявляется ретракция верхнего века, отклонение правого глаза кверху и отсутствие его подвижности книзу (рис. 5).



Рис. 5. Состояние до операции. Клинический пример 2

По результатам КТ и данным анамнеза на этапе планирования операции предположили отсутствие нижней прямой мышцы справа (рис. 6).

Пациентке поставлен диагноз: Оперированная травматическая деформация орбиты. Травматическое косоглазие. Рекомендовано хирургическое устранение косоглазия. С этой целью проведена нижняя парциальная транспозиция боковых прямых мышц в следующем объеме: от внутренней и наружной прямых мышц отделены порции в 2/5 ширины сухожилия, перемещены книзу и фиксированы в месте крепления нижней прямой мышцы. Также выполнена рецессия верхней прямой мышцы 3 мм. В раннем послеоперационном периоде отмечено уменьшение вертикальной девиации и появление подвижности книзу (рис. 7).

В случаях утраты либо разрушения нижней прямой мышцы, когда найти ее не представляется возможным, методом выбора является парциальная транспозиция, при значительной девиации дополненная рецессией антагониста. Такая тактика также дает хороший косметический и функциональный результат.



Рис. 6. Компьютерная томография орбит до операции. Клинический пример 2



Рис. 7. Состояние после операции. Клинический пример 2

Клинический пример 3. Пациент Ш., 48 лет, обратился с жалобами на несмыкание век правого глаза. Полтора года назад в ДТП получил открытую черепно-мозговую травму, перелом костей лица. Находился в медикаментозной коме. На фоне компрессии лицевого нерва развился нейротрофический кератит. Пациент перенес серию реконструктивных операций на костях лицевого и мозгового черепа, также была проведена репозиция костных отломков правой орбиты с замещением дефектов костными ауто трансплантатами.

На момент обращения выявлен парез лицевого нерва, лагофтальм 5 мм, ретракция верхнего века 2 мм, край нижнего века располагается по нижнему лимбу, стойкое помутнение роговицы в нижней трети. В первичной позиции ОД отклонен вверх-кнаружи на 2–3 градуса по Гиршбергу. Подвижность глазного яблока кверху, кнутри и книзу ограничена (рис. 8).

По данным КТ сохраняется расширение объема правой орбиты за счет смещения нижне-внутренней стенки до 10 мм на границе задней трети. Высота

нижней стенки локально восстановлена за счет узкого костного трансплантата, расположенного аксиально на границе наружной трети (рис. 9).



Рис. 8. Состояние до операции. Клинический пример 3

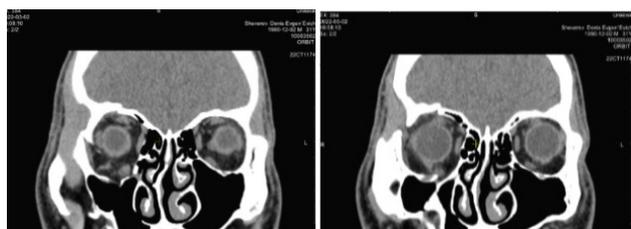


Рис. 9. Компьютерная томография орбит до операции.
Клинический пример 3

Планируется серия реконструктивных операций. Первым этапом было решено провести реконструкцию орбиты добавочными пластинами в дополнение к костному трансплантату по 3D модели.

В ходе проведения операции с помощью бора удален костный трансплантат, обнаружена и мобилизована разорванная нижняя прямая мышца, сращенная с медиальным краем трансплантата. Визуализированы проксимальный и дистальный отрезки мышцы, оба конца сшиты узловым швом. Составной титановый имплантат помещен в орбиту и фиксирован двумя винтами.

В раннем послеоперационном периоде сохраняется ограничение подвижности правого глаза, отмечена ортотропия в первой позиции взора. Несмотря на давность заболевания и множественные операции в анамнезе, удалось выделить и сопоставить оба фрагмента нижней прямой мышцы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При травматическом косоглазии, вызванном разрывом нижней прямой мышцы и переломе нижней

стенки орбиты, необходимо восстановление анатомической целостности ЭОМ.

С точки зрения более полного функционального восстановления предпочтительно проведение операции в более ранние сроки. Однако в случаях, когда обосновано отсроченное проведение операции, наряду с перекрытием дефекта костной стенки важно найти и выделить проксимальный и дистальный концы нижней прямой мышцы, мобилизовать и сопоставить их.

В тех случаях, когда мышца разрушена или утрачена, целесообразно проведение частичной транспозиции внутренней и наружной прямых мышц к месту крепления нижней. При большой девиации операция может быть дополнена рецессией ипсилатерального антагониста. Это позволяет улучшать анатомический и функциональный результат лечения этой группы пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Николаенко В.П., Астахов Ю.С. Орбитальные переломы: руководство для врачей. СПб.: Эко-Вектор, 2012. 436 с.
2. Казинская Н.В., Дергачева Н.Н., Бузовкина Е.А. и др. Сравнительный анализ клинических проявлений и методов диагностики перелома нижней стенки орбиты у детей и взрослых. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2019;2(3):25–28.
3. Болчиан С.А. Хирургическое лечение краниорбито-фациальной травмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017.
4. Катаев М.Г. Два метода контурной пластики нижнего этажа орбиты. *X Съезд офтальмологов России: сб. научных материалов*. М.: Издательство «Офтальмология», 2015. С. 294.
5. Оripов О.И., Билалов Э.Н., Боймуродов Ш.А. Современные аспекты хирургического лечения переломов стенок орбиты. *Офтальмологический журнал*. 2020;495(4):77–82.
6. Белоусова Н.Ю., Хомутинникова Н.Е., Полтанова Т.И. и др. Опыт лечения пациентов с переломами скулоорбитального комплекса и нижней стенки орбиты. *Точка зрения. Восток – Запад*. 2019;3:39–41.
7. Матросова Ю.В., Катаев М.Г., Фабрикантов О.Л. Травматическое косоглазие: вариативность механизмов возникновения и сложность оценки страбизмологического статуса. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;5. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32024> (дата обращения: 22.11.2023). doi: 10.17513/spno.32024.
8. Матросова Ю.В., Катаев М.Г. Методы исследования диплопии. Обзор литературы. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;1. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31484> (дата обращения: 22.11.2023). doi: 10.17513/spno.31484.
9. Матросова Ю.В., Катаев М.Г., Фабрикантов О.Л. Диплография – новый метод исследования бинокулярной диплопии. *Отражение*. 2022;13(1):69–72. doi: 10.25276/2686-6986-2022-1-69-72

10. Матросова Ю.В., Катаев М.Г., Фабрикантов О.Л. Диплография – новый метод исследования диплопии. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;3. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31827> (дата обращения: 22.11.2023). doi: 10.17513/spno.31827.

11. Матросова Ю.В., Катаев М.Г., Фабрикантов О.Л. Патологические основы амблиопии. Обзор литературы. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;6. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32225> (дата обращения: 22.11.2023). DOI: 10.17513/spno.32225.

12. Матросова Ю.В., Катаев М.Г., Фабрикантов О.Л. Составной имплант для реконструкции стенок орбиты. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;4. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32821> (дата обращения: 22.11.2023). doi: 10.17513/spno.32821.

13. Плисов И.Л. Система лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с паралитическим (паретическим) косоглазием: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014.

REFERENCES

1. Nikolaenko V.P., Astakhov Yu.S. Orbital fractures: guide for doctors. St. Petersburg; Eko-Vektor Publishing house, 2012. 436 p. (In Russ.).

2. Kazinskaya N.V., Dergacheva N.N., Buzovkina E.A. et al. The comparative analysis of clinical manifestations and methods of diagnostic of the orbital floor fracture in children and adults. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti = Council of young scientists and specialists*. 2019;2(3):25–28. (In Russ.).

3. Eolchiyan S.A. Surgical treatment of cranial orbital facial trauma. Dissertation abstract of the Doctor of Medical Science. Moscow, 2017. (In Russ.).

4. Kataev M.G. Two methods of contour plasty of the inferior orbital floor. X Congress of ophthalmologists: coll. of proceedings. Moscow, Ophthalmology Publishing house, 2015:294. (In Russ.).

5. Oripov O.I., Bilalov E.N., Boymurodov Sh.A. Current aspects of surgical repair for orbital wall fractures: a literature review. *Oftal'mologicheskii zhurnal = Journal of ophthalmology*. 2020;495(4):77–82. (In Russ.).

6. Belousova N.Yu., Khomutinnikova N.E., Poltanova T.I. et al. Experience of treating patients with ruptures of the cheekbone and orbital complex an inferior orbital wall. *Tochka zreniya. Vostok – Zapad = Point of view. East-West*. 2019;3:39–41. (In Russ.).

7. Matrosova Yu.V., Kataev M.G., Fabrikantov O.L. Traumatic strabismus: variability of the occurrence mechanisms and difficulty and assessing the strabismus status. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2022;5. (In Russ.). URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32024>. doi: 10.17513/spno.32024.

8. Matrosova Yu.V., Kataev M.G. Diplopia examination methods. Literary review. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2022;1. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31484>. doi: 10.17513/spno.31484.

9. Matrosova Yu.V., Kataev M.G., Fabrikantov O.L. Diplography – a new method for studying binocular diplopia. *Otrazhenie*. 2022;13(1):69–72. (In Russ.).

10. Matrosova Yu.V., Kataev M.G., Fabrikantov O.L. Diplography is a new method for studying diplopia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2022;3. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31827> (In Russ.).

11. Matrosova Yu.V., Kataev M.G., Fabrikantov O.L. Pathophysiology of amblyopia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2022;6. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32225>. doi: 10.17513/spno.31827.

12. Matrosova Yu.V., Kataev M.G., Fabrikantov O.L. Composite implant in orbital wall reconstruction. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2023;4. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32821>. doi: 10.17513/spno.32821.

13. Plisov I.L. The system of treatment and rehabilitation measures in patients with paralytic (paretic) strabismus. Dissertation abstract of the Doctor of Medical Science. Moscow, 2014. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Ю.В. Матросова – заведующая детским отделением, кандидат медицинских наук, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Тамбовский филиал, Тамбов, Россия; matrosova_julia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9047-6237>

М.Г. Катаев – заведующий отделом реконструктивно-восстановительной окулопластики, доктор медицинских наук, профессор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Москва, Россия; mkataev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3038-7918>

О.Л. Фабрикантов – доктор медицинских наук, профессор, директор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Тамбовский филиал, Тамбов, Россия; fabr-mntk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0097-991X>

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 26.01.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Yu.V. Matrosova – Head of the Children's Department, Candidate of Medical Sciences, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Tambov Branch, Tambov, Russia; matrosova_julia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9047-6237>

M.G. Kataev – Head of the Department of Reconstructive and Reconstructive Oculoplasty, Doctor of Medical Sciences, Professor, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia; mkataev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3038-7918>

O.L. Fabrikantov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Tambov Branch, Tambov, Russia; fabr-mntk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0097-991X>

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 26.01.2024; accepted for publication 15.02.2024.

Пирамидальная сенсорная aberromетрия волнового фронта как метод визуализации интраокулярных рефракционных ошибок при артификации

О.И. Розанова ✉, С.В. Кузьмин, О.П. Мищенко, Б.А. Цыбжитова, Е.В. Архипов, А.А. Иванов

Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Иркутский филиал, Иркутск, Россия

Аннотация. Проанализированы результаты пирамидальной сенсорной aberromетрии волнового фронта с построением рефракционных топографических карт (Peramis, SCHWIND eye-tech-solutions GmbH, Германия) у 67 пациентов (108 глаза) с артификацией, с различными типами интраокулярной линзы. Величины сферического компонента рефракции глаза, установленные методами авторефрактометрии и пирамидальной aberromетрии волнового фронта, имеют высокий коэффициент корреляции ($r = 0,921$, $p < 0,0001$). Построение рефракционных топографических карт интраокулярных структур глаза является методом кастомизированной диагностики у пациентов с артификацией и имеет значительные перспективы в применении.

Ключевые слова: aberromетрия глаза, артификация, мультифокальные интраокулярные линзы

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Pyramidal sensory wavefront aberrometry as a method for visualizing intraocular refractive errors in articulation

O.I. Rozanova ✉, S.V. Kuzmin, O.P. Mishchenko, B.A. Tsibzhitova, Ye.V. Arkhipov, A.A. Ivanov

Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Irkutsk branch, Irkutsk, Russia

Abstract. The results of pyramidal sensory wavefront aberrometry with the construction of refractive topographic maps (Peramis, SCHWIND eye-tech-solutions GmbH, Germany) were analyzed in 67 patients (108 eyes) with artificio (with various types of IOL). The values of the spherical component of refraction of the eye, established by autorefractometry and pyramidal aberrometry of the wavefront, have a high correlation coefficient ($r = 0.921$, $p < 0.0001$). The construction of refractive topographic maps of intraocular structures of the eye is a method of customized diagnosis in patients with artificio and has significant prospects in application.

Keywords: aberrometry of the eye, artificio, multifocal IOLs

Хирургия катаракты, первоначально направленная на достижение прозрачности оптических сред, в настоящее время имеет более широкие цели по коррекции зрения [1, 2]. Современные технологии хирургии катаракты и рефракционной замены хрусталика позволяют добиться точных и запрограммированных рефракционных результатов [1, 2].

Доказано, что клинические характеристики зрения у пациентов напрямую зависят от aberromетрических показателей оптической системы глаза [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Такая взаимосвязь делает необходимым изучение качества ИОЛ *in vivo* [12, 13]. Aberromетрия волнового фронта позволяет количественно оценить aberрации низкого и высокого порядка, функцию рассеивания точки, модуляционную передаточную функции оптической системы глаза [1, 4, 5]. Так, aberromетр с пирамидальным сенсором имеет разрешение 41 мкм, тогда как предыдущее поколение aberromетров – aberromетр с сенсором Хартмана – Шака – име-

ет разрешение лишь 250–1250 мкм. Именно поэтому пирамидально сенсорная aberromетрия волнового фронта (ПСАВФ) позволяет дать объективную картину aberрационных и рефракционных отклонений как всего глаза в целом, так и избирательно – роговицы и внутриглазных структур. Первые клинические результаты по применению aberromетрии в клинической офтальмологии были опубликованы J. Liang с соавторами в 1994 г. [14]. В настоящее время используются различные типы aberromетров с применением основных различных оптических принципов: оценка исходящего из глаза отраженного луча – метод Хартмана – Шака [15] и оценка входного в глаз светового потока рефракционной aberromетрии – метод Чернинга, трассировка лучей и пирамидальная сенсорная aberromетрия и др. [16, 17, 18, 19, 20, 21]. В ПСАВФ задействованы колеблющийся пирамидальный сенсор, тест лезвия ножа Фуко – метод контроля вогнутых оптически точных поверхностей. Колеблющийся пирамидальный сенсор,

предложенной Roberto Ragazzoni (1995), расщепляет входной волновой фронт на четыре пучка [21, 22]. Для каждого из четырех световых потоков выполняется тест лезвия ножа Фуко, чтобы определить наклон и форму волнового фронта. За счет этого достигается более высокая динамика входного светового диапазона с сохранением большой плотности и реализуется сканирование субпупиллярной зоны.

Однако ни в отечественной литературе, ни в зарубежной литературе пока нет публикаций, где рассматриваются возможности визуализации рефракционных ошибок в виде топографического картирования глаза с артификаией.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить диагностическую информативность метода ПСАВФ с построением рефракционных топографических карт глаза у пациентов с артификаией.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 67 пациентов, прооперированных по поводу катаракты методом факоэмульсификации (108 глаза) с имплантацией различных моделей заднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ). Средний возраст больных составил $(65,81 \pm 6,69)$ года (от 57 до 75), из них 37 женщин и 28 мужчин. Типы имплантированных ИОЛ представлены в табл. 1. Критерии включения в исследование – длительность послеоперационного периода не менее 3 месяцев. Критерии исключения – заболевания роговицы, помутнение стекловидного тела.

Всем больным было проведено всестороннее офтальмологическое исследование, включая аберрометрию волнового фронта с построением рефракционных топографических карт на приборе (Peramis, SCHWIND eye-tech-solutions GmbH, Германия) со встроенным пирамидальным сенсором и программным обеспечением Phoenix.

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от модели ИОЛ

Вид ИОЛ	Тип ИОЛ, дизайн	Производитель	Количество глаз
Acrysof IQ SN60WF	Монофокальная	Alcon	18
Tecnis ZCB00	Монофокальная	Johnson & Johnson	18
Acrysof IQ ReSTOR SN6AD1	Бифокальная, рефракционно-дифракционная	Alcon	6
Acrysof IQ PanOptix TFNT	Трифокальная дифракционная	Alcon	12
AT LISA TRI	Трифокальная, дифракционная	Zeiss	8
M-flex 630 F	Бифокальная рефракционная, концентрический дизайн	Rayner	6
Lentis Mplus LS-312 MF-30	Мультифокальная, ротационно асимметричный дизайн	Oculentis/Teleon Surgical BV	4
Lentis Comfort LS-313 MF-15	С увеличенным диапазоном фокуса, ротационно асимметричный дизайн	Oculentis/Teleon Surgical BV	18
TECNIS Symphony ZXR00	С увеличенным диапазоном фокуса, дифракционная, концентрический дизайн	Johnson & Johnson	8
Acrysof IQ Vivity DFT015	С увеличенным диапазоном фокуса, X-WAVE дизайн	Alcon	8
Crystalens HD500	Псевдоакомодирующая с наличием центральной зоны 1 мм с добавочными сферическими аберрациями	Bausch&Lomb	2

Статистический анализ проведен с применением компьютерной программы Statistica 8.0. Были вычислены средние арифметические M, стандартные отклонения от среднего SD, проведен сравнительный анализ по Манну – Уитни, корреляционный анализ по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанная методика ПСАВФ с построением рефракционных топографических карт глаза включала проведение топ-абберометрии, оценку качества опти-

ческой системы (рис. 1) с рефракционным топографическим картированием глаза, роговицы и интраокулярной оптики при диаметре зрачка 3 мм и максимальном диаметре зрачке.

Верификация полученных данных проведена при сопоставлении рефракционной топографической карты глаза и фронтальных Шеймпфлюг-изображений переднего отрезка глаза (рис. 2). Измерения выполнены дважды – до и после медикаментозного мидриаза. Мидриаз достигался после однократной инстилляцией комбинированного препарата Фенилэфрина 5 % и Тропикамида 0,8 % (Мидримакс, Sentiss, Индия).

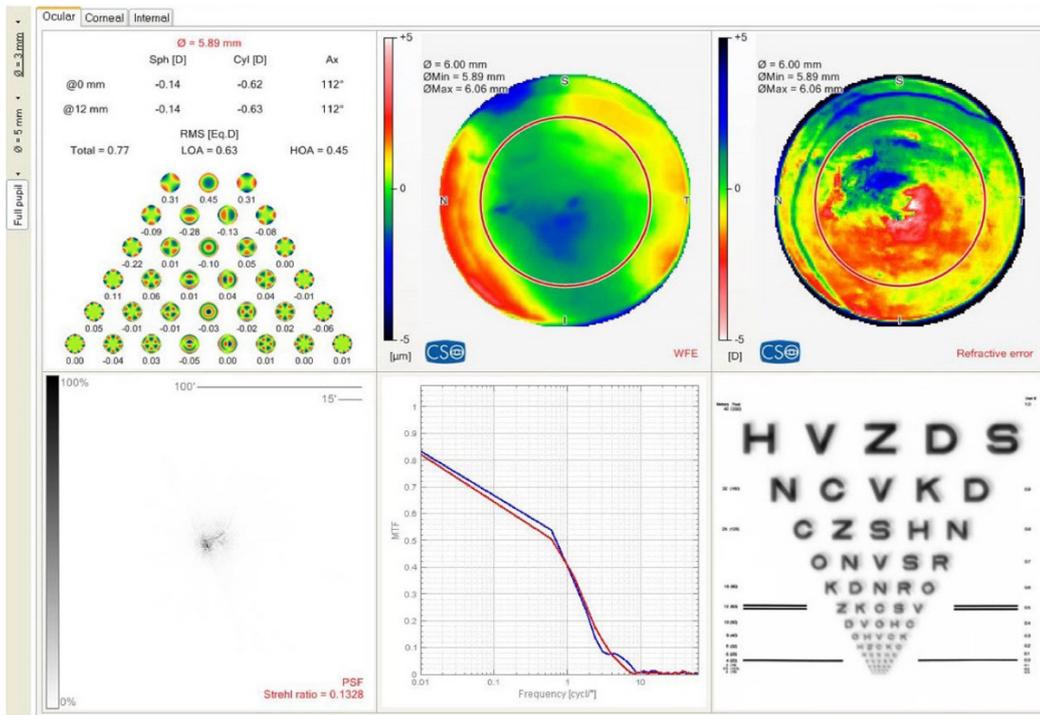


Рис. 1. Дисплей анализа качества оптической системы глаза прибора SCHWIND Peramis (SCHWIND eye-tech-solutions GmbH, Германия)

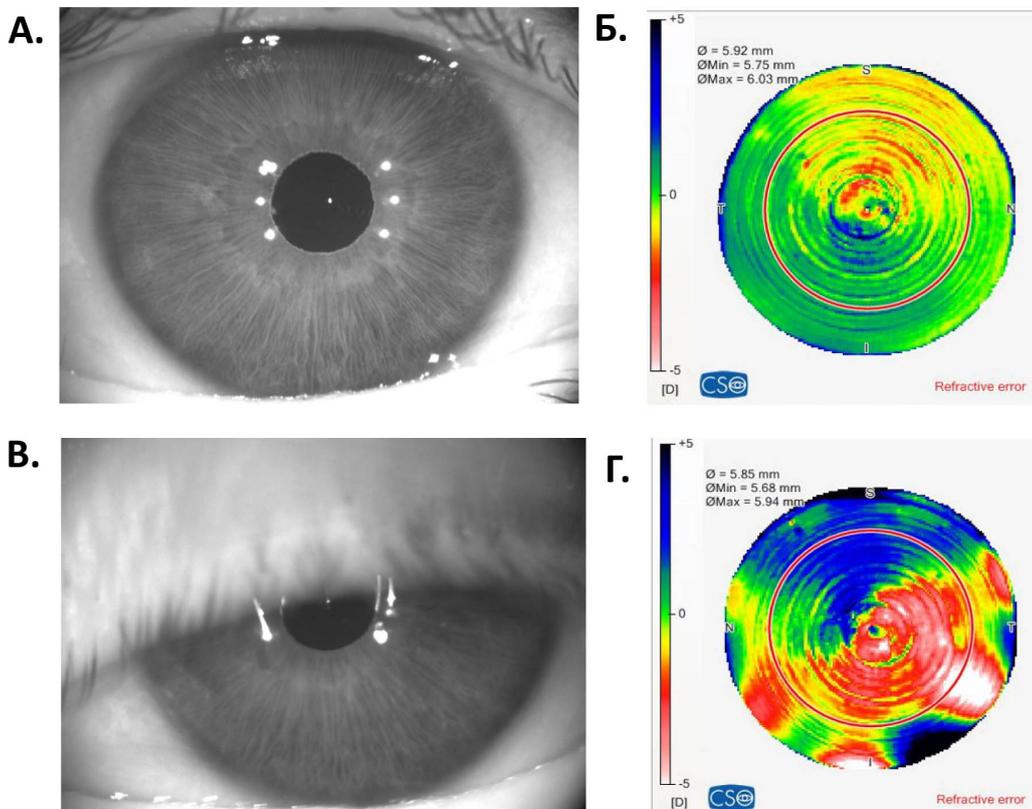


Рис. 2. Верификация рефракционной карты глаза по фронтальному Шеймпфлюг-изображению переднего отрезка глаза:

А, Б – измерение сделано правильно; В, Г – измерение сделано некорректно из-за неполного открытия глазной щели

На следующем этапе проанализированы показатели рефракции глаза. Сравнительный анализ данных сферического эквивалента рефракции, полученного

при авторефрактометрии (АР) и эквивалента диоптрийности рефракционного отклонения при ПСАВФ, не выявил достоверной разницы (табл. 2).

Таблица 2

Сферический эквивалент рефракции у пациентов с различными видами ИОЛ, дптр, (M ± SD)

Показатель	Сферический компонент рефракции (АР)	Сферический компонент рефракции (ПСАВФ), зрачок 3,0 мм	Цилиндрический компонент рефракции (АР)	Цилиндрический компонент рефракции (ПСАВФ), зрачок 3,0 мм
Acrysof IQ SN60WF	0,92 ± 0,52	0,65 ± 1,47 p1-2 > 0,05	-1,54 ± 0,52	-1,07 ± 0,61 p3-4 > 0,05
Tecnis ZCB00	-0,62 ± 0,53	-0,27 ± 0,49 p1-2 > 0,05	-0,62 ± 0,32	-0,75 ± 0,34 p3-4 > 0,05
Acrysof IQ ReSTOR SN6AD1	-1,02 ± 0,37	-1,16 ± 0,25 p1-2 > 0,05	-0,56 ± 0,22	-0,57 ± 0,31 p3-4 > 0,05
Acrysof IQ PanOptix TFNT	-0,25 ± 0,43	-0,73 ± 0,21 p1-2 > 0,05	-0,37 ± 0,17	-0,63 ± 0,38 p3-4 > 0,05
AT LISA TRI	-0,25 ± 0,11	-0,34 ± 0,14 p1-2 > 0,05	-0,27 ± 0,14	-0,32 ± 0,31 p3-4 > 0,05
M-flex 630 F	-1,87 ± 0,17	-2,39 ± 0,51 p1-2 > 0,05	-0,91 ± 0,25	-0,96 ± 0,51 p3-4=0,846
Lentis Comfort LS-313 MF-15	-1,14 ± 0,74	-1,05 ± 0,84 p1-2 > 0,05	-0,79 ± 0,52	-0,51 ± 0,95 p3-4 > 0,05
TECNIS Symphony ZXR00	-0,56 ± 0,15	-0,16 ± 0,40 p1-2 > 0,05	-0,64 ± 0,12	-0,56 ± 0,31 p3-4 > 0,05
Acrysof IQ Vivity DFT015	-0,25 ± 0,11	-0,56 ± 0,12 p1-2 > 0,05	-0,34 ± 0,14	-0,62 ± 0,32 P3-4 > 0,05

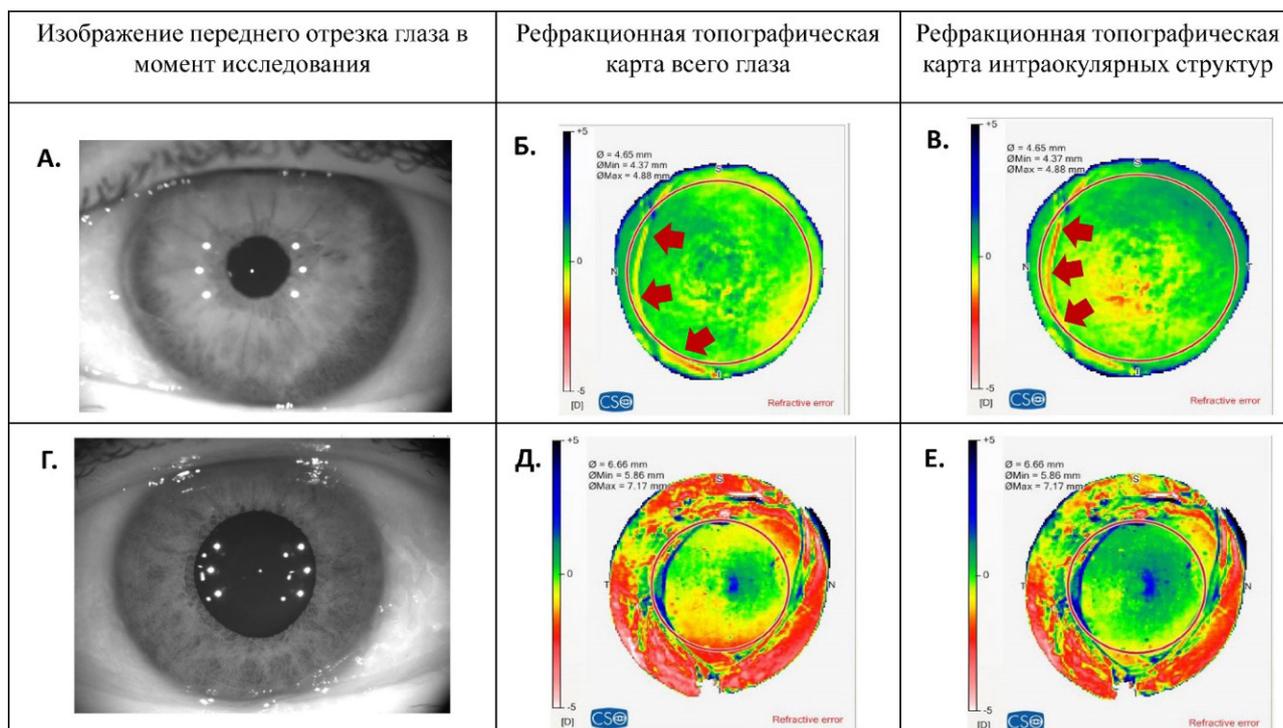
При этом величины сферического компонента рефракции глаза, установленные методами АР и ПСАВФ, имеют высокий коэффициент корреляции ($r = 0,921$, $p < 0,0001$). Тогда как, величины цилиндрического компонента рефракции, выявленными данными методами измерения, достоверной согласованности не имеют.

Установлено, что средний диаметр зрачка в момент исследования в естественных условиях составил ($2,40 \pm 0,55$) мм, тогда как средний диаметр зоны анализа – ($4,78 \pm 0,89$) мм ($p = 0,0001$), что указывает на уникальные возможности ПСАВФ в оценке качества оптических элементов, расположенных вне непосредственной апертуры зрачка – за зрачковым краем радужки.

Так, на рис. 3 (А, Б, В) представлен клинический случай, где исследована зона диаметром 4,65 мм – виден край переднего капсулорексиса. Диаметр зрачка в этот момент был 2,2 мм. При медикаментозном расширении зрачка зона анализа увеличивалась: при исходном диаметре зрачка ($4,86 \pm 0,35$) мм диаметр фактической зоны aberрометрии глаза составил ($5,92 \pm 0,84$) мм ($p = 0,0001$).

Рефракционные карты всего глаза и изолированно интракулярных структур при проведении исследования при медикаментозном мидриазае также представлены на рис. 3 (Г, Д, Е). Видно, что ПСАВФ в условиях медикаментозного расширения зрачка позволяет определять состояние переднего капсулорексиса не только локально, но и на всем его протяжении.

Построение рефракционных карт и цветное картирование выявило неравномерное распределение рефракционных значений по всей площади исследования и наличие разрозненных зон с отклонением в рефракции. Было установлено, что такие отдельные зоны с локальным отклонением в рефракции топически соответствовали зонам фиброза задней капсулы хрусталика. Так, на рис. 4 представлены карты глаз с эмметропией (А), с локальным фиброзом задней капсулы хрусталика 1-й степени (Б и В), с миопической рефракцией глаза вследствие поздно-приобретенного переднего реверса псевдоаккомодирующей ИОЛ Crystalens HD (Г).



*Рис. 3. Отображение фактического состояния зрачка и рефракционных карт:
А, Б, В – клинический случай 1, исследование проведено в естественных условиях зрачка; Г, Д, Е – клинический случай 2, исследование выполнено в условиях медикаментозного мидриаза*

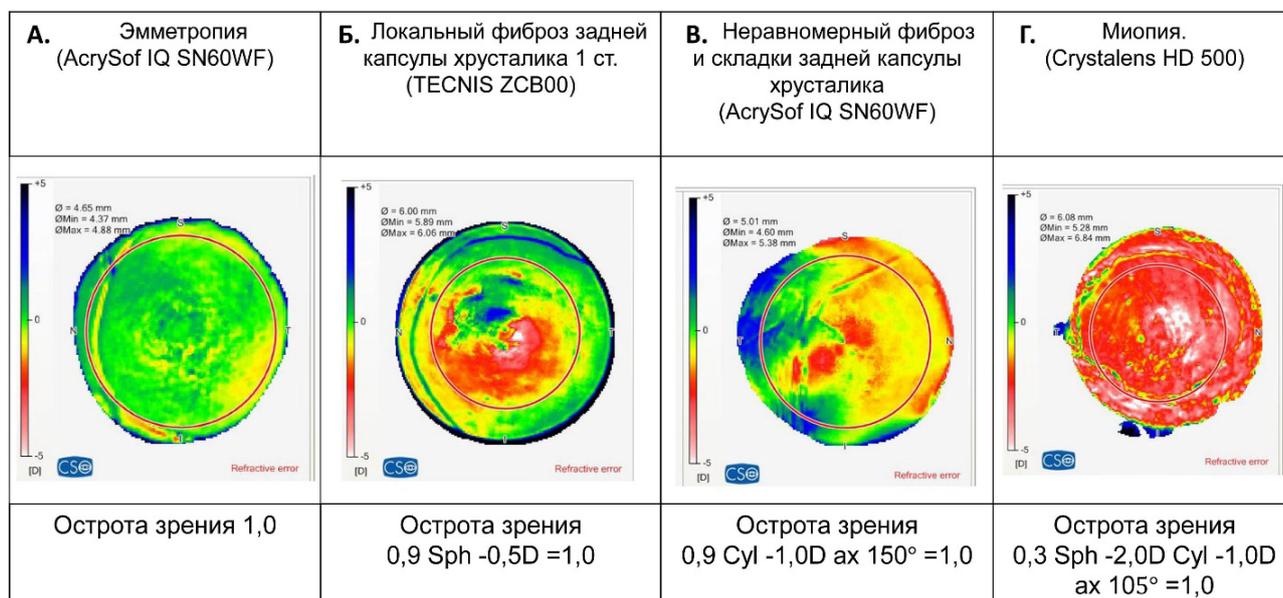


Рис. 4. Рефракционные топографические карты глаза

Визуализация расположения зон аддидации отражает центрирование линзы по отношению к зрительной оси. Рефракционные карты интраокулярных структур у пациентов с мультифокальными ИОЛ и ИОЛ с расширенным диапазоном фокуса представлены на рис. 5.

Анализ данных исследования указывает на широкие возможности ПСАВФ в оценке качества оптических интраокулярных структур, расположенных вне непосредственной апертуры зрачка – за зрачковым краем радужки.

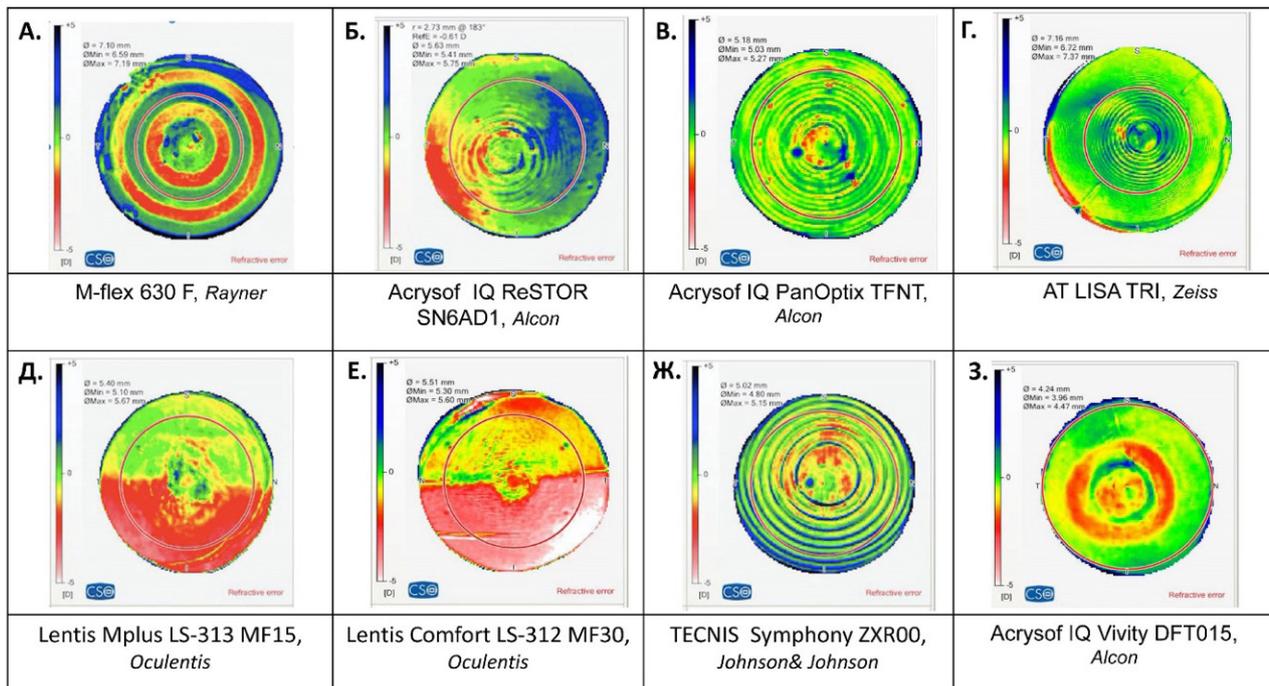


Рис. 5. Рефракционные топографические карты интраокулярных оптических структур у пациентов с наличием ИОЛ мультифокального дизайна оптики и с расширенным диапазоном фокуса

Разработанная методика визуализации интраокулярных рефракционных ошибок с построением рефракционных топографических карт позволяет определить зоны рефракционных отклонений, которые могут указывать на изменения задней капсулы хрусталика, дефекты оптической части ИОЛ, а также децентрацию ИОЛ. Потенциал технологии ПСАВФ субпупиллярного анализа интраокулярных структур позволяет регистрировать топографию рефракционных ошибок за пределами границ зрачка. Представленные результаты показывают диагностическую ценность ПСАВФ у пациентов с усложненным оптическим дизайном интраокулярных ИОЛ – мультифокальных, псевдоаккомодирующих, с увеличенным диапазоном фокуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аберрометрия волнового фронта, основанная на применении пирамидального сенсора и компьютерной обработки данных, является высокоинформативным методом визуализации рефракционных ошибок у пациентов с артефакцией. Построение рефракционных топографических карт интраокулярных структур глаза является методом кастомизированной диагностики у пациентов с артефакцией и имеет значительные перспективы в применении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):80–88.

2. Офтальмология. Национальное руководство. Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 752 с.

3. Cerviño A., Hosking S.L., Montes-Mico R., Bates K. Clinical ocular wavefront analyzers. *Journal of Refractive Surgery*. 2007;23(6):603–616.

4. Балашевич Л.И., Качанов А.Б., Тахтаев Ю.В., Варавка А.А. Аберрометрия как метод оценки интраокулярной коррекции. *Офтальмохирургия*. 2007;4:22–26.

5. Балашевич Л.И., Качанов А.Б. Клиническая корнеотопография и аберрометрия. М., 2008. 167 с.

6. Lombardo M., Lombardo G. Wave aberration of human eyes and new descriptors of image optical quality and visual performance. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2010;36(2):313–331.

7. Chang D.H., Rocha K.M. Intraocular lens optics and aberrations. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2016;27(4):298–303.

8. Georgiev S., Kumar A., Findl O. et al. Digital ocular swept source optical coherence aberrometry. *Biomedical Optics Express*. 2021;7(11):6762–6779.

9. Поздеева Н.А., Паштаев Н.П., Куликов И.В., Николаева И.П. Анализ результатов традиционной фактоэмульсификации катаракты в сравнении с фемтолазер-ассистированной экстракцией катаракты с имплантацией премиум ИОЛ. *Современные технологии в офтальмологии*. 2022;3(43):159–162.

10. Никитин В.Н., Иванов Д.И. Сравнительная оценка влияния положения ИОЛ на показатели аберрометрии после шовной фиксации комплекса «ИОЛ – капсульный мешок» к радужной оболочке. *Офтальмология*. 2022;19(4):768–773.

11. Alió J.L., Schimchak P., Montés-Micó R., Galal A. Retinal image quality after microincision intraocular lens implantation. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005; 31(8):1557–1560.
12. Plaza-Puche A.B., Salerno L.C., Versaci F. et al. Clinical evaluation of the repeatability of ocular aberrometry obtained with a new pyramid wavefront sensor. *European Journal of Ophthalmology*. 2019;29(6):585–592.
13. D’Oria F., Scotti G., Sborgia A. et al. How Reliable Is Pyramidal Wavefront-Based Sensor Aberrometry in Measuring the In Vivo Optical Behaviour of Multifocal IOLs? *Sensors*. 2023;23(7):3534.
14. Liang J., Grimm B., Goelz S., Bille J.F. Objective measurement of wave aberrations of the human eye with the use of a Hartmann-Shack wave-front sensor. *The Journal of the Optical Society of America*. 1994;11(7):1949–1957.
15. Thibos L.N. Principles of Hartmann-Shack aberrometry. *Journal of Refractive Surgery*. 2000;16(5):563–565.
16. Mrochen M., Kaemmerer M., Mierdel P. et al. Principles of Tscherning aberrometry. *Journal of Refractive Surgery*. 2000;16(5):570–571.
17. Molebny V.V., Panagopoulou S.I., Molebny S.V. et al. Principles of ray tracing aberrometry. *Journal of Refractive Surgery*. 2000;16(5):572–575.
18. Rozema J.J., Van Dyck D.E., Tassignon M.J. Clinical comparison of 6 aberrometers. Part 1: Technical specifications. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005;31(6):1114–1127.
19. Rozema J.J., Van Dyck D.E., Tassignon M.J. Clinical comparison of 6 aberrometers. Part 2: statistical comparison in a test group. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2006;32(1):33–44.
20. Alio J.L., D’Oria F., Toto F. et al. Retinal image quality with multifocal, EDOF, and accommodative intraocular lenses as studied by pyramidal aberrometry. *Eye and Vision*. 2021;6(1):37.
21. Ragazzoni R. Pupil Plane Wavefront Sensing with an Oscillating Prism. *Journal of Modern Optics*. 1996;43:289–293.
22. Vacalebri M., Frison R., Corsaro C. et al. Advanced optical wavefront technologies to improve patient quality of vision and meet clinical requests. *Polymers (Basel)*. 2022;5(23):5321.
23. Malyugin B.E. Cataract surgery and intraocular correction at the present stage of ophthalmic surgery development. *Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology*. 2014;130(6):80–88. (In Russ.).
24. Ophthalmology. National guidelines. S.E. Avetisov, Ye.A. Yegorov, L.K. Moshetova (eds.). Moscow; Geotar-Medi; 2019. 752 p. (In Russ.).
25. Cerviño A., Hosking S.L., Montes-Mico R., Bates K. Clinical ocular wavefront analyzers. *Journal of Refractive Surgery*. 2007;23(6):603–616.
26. Balashevich L.I., Kachyanov A.B., Takhtaev Yu.V., Varavka A.A. Aberrometry as a method of evaluating intraocular correction. *Oftalmokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2007;4:22–26. (In Russ.).
27. Balashevich L.I., Kachyanov A.B. Clinical corneotopography and aberrometry. Moscow, 2008. 167 p. (In Russ.).
28. Lombardo M., Lombardo G. Wave aberration of human eyes and new descriptors of image optical quality and visual performance. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2010;36(2):313–331.
29. Chang D.H., Rocha K.M. Intraocular lens optics and aberrations. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2016;27(4):298–303.
30. Georgiev S., Kumar A., Findl O. et al. Digital ocular swept source optical coherence aberrometry. *Biomedical Optics Express*. 2021;7(11):6762–6779.
31. Pozdeeva N.A., Pashtaev N.P., Kulikov I.V., Nikolaeva I.P. Analysis of the results of traditional cataract phacoemulsification in comparison with femtolaser-assisted cataract extraction with premium IOL implantation. *Sovremenniyey tehnologii v oftalmologii = Modern technologies in ophthalmology*. 2022; 3(43):159–162. (In Russ.).
32. Nikitin B.N., Ivanov D.I. Comparative assessment of the influence of the IOL position on the aberrometry parameters after suture fixation of the IOL-capsule bag complex to the iris. *Oftalmologiya = Ophthalmology*. 2022;19(4): 768–773. (In Russ.).
33. Alió J.L., Schimchak P., Montés-Micó R., Galal A. Retinal image quality after microincision intraocular lens implantation. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005; 31(8):1557–1560.
34. Plaza-Puche A.B., Salerno L.C. et al. Clinical evaluation of the repeatability of ocular aberrometry obtained with a new pyramid wavefront sensor. *European Journal of Ophthalmology*. 2019;29(6):585–592.
35. D’Oria F., Scotti G., Sborgia A. et al. How Reliable Is Pyramidal Wavefront-Based Sensor Aberrometry in Measuring the In Vivo Optical Behaviour of Multifocal IOLs? *Sensors*. 2023;23(7):3534.
36. Liang J., Grimm B., Goelz S., Bille J.F. Objective measurement of wave aberrations of the human eye with the use of a Hartmann-Shack wave-front sensor. *The Journal of the Optical Society of America*. 1994;11(7):1949–1957.
37. Thibos L.N. Principles of Hartmann-Shack aberrometry. *Journal of Refractive Surgery*. 2000;16(5):563–565.
38. Mrochen M., Kaemmerer M., Mierdel P. et al. Principles of Tscherning aberrometry. *Journal of Refractive Surgery*. 2000; 16(5):570–571.
39. Molebny V.V., Panagopoulou S.I., Molebny S.V. et al. Principles of ray tracing aberrometry. *Journal of Refractive Surgery*. 2000;16(5):572–575.
40. Rozema J.J., Van Dyck D.E., Tassignon M.J. Clinical comparison of 6 aberrometers. Part 1: Technical specifications. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005;31(6):1114–1127.
41. Rozema J.J., Van Dyck D.E., Tassignon M.J. Clinical comparison of 6 aberrometers. Part 2: statistical comparison in a test group. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2006;32(1):33–44.
42. Alio J.L., D’Oria F., Toto F. et al. Retinal image quality with multifocal, EDOF, and accommodative

REFERENCES

1. Malyugin B.E. Cataract surgery and intraocular correction at the present stage of ophthalmic surgery development. *Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology*. 2014;130(6):80–88. (In Russ.).
2. Ophthalmology. National guidelines. S.E. Avetisov, Ye.A. Yegorov, L.K. Moshetova (eds.). Moscow; Geotar-Medi; 2019. 752 p. (In Russ.).
3. Cerviño A., Hosking S.L., Montes-Mico R., Bates K. Clinical ocular wavefront analyzers. *Journal of Refractive Surgery*. 2007;23(6):603–616.
4. Balashevich L.I., Kachyanov A.B., Takhtaev Yu.V., Varavka A.A. Aberrometry as a method of evaluating intraocular correction. *Oftalmokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2007;4:22–26. (In Russ.).
5. Balashevich L.I., Kachyanov A.B. Clinical corneotopography and aberrometry. Moscow, 2008. 167 p. (In Russ.).
6. Lombardo M., Lombardo G. Wave aberration of human eyes and new descriptors of image optical quality and visual performance. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2010;36(2):313–331.
7. Chang D.H., Rocha K.M. Intraocular lens optics and aberrations. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2016;27(4):298–303.
8. Georgiev S., Kumar A., Findl O. et al. Digital ocular swept source optical coherence aberrometry. *Biomedical Optics Express*. 2021;7(11):6762–6779.
9. Pozdeeva N.A., Pashtaev N.P., Kulikov I.V., Nikolaeva I.P. Analysis of the results of traditional cataract phacoemulsification in comparison with femtolaser-assisted cataract extraction with premium IOL implantation. *Sovremenniyey tehnologii v oftalmologii = Modern technologies in ophthalmology*. 2022; 3(43):159–162. (In Russ.).
10. Nikitin B.N., Ivanov D.I. Comparative assessment of the influence of the IOL position on the aberrometry parameters after suture fixation of the IOL-capsule bag complex to the iris. *Oftalmologiya = Ophthalmology*. 2022;19(4): 768–773. (In Russ.).
11. Alió J.L., Schimchak P., Montés-Micó R., Galal A. Retinal image quality after microincision intraocular lens implantation. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005; 31(8):1557–1560.
12. Plaza-Puche A.B., Salerno L.C. et al. Clinical evaluation of the repeatability of ocular aberrometry obtained with a new pyramid wavefront sensor. *European Journal of Ophthalmology*. 2019;29(6):585–592.
13. D’Oria F., Scotti G., Sborgia A. et al. How Reliable Is Pyramidal Wavefront-Based Sensor Aberrometry in Measuring the In Vivo Optical Behaviour of Multifocal IOLs? *Sensors*. 2023;23(7):3534.
14. Liang J., Grimm B., Goelz S., Bille J.F. Objective measurement of wave aberrations of the human eye with the use of a Hartmann-Shack wave-front sensor. *The Journal of the Optical Society of America*. 1994;11(7):1949–1957.
15. Thibos L.N. Principles of Hartmann-Shack aberrometry. *Journal of Refractive Surgery*. 2000;16(5):563–565.
16. Mrochen M., Kaemmerer M., Mierdel P. et al. Principles of Tscherning aberrometry. *Journal of Refractive Surgery*. 2000; 16(5):570–571.
17. Molebny V.V., Panagopoulou S.I., Molebny S.V. et al. Principles of ray tracing aberrometry. *Journal of Refractive Surgery*. 2000;16(5):572–575.
18. Rozema J.J., Van Dyck D.E., Tassignon M.J. Clinical comparison of 6 aberrometers. Part 1: Technical specifications. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005;31(6):1114–1127.
19. Rozema J.J., Van Dyck D.E., Tassignon M.J. Clinical comparison of 6 aberrometers. Part 2: statistical comparison in a test group. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2006;32(1):33–44.
20. Alio J.L., D’Oria F., Toto F. et al. Retinal image quality with multifocal, EDOF, and accommodative

intraocular lenses as studied by pyramidal aberrometry. *Eye and Vision*. 2021;6(1):37.

21. Ragazzoni R. Pupil Plane Wavefront Sensing with an Oscillating Prism. *Journal of Modern Optics*. 1996;43:289–293.

22. Vacalebri M., Frison R., Corsaro C. et al. Advanced optical wavefront technologies to improve patient quality of vision and meet clinical requests. *Polymers (Basel)*. 2022; 5(23):5321.

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

Информация об авторах

Ольга Ивановна Розанова – доктор медицинских наук, заведующая лечебно-консультационным отделением, ведущий научный сотрудник, врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Иркутский филиал, Иркутск, Россия; olgrozanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3139-2409>

Сергей Владимирович Кузьмин – заведующий операционным блоком, врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Иркутский филиал, Иркутск, Россия; skz9093@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1590-7743>

Олег Павлович Мищенко – кандидат медицинских наук, заведующий офтальмологическим отделением, врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Иркутский филиал, Иркутск, Россия; silver_mitch@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-0323-4967>

Бальжинима Анандаевна Цыбжитова – врач-офтальмолог Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Иркутский филиал, Иркутск; ifok.mntk@mail.ru

Егор Владимирович Архипов – врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Иркутский филиал, Иркутск; egorar8@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8645-7930>

Андрей Александрович Иванов – врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Иркутский филиал, Иркутск; ivanov.andrei.med@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-4235-9252>

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 09.02.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Olga I. Rozanova – MD, Head of the Medical Consulting Department, Leading researcher, ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Irkutsk Branch, Irkutsk, Russia; olgrozanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3139-2409>

Sergey V. Kuzmin – Head of the Operating unit, ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Irkutsk branch, Irkutsk, Russia; skz9093@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1590-7743>

Oleg P. Mishchenko – Candidate of Medical Sciences, Head of the Ophthalmology Department, Ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Irkutsk branch, Irkutsk, Russia; silver_mitch@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-0323-4967>

Balzhinima A. Tsybzhitova – ophthalmologist Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Irkutsk branch, Irkutsk; ifok.mntk@mail.ru

Egor V. Arkhipov – ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Irkutsk branch, Irkutsk; egorar8@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8645-7930>

Andrey A. Ivanov – ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Irkutsk branch, Irkutsk; ivanov.andrei.med@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-4235-9252>

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 09.02.2024; accepted for publication 15.02.2024.

УДК 617.7

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-64-67>

Клинический случай имплантации искусственной радужки у пациента с паралитическим мидриазом неясной этиологии и кератопластикой в анамнезе

Н.П. Соболев , В.В. Тепловодская, А.А. Петухова, Е.П. Судакова

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

Аннотация. Проведена оценка результатов хирургического лечения длительного паралитического мидриаза у пациента с глубокой передней послойной кератопластикой в анамнезе путем имплантации искусственной радужки в цилиарную борозду через корнеосклеральный разрез. После проведенного лечения у пациента исчезли жалобы на светобоязнь, засветы, диплопию, удалось устранить косметический дефект радужной оболочки и улучшить зрительные функции. Выбор корнеосклерального доступа обеспечил сохранность эндотелиальных клеток после проведенного хирургического лечения. Имплантация искусственной радужки позволила достичь повышения качества жизни пациента и вернуться к профессиональной деятельности.

Ключевые слова: глубокая передняя послойная кератопластика, имплантация искусственной радужки, паралитический мидриаз

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-64-67>

A clinical case of artificial iris implantation in a patient with paralytic mydriasis of unknown etiology and a history of keratoplasty

N.P. Sobolev , V.V. Teplovodskaya, A.A. Petukhova, E.P. Sudakova

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

Abstract. The results of surgical treatment of paralytic mydriasis in a patient with a history of deep anterior lamellar keratoplasty in anamnesis by implantation of an artificial iris into the ciliary sulcus through a corneoscleral incision were evaluated. After the treatment, the patient's complaints about photophobia, glare, and diplopia disappeared, the cosmetic defect of the iris was eliminated, and visual functions were improved. The choice of corneoscleral approach ensured greater preservation of endothelial cells after surgical treatment. Implantation of an artificial iris allowed the patient to improve the quality of life and return to professional activity.

Keywords: deep anterior lamellar keratoplasty, artificial iris, paralytic mydriasis

Особенностью паралитического мидриаза является отсутствие реакции зрачка на свет или на 1%-й раствор пилокарпина. В настоящее время описывают ряд причин развития этого состояния, среди которых выделяют синдром Эйди – Холмса, поражения глазодвигательного нерва, острый приступ глаукомы, контакт с растениями, содержащими алкалоиды, разрыв сфинктера радужки в результате травмы [1, 2, 3].

В литературе описаны случаи стойкого мидриаза после различных видов кератопластики. Точный механизм его развития до сих пор до конца не изучен, однако существует несколько гипотез. Считается, что повышение внутриглазного давления (ВГД), формирование синехий в послеоперационном периоде, сдавление радужной оболочки между пузырьком воздуха и хрусталиком во время проведения глубокой передней послойной кератопластики, зрачковый блок могут привести к ишемии радужки, в результате чего

формируется паралитический мидриаз [4, 5]. Также в качестве ведущих патогенетических факторов приводят аномалии симпатической иннервации дилататора зрачка, гиперреакцию радужки на мидриатики, «аномалию» строения радужной оболочки у пациентов с кератоконусом [6].

Пациенты со стойким мидриазом предъявляют жалобы на снижение остроты зрения, светобоязнь, слезотечение, диплопию, косметический дефект [7]. Данное состояние не всегда поддается консервативному лечению, поэтому зачастую приходится прибегать к хирургическому вмешательству.

В литературе описаны несколько способов лечения дефектов радужной оболочки, в частности, мидриаза. Один из вариантов представляет собой пластическую операцию, заключающуюся в наложении узловых и/или кететных швов на радужную оболочку [8]. К другому методу относят имплантацию искусственной

радужки или иридохрусталиковой диафрагмы, которую применяют при сочетанных патологиях: осложненной катаракте и дефекте радужки [9]. Также известен способ имплантации искусственной радужки без оптической части в капсульный мешок на поверхность предварительно имплантированной модели ИОЛ с применением инъекторной техники [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить результаты хирургического лечения паралитического мидриаза при помощи имплантации искусственной радужки у пациента с глубокой передней послойной кератопластикой в анамнезе.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Представляется клинический случай хирургического лечения паралитического мидриаза при помощи имплантации искусственной радужки у пациентки С., 68 лет, с глубокой передней послойной кератопластикой в анамнезе. В 2018 году на правом глазу (ОД) выполнена глубокая передняя послойная кератопластика (ГППК) и пневмодесцеметопексия по поводу прогрессирующего кератоконуса. Ранее по поводу данного заболевания дважды проводился ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена без должного положительного эффекта. В раннем послеоперационном периоде отмечалось транзиторное повышение ВГД. Была назначена гипотензивная терапия продолжительностью в 10 дней. Через 2 недели после операции пациентка стала предъявлять жалобы на дискомфорт, нечеткость зрения, засветы, светобоязнь. При обращении к офтальмологу был выставлен диагноз «паралитический мидриаз правого глаза». В 2020 году была проведена факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) на обоих глазах. В феврале 2023 года обратилась в головную организацию ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России с жалобами на засветы, светобоязнь, косметический дефект, невозможность выполнения своей профессиональной деятельности. Пациентке было проведено офтальмологическое обследование.

При поступлении: Visus OD = 0,04 sph -2,00 cyl -2,00 ax 70 = 0,1. Внутриглазное давление (ВГД): TOD = 21 мм рт. ст. При биомикроскопии ОД роговичный трансплантат прозрачный. Передняя камера глубокая, паралитический мидриаз 8 мм, ИОЛ в правильном положении в капсульном мешке. При проведении биометрии длина переднезадней оси ОД составила 26,9 мм. При офтальмоскопии определялось побледнение диска зрительного нерва, сохранение его четких границ, наличие миопической стафиломы, отсутствие каких-либо патологических изменений в центральной области сетчатки, сохранность макулярных рефлексов. При ультразвуковой биомикроскопии правого глаза:

глубина передней камеры 4,92 мм, ИОЛ расположена за радужкой в задней камере, центрирована, на расстоянии 0,58–0,61 мм от радужки, зона корня радужки доступна визуализации во всех отделах, толщина радужной оболочки 250 мкм, профиль прямой, угол передней камеры открыт на всем протяжении. Длина цилиарной борозды: 10,89 мм. Связочный аппарат сохранен во всех отделах, целостность капсульного мешка не нарушена. При ультразвуковом исследовании на обоих глазах определялась миопическая стафилома, заднекамерная ИОЛ в правильном положении, деструкция стекловидного тела 1–2-й степени, оболочки прилежат. По данным электронной эндотелиоскопии плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) составила 1574 на мм². При проведении электрофизиологического исследования определены: порог электрической чувствительности – OD 80 мкА; электрическая лабильность – OD 21 имп/с. В результате оптической когерентной томографии (ОКТ) диска зрительного нерва ОД наблюдалось снижение средней толщины слоя нервных волокон ДЗН до 75 мкм. При проведении тонографии ОД: P₀ = 19 мм рт. ст., минутный объем водянистой влаги (F) = 2,2 мм³, коэффициент легкости оттока (C) = 0,24 мм³/мм рт. ст. × мин.

Выставлен диагноз: «Паралитический мидриаз, артифакция, осевая миопия высокой степени, амблиопия средней степени, состояние после глубокой передней послойной кератопластики, частичная атрофия зрительного нерва правого глаза».

Субатрофия радужки, ее истончение по данным УЗМ свидетельствовало о невозможности выполнения пластики радужки, в связи с чем при определении тактики хирургического лечения выбор был сделан в пользу имплантации искусственной радужки.

Пациентке была проведена имплантация искусственной радужки REPER производства Нижний Новгород, модели Н0, из гидрофобного акрила в виде диска диаметром 9,0 мм с центральным зрачковым отверстием 3,5 мм и толщиной 150 мкм с тремя опорными элементами.

Имплантация выполнялась через корнеосклеральный разрез длиной 2,2 мм с целью обеспечения сохранности роговицы в цилиарную борозду на поверхность капсульного мешка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На третьи сутки после операции острота зрения ОД составляла 0,1. TOD = 18 мм рт. ст., данные тонографии: OD P₀ = 17, F = 2,2 мм³, C = 0,22 мм³мин/мм рт. ст. × мин, КБ = 77. Через 6 месяцев ПЭК ОД была равна 1519 на мм². Радужка расположена в цилиарной борозде, центрирована, в правильном положении, ИОЛ в капсульном мешке, в правильном положении, центрирована.

Пациентка была полностью удовлетворена результатами хирургического лечения. Данный способ позволил устранить дефект радужной оболочки, избыточное восприятие яркого света, монокулярное двоение, оптические феномены.

Выполнение пластики радужки в представленном клиническом случае было нецелесообразно, в связи с наличием таких факторов, как истончение стромы радужной оболочки, величина мидриаза более 7 мм. При субатрофии радужки крайне сложно сформировать зрачок диаметром 3–3,5 мм, считающимся максимально физиологичным, способствующим достижению максимально возможной остроты зрения у пациента. Имплантация искусственной радужки имеет ряд преимуществ, к которым относят быстроту и безопасность операции, что в большей мере позволяет обеспечить сохранность роговицы по сравнению с пластикой. Отсутствие необходимости в наложении швов дает возможность избежать таких осложнений, как прорезывание радужки, дезадаптация краев, минимизирует риск развития геморрагических осложнений и формирование колобом, обеспечивает формирование зрачка строго определённого диаметра и правильной формы и позволяет получить максимальный косметический эффект.

В связи с ранее перенесенной глубокой передней послойной кератопластикой и пневмодесцеметопексией было принято решение делать корнеосклеральный разрез с целью сохранности роговицы, что подтверждалось допустимым снижением количества эндотелиальных клеток, а именно 9,6 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов при паралитическом мидриазе возможно достичь с помощью имплантации искусственной радужки хороших косметических результатов, устранить избыточное восприятие яркого света, монокулярное двоение, оптические феномены, достичь стабильных функциональных результатов,

обеспечить сохранность роговицы, что позволяет улучшить качество жизни пациента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Batawi H., Micieli J.A. Adie's tonic pupil presenting with unilateral photophobia successfully treated with dilute pilocarpine. *BMJ Case Reports CP*. 2020;13(1):233–236. doi: 10.1136/bcr-2019-233136.
2. Nüssle S., Reinhard T., Lübke J. Acute Closed-Angle Glaucoma-an Ophthalmological Emergency. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021;118(45):771–780. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0264.
3. Witten N.A.K., Di Rocco P.J. The “Blown Pupil”: Imminent Death or Harmless Contamination? *Hawai'i Journal of Health & Social Welfare*. 2019;78(10):308–310.
4. Ntora E., Ziakas N. Iridoplasty of fixed-dilated pupil (Urrets-Zavalía syndrome) after deep anterior lamellar keratoplasty. *Oman Journal of Ophthalmology*. 2017;10(3):225. doi: 10.4103/ojo.OJO_177_2015.
5. Wang P., Gao Q., Su G. et al. Risk Factors of Urrets-Zavalía Syndrome after Penetrating Keratoplasty. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(5):1175. doi: 10.3390/jcm11051175.
6. Minasian M., Ayliffe W. Fixed dilated pupil following deep lamellar keratoplasty (Urrets-Zavalía syndrome). *British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(1):115–116. doi: 10.1136/bjo.86.1.115.
7. Thuma T.B.T., Bello N.R., Rapuano C.J., Wasserman B.N. Resolution of traumatic mydriasis and accommodative dysfunction eight years after sweetgum ball ocular injury. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2022;26: 101552. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101552.
8. Шантурова М.А. Способ устранения мидриаза. Патент РФ на изобретение № 2562014 С2. 10.09.2015. URL: https://i.moscow/patents/ru2562014c2_20150910.
9. Поздеева Н.А., Паштаев Н.П. Искусственная иридохрусталиковая диафрагма в хирургическом лечении аниридии. Чебоксары, 2012. 160 с. URL: <https://doi.org/10.25276/9785990357716>

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

Информация об авторах

Николай Петрович Соболев – доктор медицинских наук, главный врач, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; ✉ viko67@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3413-1458>

Виктория Вячеславовна Тепловодская – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; v.teplovodskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0546-8433>

Алена Алексеевна Петухова – врач-ординатор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; PetuchovaA99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6829-0855>

Екатерина Павловна Судакова – аспирант, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; sudakovaekp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-001-5654-5411>

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 13.02.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Nikolay P. Sobolev – Doctor of Medical Sciences, Chief Physician, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia; viko67@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3413-1458>

Victoria V. Teplovodskaya – Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia; v.teplovodskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0546-8433>

Alyona A. Petukhova – Resident Physician, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russia; PetuchovaA99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6829-0855>

Ekaterina P. Sudakova – postgraduate student, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia; sudakovaekp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-001-5654-5411>

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 13.02.2024; accepted for publication 15.02.2024.

Диагностика бетагерпетических кератитов на основании данных прижизненной конфокальной микроскопии

А.А. Тарханова ✉, Д.Ю. Майчук, Е.Е. Зинич, М.Р. Таевере

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

Аннотация. Проанализированы результаты прижизненной морфологической и лабораторной диагностики поверхностных бетагерпетических кератитов 26 человек (26 глаз), что выявило при проведении иммуноферментного анализа (ИФА) крови у 11,5 % исследуемых повышение иммуноглобулинов М (IgM) к цитомегаловирусу (ЦМВ) или герпесвирусу человека 6-го типа (ВГЧ-6), у 69,2 % пациентов группы – иммуноглобулины G (IgG), превышающие референсные значения, как к ЦМВ, так и к ВГЧ-6, 30,8 % исследуемых имели превышающие норму значения IgG изолированно только к ЦМВ или ВГЧ-6. При полимеразной цепной реакции (ПЦР) слезы и слюны у пациентов группы в 15,4 % случаев была выявлена ДНК цитомегаловируса, в 53,8 % – ДНК ВГЧ-6. При конфокальной микроскопии специфические патогномоничные для бетагерпесвирусов клетки по типу «совиного глаза» были обнаружены у 86,7 % пациентов группы.

Ключевые слова: кератит, ЦМВ, ВГЧ-6, конфокальная микроскопия, бетагерпесвирусы, герпес, клетка «совиный глаз»

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-68-71>

Diagnostics of betaherpesvirus keratitis based on data of intravital confocal microscopy

A.A. Tarkhanova ✉, D.Y. Maychuk, E.E. Zinych, M.R. Taevere

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

Abstract. The results of intravital morphological and laboratory diagnostics of superficial betaherpesvirus keratitis of 26 people (26 eyes) were analyzed. As a result of ELISA, an increase of Immunoglobulin M (IgM) to CMV or HHV-6 was found in 11,5 % of patients. 69,2 % of patients had level of Immunoglobulin G (IgG) both to CMV and HHV-6 exceeding the reference values. 30,8 % had exceeding the norm level of Immunoglobulin G (IgG) only to CMV or HHV-6 separately. As a result of the performed PCR of a tear and saliva of patients of a surveillance group in 15,4 % of cases HCMV DNA was found; in 53,8 % cases – HHV-6 DNA was found. As a result of performed confocal microscopy specific pathognomonic to betaherpesvirus owl's eye cells was found in 86,7 % of surveillance group.

Keywords: keratitis, CMV, HHV-6, confocal microscopy, betaherpesviruses, herpes, "owl's eye" cells

Герпесвирусы – семейство ДНК-содержащих вирусов (более 200 видов), восемь из которых являются этиологическим фактором воспаления тканей глаза человека. Тема поражений роговицы герпесвирусами является актуальной по причине формирования в исходе заболевания помутнений, обуславливающих значительное снижение остроты зрения, а в некоторых случаях, разрешающихся потерей глазного яблока.

Традиционно принято считать, что основными причинами герпетических кератитов являются вирусы простого герпеса первого и второго типов, вирус ветряной оспы, которые вызывают классические клинические формы, такие как древовидный и картообразный кератит, дисковидный стромальный кератит, герпетический кератоувеит, герпетический эндотелиит [1, 2].

В настоящее время в литературе широко описаны также и поражения роговицы глаза человека цитомегаловирусом (ЦМВ) в виде эндотелиита и кератоувеита. Дискуссионным остается вопрос возможной роли герпесвируса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в патогенезе кератитов. Описания в литературе кератитов с вовлечением переднего эпителия и верхних отделов стромы роговицы, подтвержденных лабораторными методами исследования, нами обнаружено не было.

Наш клинический опыт дает возможность сделать предположение о возможности возникновения поверхностных кератитов, ассоциированных с ЦМВ и ВГЧ-6, объединенных, согласно номенклатуре, в подсемейство бетагерпесвирусов [3, 4].

Важность определения в отдельную категорию поверхностных кератитов, ассоциированных с бетагерпесвирусами, складывается из характеристик

данного подсемейства, а также клинических особенностей течения заболевания. Для бетагерпесвирусов свойственными являются длительный репродуктивный жизненный цикл, медленная прогрессия в системах клеточных структур, низкая чувствительность к аналогу гуанозина – ацикловиру, применяемому в лечении традиционных форм герпетических кератитов, а основной характерной чертой является их способность образовывать увеличенные клетки, именуемые клетками по типу «совиного глаза». Клиническая картина такого кератита, согласно нашему опыту, характеризуется волнообразным течением, где каждый новый рецидив воспаления приводит к увеличению помутнения роговицы по площади и глубине. Необходимость уточнения этиологии и патогенеза указанной проблемы и определило цель настоящего исследования [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить результаты прижизненной морфологической и лабораторной диагностики поверхностных бетагерпетических кератитов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа исследования включала 26 человек (26 глаз). Критериями включения стали: 1) рецидивирующий односторонний кератит, с вовлечением переднего эпителия, Боуменовы мембраны и верхних отделов стромы роговицы, в анамнезе; 2) длительность заболевания более 1-го месяца; 3) возраст старше 18 лет. Критерии исключения: 1) бактериальное и/или грибковое поражение роговицы; 2) герпетический кератит, имеющий стандартный классический вариант клинического течения (поверхностный древовидный кератит, поверхностный картообразный кератит, стромальный дисквидный кератит, цитомегаловирусный эндотелиит); 3) возраст менее 18 лет.

Каждому пациенту группы было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее исследование остроты зрения, внутриглазного давления, биомикроскопию с щелевой лампой. В качестве основного метода инструментальной диагностики проводилась конфокальная микроскопия с использованием лазерного сканирующего томографа Heidelberg Retinal Tomographer HRT-III с насадкой Rostok Cornea Module (Heidelberg Engineering, Германия). Лабораторная диагностика включала проведение иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР). ИФА крови выполнялся с целью определения титра вируснейтрализующих антител к шести типам герпесвирусов. При проведении ПЦР определялось наличие генома шести типов герпесвирусов в слезе и слюне.

Средний возраст пациентов составил 59 (± 7) лет. Срок наблюдения составил 12 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного ИФА крови у 11,5 % исследуемых было выявлено повышение иммуноглобулинов М (IgM) к ЦМВ или ВГЧ-6. У 69,2 % пациентов группы были выявлены иммуноглобулины G (IgG), превышающие референсные значения, как к ЦМВ, так и к ВГЧ-6, 30,8 % исследуемых имели превышающие норму значения IgG изолированно только к ЦМВ или ВГЧ-6.

В результате проведенной ПЦР слезы и слюны у пациентов группы в 15,4 % случаев была выявлена ДНК цитомегаловируса, в 53,8 % – ДНК ВГЧ-6.

В результате проведения конфокальной микроскопии специфические патогномоничные для бетагерпесвирусов клетки по типу «совиного глаза» были обнаружены у 86,7 % пациентов группы (рис. 1, 2).



Рис. 1. Биомикроскопическая картина пациента с бетагерпетическим кератитом: субэпителиальный инфильтрат с нарушением эпителизации, активная неоваскуляризация; особенности инфильтрата – имеет четкие интенсивные границы, берет начало от лимба

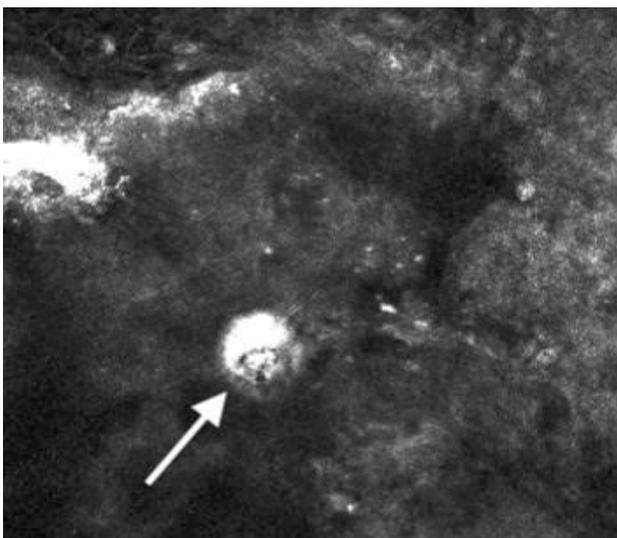


Рис. 2. Конфокальная микроскопия пациента с бетагерпетическим кератитом. Клетка по типу «совиного глаза» на глубине 30 мкм. 400 × 400 мкм

Согласно литературным данным, используемые в рутинной практике лабораторные методы диагностики герпетических поражений органа зрения не всегда достоверны и в ряде случаев могут давать ложноотрицательные результаты. Другой причиной невозможности выявления определенного этиологического фактора имеет сочетанное инфицирование несколькими типами герпесвирусов значительного процента популяции. Развитие метода прижизненной конфокальной микроскопии дает возможность идентификации типа герпетического возбудителя.

Возможность оптического разделения конфокальной микроскопии позволяет получить изображения роговицы на большом увеличении с разной глубиной и, таким образом, подходит для исследования *in vivo*. Ранее метод конфокальной микроскопии был применен Yokogawa с соавторами в исследовании группы пациентов с цитомегаловирусным эндотелиитом, доказанным методом ПЦР, где достоверно была выявлена связь ЦМВ инфицирования и обнаружения специфических клеток по типу «совиного глаза». Таким образом, ранее патогномичные клетки были обнаружены только в клетках заднего эпителия роговицы, а описания их обнаружения в переднем эпителии и верхних отделах стромы нами найдено не было [6, 7, 8].

Клетки по типу «совиного глаза» патоморфологически являются патогномичными для бета-герпесвирусов, и имеют в своей структуре тельца включения, содержащие размножающийся ДНК-вирус.

Прижизненная конфокальная микроскопия позволяет обнаружить специфичные клетки по типу «совиного глаза», характерные для ЦМВ и ВГЧ-6, и в совокупности со стандартными диагностическими тестами (ИФА, ПЦР), дает возможность установить диагноз кератита, ассоциированного с бетагерпесвирусами, что подтверждается проведенным исследованием [9].

Клинический опыт ведения пациентов группы с предполагаемыми бетагерпетическими поверхностными кератитами дает нам возможность полагать, что течение заболевания имеет ряд особенностей, требующих пересмотра стандартных схем ведения пациентов с указанной патологией, ввиду низкой чувствительности бетагерпесвирусов к ацикловиру, препарату, традиционно применяемому в лечении офтальмогерпеса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод прижизненной конфокальной микроскопии позволил выявить у 86,7 % пациентов группы в переднем эпителии и верхних слоях стромы роговицы специфические для бетагерпесвирусов клетки по типу «совиного глаза». У каждого пациента с обнаруженными клетками наличие ЦМВ и ВГЧ-6 инфицирования подтверждалось методом лабора-

торной диагностики. Таким образом, проведенное исследование указывает на возможность возникновения поверхностных кератитов, ассоциированных с ЦМВ и ВГЧ-6.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Клинические рекомендации. Герпетические заболевания глаз. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей офтальмологов», 2017.
2. Майчук Ю.Ф. Вирусные заболевания глаз. М.: Медицина, 1981 272 с.
3. Клещева Е.А., Кочергин С.А., Слонимский Ю.Б. Особенности диагностики и комплексный подход к терапии герпетических кератитов. *Офтальмология*. 2019;16(2):252–258. doi: 10.18008/1816-5095-2019-2-252-258.
4. La Distia N.R., Putera I., Mayasari Y.D. et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of cytomegalovirus anterior uveitis and endotheliitis: A systematic review and meta-analysis. *Survey of Ophthalmology*. 2022;(4):1014–1030. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.12.006.
5. Fulkerson H.L., Nogalski M.T., Collins-McMillen D., Yurochko A.D. Overview of Human Cytomegalovirus Pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2021;2244:1–18. doi: 10.1007/978-1-0716-1111-1_1.
6. Shenk T.E., Stinski M.F. Human Cytomegalovirus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2008;325:492. doi: 10.1007/978-3-540-77349-8_2.
7. Yokogawa H., Kobayashi A., Sugiyama K. Mapping owl's eye cells of patients with cytomegalovirus corneal endotheliitis using *in vivo* laser confocal microscopy. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2013;57(1):80–84. doi: 10.1007/s10384-012-0189-5.
8. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Малышева З.Г. Результаты иммуноферментного анализа сыворотки крови при инфекционно-воспалительных заболеваниях переднего сегмента глаза. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(2):32–37. doi: 10.17116/oftalma202013602132.
9. Тарханова А.А., Таевере М.Р., Шпак А.А. и др. Способ диагностики эпителиального и стромального цитомегаловирусного кератита. Патент РФ на изобретение №2789984. 14.02.2023. Бюл. №5.

REFERENCES

1. Clinical Guidelines. Herpetic eye disease. All-Russian Public Organization «Association of Ophthalmologists», 2017. (In Russ.).
2. Maychuk F.Yu. Viral eye diseases. Moscow; Medicine Publ., 1981. 272 p. (In Russ.).
3. Kleshcheva E.A., Kochergin S.A., Slonimskiy Yu.B. Diagnostic features and complex approach to herpetic keratitis treatment. *Oftalmologiya = Ophthalmology*. 2019;16(2):252–258. (In Russ.) doi: 10.18008/1816-5095-2019-2-252-258
4. La Distia N.R., Putera I., Mayasari Y.D. et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of cytomegalovirus anterior uveitis and endotheliitis: A systematic review and

meta-analysis. *Survey of Ophthalmology*. 2022;(4):1014–1030. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.12.006.

5. Fulkerson H.L., Nogalski M.T., Collins-McMillen D., Yurochko A.D. Overview of Human Cytomegalovirus Pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2021;2244:1–18. doi: 10.1007/978-1-0716-1111-1_1.

6. Shenk T.E., Stinski M.F. Human Cytomegalovirus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2008;325:492. doi: 10.1007/978-3-540-77349-8_2.

7. Yokogawa H., Kobayashi A., Sugiyama K. Mapping owl's eye cells of patients with cytomegalovirus corneal endotheliitis using

in vivo laser confocal microscopy. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2013;57(1):80–84. doi: 10.1007/s10384-012-0189-5.

8. Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Malysheva Z.G. Results of enzyme immunoassay of serum in infectious diseases of anterior eye segment. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(2):32–37. (In Russ.) doi: 10.17116/oftalma202013602132.

9. Tarkhanova A.A., Taevere M.R., Shpak A.A. et al. Method of diagnosis of epithelial and stromal cytomegalovirus keratitis. Patent for invention No. 2789984. 14.02.2023. Bul. no. 5. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Анастасия Андреевна Тарханова – врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; ✉ anastasiyatarkhanova@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Дмитрий Юрьевич Майчук – доктор медицинских наук, заведующий отделом терапевтической офтальмологии, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; maychuk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1674-4666>

Елена Евгеньевна Зинич – врач-ординатор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; helen-zinych@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-8415-6924>

Мариям Рамазанована Таевере – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела клинико-функциональной диагностики, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; taeveremr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1013-6924>

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 27.12.2023; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Anastasia A. Tarkhanova – ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia; ✉ anastasiyatarkhanova@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Dmitry Yu. Maychuk – MD, Head of the Department of Therapeutic Ophthalmology, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia; maychuk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1674-4666>

Elena E. Zinych – Resident Physician, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russia; helen-zinych@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-8415-6924>

Mariam R. Taevere – Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher at the Department of Clinical and Functional Diagnostics, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia; taeveremr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1013-6924>

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 27.12.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Сравнительная оценка качества фемтолазерного сопровождения хирургии перезрелой катаракты при ее различных типах по данным интраоперационной оптической когерентной томографии

И.Г. Трифаненкова^{1,2} ✉, А.В. Терещенко^{1,2}, А.Р. Булатов¹, М.В. Окунева¹

¹ Микрочirurgия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Калужский филиал, Калуга, Россия

² Калужский государственный университет имени К.Э. Циолковского, Калуга, Россия

Аннотация. В исследование вошли 196 пациентов (250 глаз) с перезрелой катарактой. Пациенты были разделены на 2 группы (по 125 глаз в каждой группе). Всем пациентам интраоперационно с помощью интегрированной в операционный микроскоп интраоперационной оптической когерентной томографии (И-ОКТ), Hi-RNEO (HAAG STREIT, Германия), определяли тип перезрелой катаракты. В первой группе проводили фемтосопровождение хирургии катаракты по разработанному алгоритму с оптимизированными параметрами фемтолазерного воздействия в зависимости от типа перезрелой катаракты по данным И-ОКТ, во второй – фемтосопровождение по стандартной методике. При использовании разработанного алгоритма с оптимизированными параметрами фемтолазерного воздействия по сравнению с фемтосопровождением, выполняемым по стандартной методике, частота получения неполной фемтокапсулотомии при 2-м (2,5 % vs 17,4 % соответственно) и 3-м (4,9 % vs 21,6 % соответственно) типах перезрелой катаракты по данным И-ОКТ, а также частота убегания капсулорексиса при 3-м типе (2,4 % vs 16,2 % соответственно) были статистически достоверно меньше в первой группе пациентов. Разработанный алгоритм с оптимизированными параметрами фемтолазерного воздействия на этапе переднего капсулорексиса с учетом типа перезрелой катаракты по данным И-ОКТ обеспечивает высокое качество данного этапа хирургии и расширяет возможности практического применения фемтолазерного сопровождения хирургии катаракты в осложненных случаях.

Ключевые слова: перезрелая катаракта, фемтолазерный капсулорексис, интраоперационная оптическая когерентная томография

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-72-77>

Comparative evaluation of the quality of femtolasers support for surgery of overmature cataracts for its various types according to intraoperative optical coherence tomography data

I.G. Trifanenkova^{1,2} ✉, A.V. Tereshchenko^{1,2}, A.R. Bulatov¹, M.V. Okuneva¹

¹ Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Kaluga Branch, Kaluga, Russia

² Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovsky, Kaluga, Russia

Abstract. The study included 196 patients (250 eyes) with overmature cataracts. The patients were divided into 2 groups (125 eyes in each group). In all patients, the type of overmature cataract was determined intraoperatively using I-OCT integrated into the operating microscope [Hi-R NEO (HAAG STREIT, Germany)]. In the first group, femto-support for cataract surgery was performed according to a developed algorithm with optimized parameters of femtolasers exposure depending on the type of overmature cataract according to I-OCT data, in the second group, femto-support was performed using a standard method. When using the developed algorithm with optimized parameters of femtolasers exposure in comparison with femtoassistance, performed according to the standard method, the frequency of incomplete femtocapsulotomy at 2 (2.5 % vs 17.4 %, respectively) and 3 (4.9 % vs 21.6 %, respectively) types of overmature cataract according to I-OCT data, as well as the frequency of capsulorhexis escape in type 3 (2.4 % vs 16.2 %, respectively) were statistically significantly lower in the first group of patients. The developed algorithm with optimized parameters of femtolasers exposure at the stage of anterior capsulorhexis, taking into account the type of overripe cataract according to intraoperative OCT data, ensures high quality of this stage of surgery and expands the possibilities of practical application of femtolasers support for cataract surgery in complicated cases.

Keywords: overmature cataract, femtolasers capsulorhexis, intraoperative optical coherence tomography

Хирургическое лечение перезрелой катаракты является сложной задачей для хирурга, сопряжено с высокими рисками интраоперационных ос-

ложнений, которые зачастую происходят на этапе переднего капсулорексиса, таких как синдром «аргентинского флага», радиализация капсулорексиса

с возможным переходом на заднюю капсулу [1]. Это связано с тем, что при перезрелой катаракте лизируются хрусталиковые волокна с тотальным помутнением хрусталика, нередко с явлением набухания, что приводит к отсутствию рефлекса с глазного дна и выходу лизированных масс в переднюю камеру при выполнении капсулорексиса. При этом значительно снижается визуализация и контроль проведения данного этапа операции.

Были предложены различные методы для профилактики вышеуказанных осложнений, в их числе – окрашивание трипановым синим передней капсулы, использование вискоэластических препаратов [2]. В исследовании Ifantides С. (2023) был предложен метод использования автоматизированной прецизионной импульсной капсулотомии (Zepo-капсулорексис) при перезрелых катарактах, однако выборка была малочисленной [3].

С появлением фемтолазерной технологии в офтальмохирургии появилась возможность ее применения в осложненных случаях, в том числе и при перезрелой катаракте. Отмечено, что проведение фемтокапсулотомии при перезрелой катаракте имеет высокую безопасность с формированием переднего капсулорексиса с точными расположением и диаметром [4].

По данным литературы, частота имеющихся осложнений в ходе фемтоассистированного хирургического лечения перезрелых катаракт составляет 0–28 %, что ниже в сравнении с мануальной техникой (3,85–28,3 %) [2, 5, 6]. Однако по данным метаанализа, проведенного Carolin M. и соавт. [7], осложнения при проведении переднего капсулорексиса при фемтоассистированной хирургии перезрелых катаракт составили 0,97 % из 8022 случаев, тогда как при мануальной технике – 0,20 % из 7951 случая.

В результате анализа осложнений, с которыми встречались хирурги на этапе переднего фемтокапсулорексиса перезрелой катаракты, было выявлено, что в основном они связаны с неполным прорезыванием передней капсулы хрусталика и наличием тканевых перепонок. С внедрением в офтальмологическую практику интраоперационной оптической когерентной томографии (И-ОКТ) появилась возможность классифицировать перезрелую катаракту с учетом оценки продольных срезов И-ОКТ.

По данным Jeewan S. и соавт., с помощью И-ОКТ были классифицированы 4 типа перезрелых катаракт, которые возможно дифференцировать по морфологическим признакам [8]. На основе данной классификации нами был разработан метод проведения фемтокапсулорексиса при перезрелых катарактах в зависимости от типа перезрелой катаракты по данным И-ОКТ с оптимизированными параметрами [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность разработанной оптимизированной технологии фемтокапсулорексиса в сравнении со стандартной фемтокапсулотомией при различных типах перезрелой катаракты по данным И-ОКТ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 196 пациентов (250 глаз) с перезрелой катарактой. Пациенты были разделены на 2 группы (по 125 глаз в каждой группе). Всем пациентам интраоперационно с помощью интегрированной в операционный микроскоп И-ОКТ, Hi-R NEO (HAAG STREIT, Германия), определяли тип перезрелой катаракты (рис. 1–4).

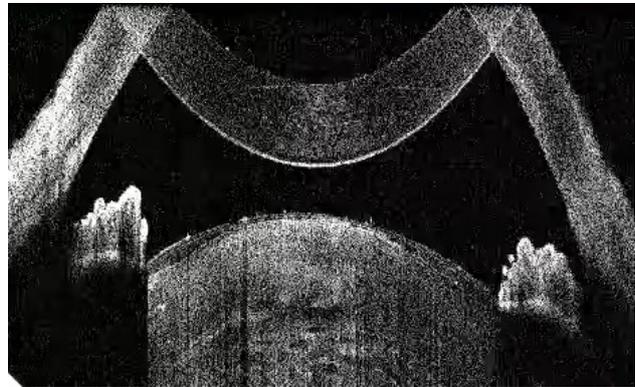


Рис. 1. Тип 1 перезрелой катаракты: равномерно расположенные кортикальные волокна, минимальные внутрихрусталиковые щели, отсутствие оводнения кортикальных масс

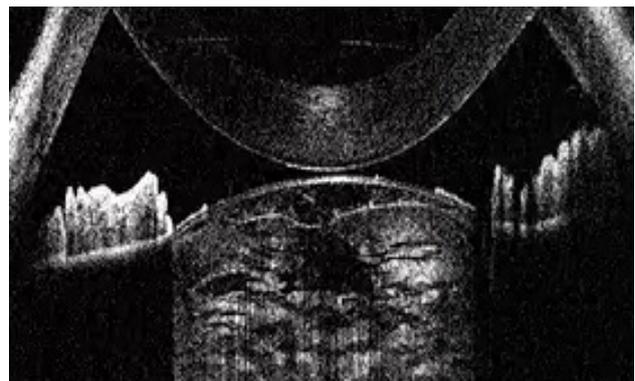


Рис. 2. Тип 2 перезрелой катаракты: непрерывные гиперрефлективные полосы кортикальных волокон, множественные внутрихрусталиковые щели, оводнение хрусталика

В первой группе проводили фемтосопровождение хирургии катаракты по разработанному алгоритму с оптимизированными параметрами фемтолазерного воздействия в зависимости от типа перезрелой катаракты по данным И-ОКТ, во второй – фемтосопровождение по стандартной методике.

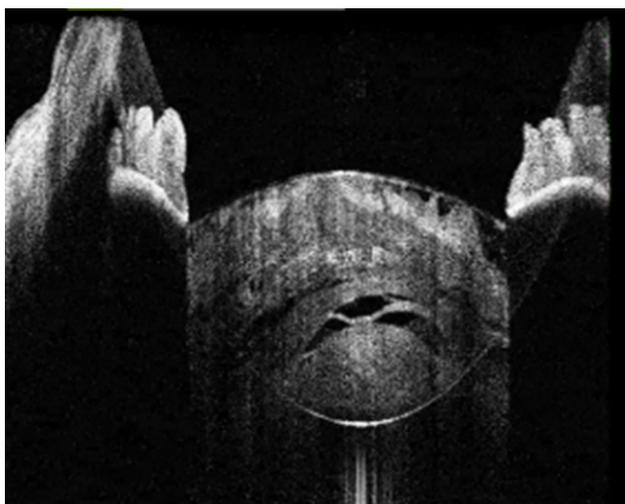


Рис. 3. Тип 3 перезрелой катаракты: выпуклая передняя капсула хрусталика, гиперрефлективные полосы набухших кортикальных волокон, внутривитреальные щели, области однородного вида «матового стекла»

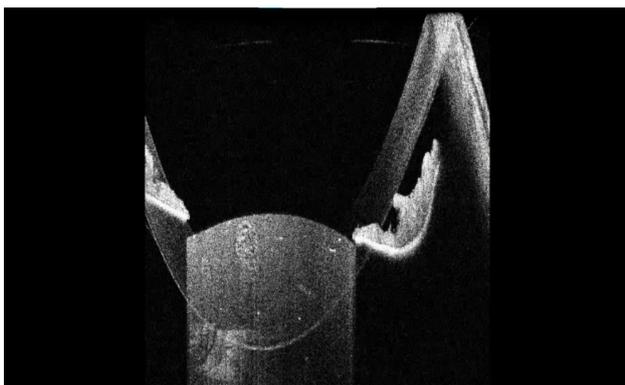


Рис. 4. Тип 4 перезрелой катаракты: гомогенные передние кортикальные слои хрусталика вида «матового стекла»

Распределение в группах пациентов по типам перезрелой катаракты представлено в табл. 1. Параметры

фемтосекундного лазера в первой группе в зависимости от типа перезрелой катаракты по данным И-ОКТ представлены в табл. 2.

Фемтокапсулорексис выполняли на установке FEMTO LDV Z8 (Ziemer, Швейцария), фактоэмульсификацию проводили по методике Phaco chop на аппарате Centurion VisionSystem (ALCON, США).

При определении 1-го типа перезрелой катаракты, по данным И-ОКТ, выполняли фемтолазерный этап с мощностью 55 %, скоростью фемтолазерного импульса 35 мм/с и высотой реза 600 микрон. Оценивали качество фемтокапсулорексиса с помощью И-ОКТ, после чего выполняли роговичные разрезы, окрашивали переднюю капсулу хрусталика трипановым синим, вводили вискоэластик в переднюю камеру и удаляли высеченный диск передней капсулы.

При определении 2, 3, 4-го типов перезрелой катаракты предварительно выполняли роговичные разрезы, окрашивание передней капсулы хрусталика трипановым синим, введение вискоэластика в переднюю камеру. После чего выполняли фемтолазерный этап с мощностью 60 %, скоростью фемтолазерного импульса 35 мм/с и высотой реза 800 микрон. Далее с помощью И-ОКТ оценивали качество фемторексиса, определяли флотирующий край высеченного диска передней капсулы, с которого начинали удаление листка передней капсулы с помощью цангового пинцета Ultrata.

Таблица 1

Распределение пациентов в группах по типам перезрелой катаракты

Тип перезрелой катаракты	1-я группа	2-я группа
1	27	28
2	40	46
3	41	37
4	17	14

Таблица 2

Параметры фемтолазера в зависимости от типа перезрелой катаракты по данным И-ОКТ

Тип катаракты	Скорость движения фемтолазера, мм/с	Мощность, %	Высота реза, мкм	Предварительное введение вискоэластика в ПК
1	35	55	600	–
2	35	60	800	+
3	35	60	800	+
4	35	60	600	+

Во второй группе после проведения И-ОКТ и определения типа перезрелой катаракты производили фемторексис с параметрами, рекомендованными фирмой-производителем фемтолазерной установки:

с мощностью 80 %, скоростью фемтолазерного импульса 50 мм/с и высотой реза 600 микрон, после чего выполняли роговичные разрезы, окрашивали переднюю капсулу хрусталика трипановым синим, вводили

вискоэластик в переднюю камеру и удаляли высеченный диск передней капсулы.

Качество выполненного фемтокапсулорексиса оценивали по следующим критериям: наличие тканевых перемычек, неполная капсулотомия (не прорезанный участок протяженностью более 1 часа), убегание капсулотомии от заданной траектории с завершением непрерывного капсулорексиса, радиализация края капсулорексиса.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты оценки качества фемтокапсулорексиса представлены в табл. 3.

Была проведена статистическая обработка полученных результатов с использованием критерия χ^2 (табл. 4). Проведенный статистический анализ показал, что при использовании разработанного алгоритма с оптимизированными параметрами фемтолазерного воздействия (первая группа) по сравнению с фемтосопровождением, выполняемого по стандартной методике (вторая группа), частота получения неполной фемтокапсулотомии при 2-м (2,5 % vs 17,4 % соответственно) и 3-м (4,9 % vs 21,6 % соответственно) типах перезрелой катаракты по данным И-ОКТ, а также частота убегания капсулорексиса при 3-м типе (2,4 % vs 16,2 % соответственно) были статистически достоверно меньше в первой группе пациентов.

Таблица 3

Результаты оценки качества фемтокапсулорексиса, абс. (%)

Показатели	1-я группа (125 глаз) фемтокапсулорексис по разработанному алгоритму				2-я группа (125 глаз) фемтокапсулорексис по стандартному методу			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Тип катаракты								
Количество пациентов	27	40	41	17	28	46	37	14
Пациенты с наличием перемычек	5 (18,52)	11 (27,5)	17 (41,46)	8 (47,06)	8 (28,57)	16 (34,78)	23 (62,16)	7 (50)
Пациенты с неполной капсулотомией	0 (0)	1 (27,5)	2 (4,88)	5 (29,41)	1 (3,57)	8 (17,39)	8 (21,62)	5 (35,71)
Пациенты с убеганием капсулорексиса	0 (0)	2 (5)	1 (2,44)	2 (11,76)	0 (0)	4 (8,70)	6 (16,22)	4 (28,57)
Пациенты с радиализацией переднего капсулорексиса	0 (0)	0 (0)	1 (2,44)	0 (0)	0 (0)	1 (2,17)	2 (5,41)	1 (7,14)

Таблица 4

Сравнение по осложнениям 1-й и 2-й групп с помощью критерия χ^2

Сравнения по осложнениям 1-й и 2-й групп	χ^{2*}
Наличие перемычек. Тип 1. Группа 1 и 2	0,769618
Наличие перемычек. Тип 2. Группа 1 и 2	0,526835
Наличие перемычек. Тип 3. Группа 1 и 2	3,33522
Наличие перемычек. Тип 4. Группа 1 и 2	0,026593
Неполная капсулотомия. Тип 1. Группа 1 и 2	0,982143
Неполная капсулотомия. Тип 2. Группа 1 и 2	5,06347
Неполная капсулотомия. Тип 3. Группа 1 и 2	4,87829
Неполная капсулотомия. Тип 4. Группа 1 и 2	0,139556
Убегание капсулорексиса. Тип 1. Группа 1 и 2	–
Убегание капсулорексиса. Тип 2. Группа 1 и 2	0,450254
Убегание капсулорексиса. Тип 3. Группа 1 и 2	4,51903
Убегание капсулорексиса. Тип 4. Группа 1 и 2	1,38936
Радиализация переднего капсулорексиса. Тип 1. Группы 1 и 2	–
Радиализация переднего капсулорексиса. Тип 2. Группы 1 и 2	0,879795
Радиализация переднего капсулорексиса. Тип 3. Группы 1 и 2	0,462755
Радиализация переднего капсулорексиса. Тип 4. Группы 1 и 2	1,25476

* $\chi^2 = 3,84$ – критическое значение для 5%-го уровня значимости. Если $\chi^2 > 3,84$ то имеется статистически достоверное различие между изучаемыми факторами.

Интраоперационные осложнения в ходе хирургии перезрелой катаракты на этапе проведения капсулорексиса в основном связаны с высокими рисками неконтролируемого разрыва передней капсулы и ее радиализации, с вероятностью перехода на заднюю капсулу.

Сложности выполнения капсулорексиса обусловлены отсутствием рефлекса с глазного дна и повышенным внутрихрусталиковым давлением вследствие оводнения хрусталиковых масс, ведущего к натяжению капсулы хрусталика.

По данным литературы, частота осложнений в ходе мануальной техники выполнения капсулорексиса при перезрелых катарактах составляет 3,85–28,3 % [2, 5, 6]. В этих исследованиях зачастую фиксировали только такие осложнения, как радиализация капсулорексиса и синдром «аргентинского флага».

Установлено, что фемтоассистированная хирургия перезрелых катаракт является более безопасной по сравнению с мануальной техникой [4]. Выполнение фемтокапсулорексиса при перезрелых катарактах имеет ряд преимуществ над мануальным капсулорексисом, а именно: точно заданный диаметр, правильное расположение, снижение риска радиализации. Частота имеющихся осложнений в ходе фемтолазерассистированного хирургического лечения перезрелых катаракт, по данным литературы, составляет 0–28 % [2, 6]. При этом большее количество осложнений наблюдалось при явлениях набухания хрусталика и при Морганиевой катаракте.

С учетом этого в нашем исследовании при явлениях набухания и при Морганиевой катаракте мы проводили стабилизацию передней капсулы хрусталика, учитывая, что одним из важных факторов для достижения успешного фемтокапсулорексиса является выравнивание градиента давления внутри хрусталика и давления в передней камере. Переднюю камеру заполняли вискоэластиком, что снижало натяжение передней капсулы хрусталика. Это необходимо для профилактики выхода лизированных масс в переднюю камеру и изменения пространственного положения передней капсулы хрусталика.

При этом для минимизации времени целенаправленного повышенного внутриглазного давления и вероятного смещения листков передней капсулы с вышедшими лизированными кортикальными волокнами в результате перемещения пациента мы использовали мобильную фемтолазерную установку Femto LDV Z8. Это позволило провести предварительные манипуляции, фемтолазерный этап и основной этап фактоэмульсификации катаракты без перемещения пациента.

Для получения качественного фемтолазерного реза при планировании этапа фемтокапсулорексиса корректировались энергетические параметры. Индивидуальный подход обусловлен необходи-

мостью дозированного энергетического воздействия, так при превышении энергетических параметров образуется избыточное количество парогазовых пузырьков, которые изменяют оптические свойства сред, что ведет к снижению эффективности фемтолазерного воздействия. При низких энергетических параметрах возникают перемигивания или выполняется неполный рез.

В проведенном Latz С. (2021) исследовании было доказано улучшение качества фемтореза при уменьшении дистанцией между импульсами с меньшей энергией каждого импульса [10]. Аналогично были оптимизированы параметры фемтолазера с более плотной упаковкой лазерных импульсов и с уменьшением мощности фемтолазера. Это было достигнуто за счет снижения скорости движения головы фемтолазера Femto LDV Z8 с постоянной частотой (1 МГц) подачи лазерных импульсов, что позволило добиться более качественного фемтокапсулорексиса [9].

Использование И-ОКТ перед проведением фемтолазерного этапа позволяет определить тип перезрелой катаракты и скорректировать параметры фемтолазерного воздействия с учетом структурных изменений хрусталика, его капсулы и кортикальных волокон, влияющих на качество фемтолазерного этапа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали безопасность и высокую эффективность разработанной оптимизированной технологии проведения фемтокапсулорексиса с учетом типа перезрелой катаракты по данным И-ОКТ и более качественное ее выполнение в сравнении со стандартным проведением фемтокапсулорексиса.

При использовании оптимизированного метода проведения фемтокапсулорексиса частота развития неполной капсулотомии при 2-м и 3-м типах и убегаания капсулорексиса при 3-м типе перезрелой катаракты была статистически достоверно меньше по сравнению со стандартным методом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Chee S.P., Chan N.S.W., Yang Y., Ti S.E. Femtosecond laser-assisted cataract surgery for the white cataract. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(4):544–550. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312289.
2. Chen Z., Wu Y., Sun Y. et al. Adjusted femtosecond laser capsulotomy distance in white cataracts to decrease incomplete capsulotomy: a randomized comparative cohort study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2022;260(8):2591–2595. doi: 10.1007/s00417-022-05630-9.
3. Ifantides C., Sretavan D. Automated precision pulse capsulotomy vs manual capsulorhexis in white cataracts: reduction in procedural time and resource utilization. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2023;49(4):392–399. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000001109.

4. Анисимова Н.С., Малюгин Б.Э., Соболев Н.П. Фемтолазерное сопровождение в хирургии набухающей катаракты. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;5:11–13. URL: <https://eyepress.ru/article/femtolaaser-noe-soprovozhdenie-v-khirurgii-nabukhayushchey-katarakty>.

5. Zhu Y., Chen X., Chen P. et al. Lens capsule-related complications of femtosecond laser-assisted capsulotomy versus manual capsulorhexis for white cataracts. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2019;45(3):337–342. doi: 10.1016/j.jcrs.2018.10.037.

6. Larco P., Larco C., Borroni D. et al. Efficacy of femtosecond laser for anterior capsulotomy in complex white cataracts. *Journal Francais d'Ophthalmologie*. 2023;46(5):501–509. doi: 10.1016/j.jfo.2022.10.010.

7. Kolb C.M., Shajari M., Mathys L. et al. Comparison of femtosecond laser-assisted cataract surgery and conventional cataract surgery: a meta-analysis and systematic review. *Journal*

of Cataract & Refractive Surgery. 2020;46(8):1075–1085. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000228.

8. Titiyal J.S., Kaur M., Shaikh F. et al. Real-time intraoperative dynamics of white cataract-intraoperative optical coherence tomography-guided classification and management. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2020;46(4):598–605. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000086.

9. Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Okuneva M.V., Bulatov A.R. Optimization of energy parameters of femtosecond laser anterior capsulotomy in surgery for swelling overmature cataracts. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(4):57–62. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-57-62.

10. Latz C., Asshauer T., Rathjen C., Mirshahi A. Femtosecond-Laser Assisted Surgery of the Eye: Overview and Impact of the Low-Energy Concept. *Micromachines (Basel)*. 2021; 12(2):122. doi: 10.3390/mi12020122.

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

Информация об авторах

Ирина Георгиевна Трифаненкова – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Калужский филиал, Калуга, Россия; nauka@mntk.kaluga.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Александр Владимирович Терещенко – доктор медицинских наук, директор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Калужский филиал, Калуга, Россия; mail@eye-kaluga.com, <http://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Амир Равильевич Булатов – врач-офтальмолог отделения хирургии катаракты, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Калужский филиал, Калуга, Россия

Марина Владимировна Окунева – кандидат медицинских наук, заведующая отделением хирургии катаракты, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Калужский филиал, Калуга, Россия; nauka@eye-kaluga.com, <https://orcid.org/0000-0003-3170-9285>

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 01.02.2024; принята к публикации 15.02.2024.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Irina G. Trifanenkova – MD, Deputy Director for Scientific Work, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Kaluga Branch, Kaluga, Russia; nauka@mntk.kaluga.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Alexander V. Tereshchenko – MD, Director, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Kaluga Branch, Kaluga, Russia; mail@eye-kaluga.com, <http://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Amir R. Bulatov – Ophthalmologist at the Department of Cataract Surgery, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Kaluga Branch, Kaluga, Russia

Marina V. Okuneva – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Cataract Surgery, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Kaluga Branch, Kaluga, Russia; nauka@eye-kaluga.com, <https://orcid.org/0000-0003-3170-9285>

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 01.02.2024; accepted for publication 15.02.2024.

Лечение острого послеоперационного эндофтальмита

Иван Александрович Фролычев ✉, Надежда Александровна Поздеева

Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Чебоксарский филиал, Чебоксары, Россия
Институт усовершенствования врачей, Чувашская Республика, Чебоксары, Россия

Аннотация. В исследование вошли 45 пациентов (45 глаз) с острым послеоперационным эндофтальмитом. Все пациенты пролечены по разработанной технологии с применением краткосрочной тампонады витреальной полости перфтордекалином и интравитреальным введением антибиотиков. До начала лечения выполнен забор материала на бактериологическое исследование. У 49 пациентов (93,3 %) удалось сохранить зрительные функции. Клинически значимое улучшение зрительных функций (зрение выше 0,3) удалось восстановить у 33 пациентов (73,3 %), выше 0,5 – у 5 (11,1 %). Разработанная технология хирургического лечения эндофтальмита показала высокую эффективность.

Ключевые слова: эндофтальмит, витрэктомия, перфтордекалин, забор интраокулярного материала, бактериологическое исследование

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-78-81>

Treatment of acute postoperative endophthalmitis

Ivan A. Frolychev ✉, Nadezhda A. Pozdeeva

Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Cheboksary Branch, Cheboksary, Russia
Institute of Advanced Medical Training, Chuvash Republic, Cheboksary, Russia

Abstract. The study included 45 patients (45 eyes) with acute postoperative endophthalmitis. All patients were treated according to the developed technology using short-term tamponade of vitreal cavity with perfluorodecalin and intravitreal administration of antibiotics. Before the start of treatment, the material was taken for a bacteriological examination. Visual functions were preserved in 49 patients (93.3 %). Clinically significant improvement of visual functions (vision above 0.3) was restored in 33 patients (73.3 %), above 0.5 – in 5 (11.1 %). The developed technology of surgical treatment of endophthalmitis has shown high efficiency.

Keywords: endophthalmitis, vitrectomy, perfluorodecalin, intraocular material sampling, bacteriological examination

Эндофтальмит – тяжелое заболевание, сопровождающееся формированием экссудата в витреальной полости и токсическим повреждением сетчатки. В зависимости от этиологии заболевания выделяют инфекционные и неинфекционные эндофтальмиты [1, 2].

Инфекционный эндофтальмит может быть либо экзогенным, при котором микробы с поверхности глаза или с внешнего источника попадают интраокулярно, либо эндогенным, возникающим в результате гематогенного распространения патогенов во время бактериемии или фунгемии [3].

При экзогенном эндофтальмите контаминация из внешней среды возможна различными инфекционными агентами: бактериями, грибами и вирусами [4].

Посттравматические эндофтальмиты развиваются после проникающих ранений. Их отличительной особенностью является попадание инфекции интраокулярно с ранящим агентом и контаминация несколькими возбудителями воспаления (микст инфекция) [5].

На современном этапе развития медицины при должном отношении к соблюдению асептики и антисептики возможность интраоперационной контаминации снижается до десятых долей процентов. Большая часть инфицирования происходит в раннем послеоперационном периоде в связи с возможной неполной адаптацией операционных разрезов. Поэтому особую важность в профилактике инфекционных осложнений представляет качественная предоперационная обработка операционного поля. Кожа век, носа, брови, щеки обрабатывается 10%-м, конъюнктивальная полость – 5–7,5%-м раствором повидон-йода [6, 7].

Дифференциальная диагностика типа эндофтальмита крайне важна, так как реабилитация пациентов и подходы к лечению могут значительно отличаться. Верификация возбудителя эндофтальмита позволяет подобрать этиологически обоснованный антибактериальный препарат, а также определить прогноз на восстановление [8, 9, 10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ результатов лечения острых послеоперационных эндофтальмитов с верификацией основных возбудителей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 45 пациентов (45 глаз) с острым послеоперационным эндофтальмитом, возникшим после различных оперативных вмешательств. Предшествующие операции были различные: факоэмульсификация катаракты выполнена 30 пациентам (66,7 %), витреоретинальная хирургия – 11 (24,4 %), интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза – 4 (8,9 %). Операции были выполнены в Чебоксарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» и в клиниках соседних регионов Приволжского федерального округа. Острота зрения до возникновения эндофтальмита соответствовала $0,67 \pm 0,38$, у 8 пациентов (17,7 %) были очень высокие функциональные результаты – 0,9–1,0. Сроки возникновения эндофтальмита от предшествующей операции варьировали от 2 суток до 16 дней.

Всем пациентам проводилась проверка остроты зрения с максимальной коррекцией (МКОЗ). При возникновении эндофтальмита предметное зрение сохранялось у 3 пациентов (6,7%) от 0,05 до 0,2, у 7 пациентов (15,6 %) зрение соответствовало от 0,01 до 0,05, у 12 (26,7 %) – снизилось до счета пальцев у лица, у 13 (28,8 %) – до *pr.l.certa*, у 3 (6,7%) – до *pr.l.incerta*.

Для контроля формирования экссудата в витреальной полости проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) на приборе NIDEK US – 4000 (Япония). Во всех случаях выявлено формирование экссудата в витреальной полости. В 30 случаях (66,7 %) экссудат был очаговый, в 5 (11,1 %) – диффузный, в 10 (22,2 %) – смешанный (диффузно-очаговый). Токсическое влияние воспаления на сетчатку глаза определяли по данным электрофизиологического исследования (ЭФИ). Оценивали порог электрической чувствительности, данный показатель соответствовал значениям от 160 до 500 мкА. Также проводили оценку лабильности зрительного нерва, она была снижена ниже 30 Гц.

Интенсивность воспаления и степень нарушения гематоофтальмического барьера определяли по данным лазерной тиндалеметрии с оценкой потока белка в передней камере на приборе FC-2000 (Kowa, Япония). Нормальные значения данного показателя соответствуют до 6 ф/мс. Поток белка у пациентов с эндофтальмитом был 142 (58; 198) ф/мс.

С учетом угрозы потери органа зрения и зрительных функций все пациенты были экстренно прооперированы в день поступления по разработанной технологии с применением краткосрочной тампонады витреальной полости перфтордекалином (5–12 суток) и интравитреальным введением антибактериальных препаратов.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10.0. В связи с неправильным распределением результаты измерений отражены в следующем виде: Me (Q 25 %; Q 75 %), где Me – медиана, Q 25 % и Q 75 % – квантили. Статистический анализ проведен с применением непараметрического критерия Вилкоксона, статистически значимыми считались данные при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 1-е сутки после операции в 10 случаях (22,2 %) в передней камере был гипопион 2–4,5 мм, нити фибрина. Этим пациентам было выполнено промывание передней камеры с повторным интравитреальным введением 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима. Также в переднюю камеру было введено 3000 Ед проурокиназы. В 8 случаях из 10 этого было достаточно для получения положительной динамики в стихании воспаления. В 2 случаях процедуру пришлось повторить на 2-е сутки после операции, что позволило справиться с воспалением.

Срок тампонады витреальной полости перфторорганическим соединением составил 5–12 суток, в среднем – 6 дней.

По мере стихания воспаления восстанавливалась прозрачность оптических сред и была возможность выполнения 2-го этапа операции.

В начале выполнения 2-го этапа операции после установки портов 5 (11,1 %) пациентам была выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Далее всем пациентам было выполнено удаление перфтордекалина, после этого проводили удаление остатков периферично расположенного стекловидного тела.

К 3-м суткам после операции прослеживалась динамика в восстановлении зрительных функций ($p = 0,001$), МКОЗ соответствовала 0,05 (0,02; 0,1). Данные лазерной тиндалеметрии подтверждали уменьшение воспалительной реакции глаза 68 (45; 86) ф/мс ($p = 0,0028$). У 36 пациентов (80 %) прослеживалась динамика повышения ВГД, поэтому к лечению был добавлен комбинированный гипотензивный препарат (ингибитор карбоангидразы и бета-адреноблокатор), на фоне проводимого лечения ВГД скомпенсировано.

Полное стихание воспаления было отмечено на 5–12-е сутки. При сопоставлении признаков воспаления по данным биомикроскопии и данным лазерной тиндалеметрии определены критерии полного стихания воспаления – поток белка в передней камере ниже 40 ф/мс. При данном показателе воспаления всем пациентам проводилось удаление перфтордекалина. У 6 пациентов (13,3 %) данный показатель соответствовал 44–56 ф/мс, поэтому дополнительно выполнена тампонада витреальной полости силиконовым маслом. Рецидивов воспаления при соблюдении такой тактики не было.

Результаты бактериологического исследования были получены на 2–6-е сутки после выполнения 1-го этапа операции. Частота верификации возбудителя в передней камере составила 40 % (18 пациентов), при этом выявлен *S. epidermidis* – у 10 пациентов (22,2 %), *S. aureus* – у 6 (13,3 %), *Enterococcus faecium* – у 2 (4,4 %). В 60 % случаев (27 пациентов) возбудитель не определялся.

Из витреальной полости микроорганизмы были выделены у 36 (80 %) пациентов из 45. В том числе грамположительные бактерии: *S. epidermidis* – у 15 пациентов (41,7 %), *S. aureus* – у 5 (13,9 %), *Enterococcus faecium* – у 5 (13,9 %), *Enterococcus faecalis* – у 4 (11,1 %) и грамотрицательные бактерии: *Moraxellalacunata* – у 2 (5,55 %), *Acinetobacter spp.* – у 3 (8,3 %), *E. coli* – у 2 (5,55 %). Из 20 выявленных стафилококков 13 (65 %) оказались метициллинрезистентными штаммами с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам II поколения. Ванкомицин-резистентных штаммов не было выявлено.

При выписке МКОЗ улучшилась до 0,1 (0,05; 0,3). Самыми низкими зрительными функциями были счет пальцев у лица у 3 пациентов (6,7 %), самыми высокими – 0,8 у 2 пациентов (4,4 %). Показатели потока белка в передней камере подтверждали уменьшение воспалительной реакции глаза до 26,4 (13,6; 31,4) ф/мс ($p = 0,0028$).

На сроке 3–6 мес. после проведенного лечения всем 6 пациентам с силиконовым маслом в витреальной полости выполнено его удаление. Осложнений в послеоперационном периоде не было.

В дальнейшем на сроке наблюдения 6–12 мес. после проведенного лечения зрительные функции были стабильны, существенного отличия от данных на сроке наблюдения 3 мес. не было. МКОЗ соответствовала 0,31 (0,15; 0,35). Самыми низкими зрительными функциями были счет пальцев у лица у 3 пациентов (6,7 %), самыми высокими – 0,9–1,0 у 3 пациентов (6,6 %). Поток белка соответствовал 9,2 (5,8; 13,8) ф/мс.

При постановке предварительного диагноза эндофтальмит пациенту требуется экстренное выполнение витрэктомии с интравитреальным введением антибактериальных препаратов. Данный способ лечения является «золотым стандартом» лечения эндофтальмита [6, 7]. Предложенный нами способ лечения согласуется с общемировыми стандартами [2] и имеет ряд преимуществ. Основным положительным моментом в тампонаде витреальной полости перфтордекалином является создание опосредованного бактерицидного действия за счет уменьшения свободного пространства в витреальной полости. Также не происходит снижения концентрации вводимого интравитреально антибиотика в объеме жидкости витреальной полости, так как ее количество минимально. Вследствие этого

во всех случаях достигается минимальная ингибирующая концентрация антибиотиков в витреальной полости [10]. Следует отметить и перевод экстренной ситуации в плановую хирургию. Способ позволил перевести воспаление из заднего отрезка глаза в передний, без риска токсического повреждения сетчатки.

Особую настороженность вызывает увеличение количества метициллин-резистентных штаммов стафилококков в структуре причин эндофтальмита, имеющих резистентность к фторхинолонам II поколения. Полученные нами данные показывают увеличение бесконтрольного применения антибактериальных капель и формирование резистентных условно-патогенных штаммов глазной поверхности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для выявления этиологической причины эндофтальмита наиболее информативен забор материала из витреальной полости (результативность 80 %), в отличие от забора материала из передней камеры (результативность – 40 %). При наличии нативного хрусталика удовлетворительной прозрачности, позволяющей выполнить витрэктомию, лучше его сохранить и удалить при выполнении 2-го этапа операции на фоне стихающего воспаления. Такая тактика позволяет избежать возможных интраоперационных осложнений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Simakurthy S., Tripathy K. *Endophthalmitis*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644505> (accessed: 21.11.2023).
2. Kuhn F., Grzybowski A. When is vitrectomy for endophthalmitis needed? *Acta Ophthalmologica*. 2023;101(1):8. doi: 10.1111/aos.15245.
3. Relhan N., Forster R.K., Flynn H.W. Endophthalmitis: Then and Now. *American Journal of Ophthalmology*. 2018; 187:XX–XXVII. doi: 10.1016/j.ajo.2017.11.021.
4. Mahabadi N., Gurnani B., Czyz C.N. Bacterial Endophthalmitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545184> (accessed: 21.11.2023).
5. Van Swol J.M., Myers W.K., Beall J.A. et al. Post-traumatic endophthalmitis rophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2022;12(1):39. doi: 10.1186/s12348-022-00317-y
6. Barry P., Cordovés L., Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions. Paper Presented at the European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Dublin, Ireland: 2013. URL: https://www.es CRS.org/media/uljgvpn1/english_2018_updated.pdf.
7. Samudio M., Abente S., Fariña N. et al. Analysis of antibiotic resistance and genetic profile of conjunctival bacteria flora before and after cataract surgery. *International Ophthalmology*. 2023;43(2):519–530. doi: 10.1007/s10792-022-02450-y.

8. Tan C.L., Sheorey H., Allen P.J., Dawkins R.C.H. Endophthalmitis: microbiology and organism identification using current and emerging techniques. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2023;31(2):393–401. doi: 10.1080/09273948.2022.2027468.

9. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the

treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Archives of ophthalmology*. 1995;113:1479–1496.

10. Frolychev I.A., Pozdeyeva N.A., Nikolaev I.A., Kolbovskaya L.V. Ways of treatment of staphylococcus postoperative endophthalmitis (experimental investigation). *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2018;1:66–71. (In Russ.) doi: 10.25276/0235-4160-2018-1-66-71.

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

Информация об авторах

И.А. Фролычев – врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Оренбургский филиал, Оренбург, Россия; ✉ info@mntkcheb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2876-1755>

Н.А. Поздеева – доктор медицинских наук, профессор, директор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Чебоксарский филиал, Чебоксары, Россия; prozdeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 22.01.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

I.A. Frolychev – ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Orenburg branch, Orenburg, Russia; ✉ info@mntkcheb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2876-1755>

N.A. Pozdeeva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Cheboksary Branch, Cheboksary, Russia; npozdeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 22.01.2024; accepted for publication 15.02.2024.

Химические свойства силиконового масла после тампонады витреальной полости (пилотное исследование)

А.Д. Чупров^{1,2} ✉, А.С. Фирсов¹, А.Н. Казеннов¹, Т.В. Казакова^{1,2}, О.В. Маршинская^{1,2}

¹ Микрочirurgия глаза имени академика С.Н. Федорова, Оренбургский филиал, Оренбург, Россия

² Оренбургский государственный университет, Оренбург, Россия

Аннотация. Проанализировано 22 образца силиконового масла после тампонады витреальной полости на содержание жирных кислот с помощью газовой хроматографии. В образцах силиконового масла было выявлено наличие насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. При эмульгировании силикона соотношение жирных кислот изменялось: содержание стеариновой жирной кислоты в образцах проэмульгированного масла было больше, чем в образцах без эмульгации на 16,7 % ($p = 0,03$); отмечалась тенденция к повышению содержания линоленовой кислоты на фоне тенденции к снижению миристиновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой, олеиновой и докозодиеновой кислот. Интравитреальное силиконовое масло не является полностью биологически инертным и способно поглощать липофильные вещества.

Ключевые слова: отслойка сетчатки, силиконовое масло, эмульгация, жирные кислоты, газовая хроматография

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-82-86>

Chemical properties of silicone oil after vitreal tamponade (pilot study)

A.D. Chuprov^{1,2} ✉, A.S. Firsov¹, A.N. Kazennov¹, T.V. Kazakova^{1,2}, O.V. Marshinskaia^{1,2}

¹ Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Orenburg Branch, Orenburg, Russia

² Orenburg State University, Orenburg, Russia

Abstract. Twenty-two samples of silicone oil after vitreal tamponade were analyzed for fatty acid content using gas chromatography. The silicone oil samples showed the presence of saturated and unsaturated fatty acids. During emulsification of silicone the ratio of fatty acids changed: the content of stearic fatty acid in the samples of emulsified oil was higher than in the samples without emulsification by 16.7 % ($p = 0.03$); there was a tendency to increase the content of linolenic acid against the tendency to decrease myristic, palmitic, palmitoleic, oleic and docosadiene acids. Intravitreal silicone oil is not completely biologically inert and is able to absorb lipophilic substances.

Keywords: retinal detachment, silicone oil, emulsification, fatty acids, gas chromatography

Микроинвазивное эндовитреальное вмешательство с последующей тампонадой витреальной полости силиконовым маслом является «золотым стандартом» в хирургии при лечении отслойки сетчатки [1]. Одним из существенных недостатков использования кремнийорганических полимеров является их эмульгация, которая, по данным ряда авторов, может приводить к развитию различных осложнений, включая катаракту, вторичную гипертензию, кератопатию и гипотонию [2, 3]. Для предупреждения данных осложнений хирургами были разработаны рекомендации, включая более ранние сроки удаления силикона из витреальной полости, а также использование силиконовых масел высокой вязкости [4]. Однако у многих пациентов по техническим и медицинским причинам раннее удаление силиконового масла не всегда возможно и, помимо этого, в клинической практике отсутствуют убедитель-

ные доказательства, свидетельствующие о снижении скорости эмульгирования при использовании тяжелых силиконов. В связи с этим одной из главных проблем остается вопрос о способах предупреждения эмульгации силикона. Для достижения данной цели необходимо выяснить причины, вызывающие эмульгирование силиконового масла.

Учеными было показано, что эмульгирование силиконового масла имеет многофакторную этиологию [3]. В частности, предполагается, что одной из причин образования эмульсий является диффузия в силикон липофильных молекул, которые способны снижать межфазное натяжение, что тем самым приводит к эмульгации. Однако представленные на данную тему научные публикации довольно дискуссионны, что отчетливо указывает на необходимость дальнейшего и всестороннего изучения этого актуального вопроса.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить содержание жирных кислот в силиконовом масле, извлеченном у пациентов после тампонады витреальной полости.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в Оренбургском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в течение 2023 года. Для достижения поставленной цели в исследование было включено 22 пациента (22 глаза) с силиконовой тампонадой, применяемой при лечении отслойки сетчатки. При проведении гониоскопии в 55 % случаев в нижнем сегменте визуализировались капельки эмульгированного силикона. В связи с этим пациенты были разделены на две группы: I группа ($n = 10$) включала пациентов без видимых признаков эмульгации силикона, средний возраст мужчин составлял ($53,4 \pm 4,5$) года; II группа ($n = 12$) включала пациентов с видимыми признаками эмульгации силикона, средний возраст мужчин составлял ($55,1 \pm 5,7$) года. Срок тампонады в изучаемых группах составлял 3 месяца. Использовалось высокоочищенное силиконовое масло одного производителя с одинаковыми физико-химическими свойствами (вязкость масла составляла 5700 сСт, удельный вес при 22 °С – 1,02 г/см³).

Показаниями для удаления силиконового масла служили: полная адаптация сетчатки в течение всего срока силиконовой тампонады, полное блокирование старых ретинальных разрывов и отсутствие новых, отсутствие тракций на сетчатку, отсутствие вновь образованной пролиферативной ткани. Удаление силиконового масла из витреальной полости проводилось с применением инструментов 25G по бесшовной технологии.

Таким образом, было отобрано 20 образцов, содержащих примерно по 6 мл силиконового масла на пробу. В качестве контроля использовали 10 новых стерильных образцов силиконового масла. Изучаемые

образцы хранили в герметичных флаконах до проведения анализа при комнатной температуре.

Определение содержания жирных кислот в исследуемых пробах проводилось методом газовой хроматографии при использовании газового хроматографа «Хроматэк-Кристалл 5000.2» (Россия).

Обработку полученных в ходе исследования данных проводили при помощи методов вариационной статистики с использованием статистического пакета StatSoft Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Хранение полученных результатов исследования и первичная обработка материала проводились в оригинальной базе данных Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., США). Для определения равноценности групп исследования использовался критерий Краскела – Уоллиса. Проверка соответствия полученных данных нормальному закону распределения определялась при помощи критерия согласия Колмогорова. Гипотеза о принадлежности данных нормальному распределению была отклонена в 95 %, что обосновало применение непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми различиями считали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного хроматографического анализа было установлено, что силиконовое масло, используемое для длительной тампонады, действительно характеризовалось высокой степенью очистки – в образцах силикона контрольной группы на хроматограммах не было обнаружено пиков, указывающих на наличие высокомолекулярных жирных кислот.

Напротив, в образцах силиконового масла I группы пациентов было выявлено наличие ряда насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, включая миристиновую, пальмитиновую, стеариновую, пальмитолеиновую, олеиновую, линолевую, линоленовую и докозодиеновую, несмотря на отсутствие признаков эмульгации (таблица).

Относительное содержание жирных кислот в силиконовом масле, извлеченном у пациентов после завершения тампонады при лечении отслойки сетчатки, %

Показатели	I группа	II группа
Миристиновая кислота, C14:0	1,2 (1,1–1,7)	0,4 (0,3–0,5)
Пальмитиновая кислота, C16:0	27,2 (25,5–32,1)	19,75 (16,4–23,1)
Стеариновая кислота, C18:0	15,3 (13,0–15,4)	32,05 (31,8–32,3)*
Пальмитолеиновая кислота, C16:1	3,3 (1,5–4,9)	0,9 (0,5–1,3)
Олеиновая кислота, 18:1	17,9 (17,0–18,3)	7,1 (5,3–8,9)
Линолевая кислота, C18:2	31,5 (24,2–32,3)	30,25 (29,5–31,0)
Линоленовая кислота, C18:3	3,8 (3,0–10,8)	8,7 (6,5–10,9)
Докозодиеновая кислота, C22:2	0,8 (0,7–1,2)	0,35 (0,2–0,5)

* Достоверная разница между II и I группой пациентов ($p \leq 0,05$); данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q₂₅–Q₇₅).

В образцах силиконового масла II группы пациентов также отмечалось наличие насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Интересно отметить, что при эмульгировании силикона соотношение жирных кислот изменялось (см. рис.).

Выявлено, что содержание стеариновой жирной кислоты в образцах проэмульгированного масла было статистически значимо выше, чем в образцах без эмульгации на 16,7 % ($p = 0,03$). Также отмечалась тенденция к повышению содержания линоленовой кислоты на фоне тенденции к снижению миристиновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой, олеиновой и докозодиеновой кислот.



а



б

Рис. Процентное распределение жирных кислот в силиконовом масле, извлеченном у пациентов после завершения тампонады при лечении отслойки сетчатки:

а – I группа (без видимых признаков эмульгации);

б – II группа (с видимыми признаками эмульгации)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что интравитреальное силиконовое масло не является полностью биологически инертным и способно поглощать липофильные вещества, включая жирные кислоты, которые являются метаболитами окружающих тканей.

Таким образом, можно предположить, что эмульгирование силиконового масла у пациентов II группы было связано с растворением в силиконе липофильных молекул, в частности стеариновой жирной кислоты, которая, как известно, является эмульгатором.

Следует отметить, что данные о биохимической стабильности силиконового масла после длительной тампонады довольно противоречивы. В одном из исследований австрийских ученых было показано, что используемый силикон после удаления был химически стабилен и не подвергся химическим модификациям [6]. Напротив, в работах других авторов отмечались изменения в содержании низкомолекулярных компонентов в образцах эксплантированного силиконового масла, наблюдалось увеличение концентрации липофильных молекул, таких как холестерин, жирных кислот, а также ретинола и альфа-токоферола [5, 7, 8, 9, 10].

Таким образом, с учетом анализа исследований отечественных и зарубежных ученых, в настоящее время недостаточно данных о том, как метаболиты, образуемые в тканях глаза, могут влиять на процессы эмульгирования имплантированного силикона. С точки зрения хирургической практики, знания хирургов о физико-химических свойствах силиконового масла помогут оптимизировать технологию витреоретинальных вмешательств. Следует отметить, что для дальнейшей оценки изменений биохимического состава силиконового масла и их роли в процессах эмульгации необходимы дополнительные исследования с более крупной выборкой пациентов и используемых методов исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Интравитреальное силиконовое масло не является полностью биологически инертным и способно поглощать липофильные вещества, включая жирные кислоты, которые являются метаболитами окружающих тканей.

2. Выявлено, что содержание стеариновой жирной кислоты в образцах проэмульгированного масла статистически значимо выше, чем в образцах без эмульгации на 16,7 % ($p = 0,03$); отмечается тенденция к повышению содержания линоленовой кислоты на фоне снижения миристиновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой, олеиновой и докозодиеновой кислот.

3. Предполагается, что эмульгирование силиконового масла у пациентов II группы связано с растворением в силиконе липофильных молекул, в частности стеариновой жирной кислоты.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Кузнецов А.Р. Биометрия и силиконовая тампонада витреальной полости глаза. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2021;18(4):769–777.
- Romano M.R., Ferrara M., Nepita I. et al. Biocompatibility of intraocular liquid tamponade agents: an update. *Eye (Lond)*. 2021;35(10):2699–2713.
- Nepita I., Repetto R., Pralits J.O. et al. The role of endogenous proteins on the emulsification of silicone oils used in vitreoretinal surgery. *BioMed Research International*. 2020:2915010.

4. Саидова Р.Д. К вопросу о вызванной эмульгацией силикона вторичной глаукоме. Известия Дагестанского государственного педагогического университета. *Естественные и точные науки*. 2013:1–5.

5. Фирсов А.С., Казакова Т.В., Маршинская О.В., Казеннов А.Н. Факторы, влияющие на эмульгирование силиконового масла в витреальной полости. Обзор литературы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2023;5(5):71–74. doi: 10.25276/2312-4911-2023-5-71-74.

6. Brunner S., Izay B., Weidinger B., Maichel B., Binder S. Chemical impurities and contaminants in different silicone oils in human eyes before and after prolonged use. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011; 249(1):29–36.

7. Lakits A., Nennadal T., Scholda C. et al. Chemical stability of silicone oil in the human eye after prolonged clinical use. *Ophthalmology*. 1999;106(6):1091–10100.

8. Pastor J.C., Del Nozal M.J., Marinero P., Diez O. Cholesterol, alpha-tocopherol, and retinoid concentrations in silicone oil used as vitreous substitute. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2006;81:13–19.

9. Pastor J.C., Fernandez M.I., del Nozal M.J., Jonas J.B. Lipophilic substances in intraocular silicone oil. *American Journal of Ophthalmology*. 2007;143:707–709.

10. Refojo M.F., Leong F.L., Chung H. et al. Extraction of retinol and cholesterol by intraocular silicone oils. *Ophthalmology*. 1988;95:614–618.

REFERENCES

1. Kulikov A.N., Danilenko E.V., Kuznetsov A.R. Biometry in Silicone Oil Filled Eyes. A Review. *Oftalmologiya = Ophthalmology*. 2021;18(4):769–777. (In Russ.).

2. Romano M.R., Ferrara M., Nepita I. et al. Biocompatibility of intraocular liquid tamponade agents: an update. *Eye (Lond)*. 2021;35(10):2699–2713.

3. Nepita I., Repetto R., Pralits J.O. et al. The role of endogenous proteins on the emulsification of silicone oils used in vitreoretinal surgery. *BioMed Research International*. 2020:2915010.

4. Saidova R.D. On the issue of secondary glaucoma caused by silicone emulsification. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Estestvennye i tochnye nauki = Natural and Exact Sciences*. 2013:1–5. (In Russ.).

5. Firsov A.S., Kazakova T.V., Marshinskaya O.V., Kazennov A.N. Factors affecting the emulsification of silicone oil in the vitreal cavity. A Review. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii = Modern technologies in ophthalmology*. 2023;5(5):71–74. (In Russ.) doi: 10.25276/2312-4911-2023-5-71-74.

6. Brunner S., Izay B., Weidinger B., Maichel B., Binder S. Chemical impurities and contaminants in different silicone oils in human eyes before and after prolonged use. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011;249(1):29–36.

7. Lakits A., Nennadal T., Scholda C. et al. Chemical stability of silicone oil in the human eye after prolonged clinical use. *Ophthalmology*. 1999;106(6):1091–10100.

8. Pastor J.C., Del Nozal M.J., Marinero P., Diez O. Cholesterol, alpha-tocopherol, and retinoid concentrations in silicone oil used as vitreous substitute. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2006;81:13–19.

9. Pastor J.C., Fernandez M.I., del Nozal M.J., Jonas J.B. Lipophilic substances in intraocular silicone oil. *American Journal of Ophthalmology*. 2007;143:707–709.

10. Refojo M.F., Leong F.L., Chung H. et al. Extraction of retinol and cholesterol by intraocular silicone oils. *Ophthalmology*. 1988;95:614–618.

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

Информация об авторах

Александр Дмитриевич Чупров – доктор медицинских наук, профессор, директор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Оренбургский филиал; заведующий кафедрой медико-биологической техники, Оренбургский государственный университет, Оренбург, Россия; office@mail.ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

Александр Сергеевич Фирсов – врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Оренбургский филиал, Оренбург, Россия; nauka@mail.ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5523-7927>

Алексей Николаевич Казеннов – кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Оренбургский филиал, Оренбург, Россия; nauka@mail.ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1252-1626>

Татьяна Витальевна Казакова – старший научный сотрудник, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Оренбургский филиал; Оренбургский государственный университет, Оренбург, Россия; vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Ольга Владимировна Маршинская – старший научный сотрудник, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Оренбургский филиал; Оренбургский государственный университет, Оренбург, Россия; m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 07.02.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Alexander D. Chuprov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Orenburg Branch; Head of the Department of Biomedical Engineering, Orenburg State University, Orenburg, Russia; office@mail.ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

Alexander S. Firsov – ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Orenburg branch, Orenburg, Russia; nauka@mail.ofmmtk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5523-7927>

Alexey N. Kazennov – Candidate of Medical Sciences, Head of the Operating Unit, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Orenburg Branch, Orenburg, Russia; nauka@mail.ofmmtk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1252-1626>

Tatyana V. Kazakova – Senior Researcher, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Orenburg Branch; Orenburg State University, Orenburg, Russia; vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Olga V. Marshinskaya – Senior Researcher, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Orenburg Branch; Orenburg State University, Orenburg, Russia; m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 07.02.2024; accepted for publication 15.02.2024.

Взаимосвязь параметров осанки и особенности реакций автономной нервной системы у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава

А.С. Зангиева¹, Н.Д. Сорокина¹✉, С.С. Перцов^{1,2}, Ю.А. Гюева¹, Г.В. Селицкий¹, А.Л. Савин¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия

Аннотация. В исследовании выявлены корреляции изменения системной регуляции физиологических функций при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, в сочетании с нарушением пострурального контроля. Оценки показателей variability сердечного ритма, параметры осанки и показатели вызванных кожных симпатических потенциалов показали статистически значимое отличие функционального состояния при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и нарушении пострурального контроля по сравнению с нормальной окклюзией. После сплент-терапии обнаружено снижение преобладания симпатического отдела автономной нервной системы в регуляции сердечного ритма, что свидетельствует о росте адаптивности сердечно-сосудистой системы. Получены новые клинико-физиологические данные, направленные на расширение комплексной междисциплинарной диагностики в стоматологии и физиологии.

Ключевые слова: оценка variability сердечного ритма, нарушение осанки, компьютерно-оптическая топография, нормальная и физиологическая окклюзия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-87-92>

Interrelation of posture parameters and features of reactions of the autonomic nervous system in patients with temporomandibular joint dysfunction

A.S. Zangieva¹, N.D. Sorokina¹✉, S.S. Pertsov^{1,2}, Yu.A. Gieva¹, G.V. Selitsky¹, A.L. Savin¹

¹ Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

² P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

Abstract. The study revealed correlations of changes in the systemic regulation of physiological functions in the dysfunction of the temporomandibular joint, in combination with a violation of postural control. Estimates of heart rate variability, posture parameters and indicators of induced cutaneous sympathetic potentials showed a statistically significant difference in the functional state of TMJ dysfunction and postural control disorders compared with normal occlusion. After splint therapy, a decrease in the predominance of the sympathetic part of the autonomic nervous system in the regulation of heart rhythm was found, which indicates an increase in the adaptability of the cardiovascular system. New clinical and physiological data have been obtained aimed at expanding the complex interdisciplinary diagnostics in dentistry and physiology.

Keywords: assessment of heart rate variability, posture disorders, computer-optical topography, normal and physiological occlusion

ВВЕДЕНИЕ

Аномалии окклюзии, сочетающихся с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, а также с нарушениями опорно-двигательного аппарата продолжают вызывать интерес исследователей [1]. Причиной довольно сильного влияния зубочелюстной системы на поструральный баланс являются сенсорные афферентные импульсы от проприоцепторов зубочелюстной системы, которые суммируются с сенсорными потоками от вестибулярного и глазодвигательного анализаторов [2].

Проприоцептивная импульсация от мышц, связок, фасций челюстно-лицевой области, периодонта по афферентным волокнам тройничного нерва поступает в ретикулярную формацию ствола мозга. Ретикулярная формация, в свою очередь, активизирует кору мозга, оказывает влияние на произвольную и рефлекторную мышечную активность [3]. Следовательно, патологическая афферентная импульсация от зубочелюстной системы может не только изменять мышечную активность организма в целом, но и вызывать поструральные нарушения.

В работах S. Minagi и соавт. [4] височно-нижнечелюстной сустав упоминается, как один из «постуральных датчиков». По мнению этих авторов, «височно-нижнечелюстной сустав является центром равновесия всего организма человека», и смещение нижней челюсти приводит к нарушению равновесия головы и всего опорно-двигательного аппарата, что может усиливаться хроническим стрессом и бруксизмом.

Кроме нарушений окклюзии, при нарушении осанки часто выявляют различные психосоматические заболевания у детей и взрослых. Так, показано, что у детей со сколиозом часто присутствуют вегетососудистые нарушения в виде акроцианоза, гипергидроза и других симптомов [5], которые сопровождаются ростом симпатической активности со стороны автономной нервной системы. С другой стороны, хронические болевые состояния, включая дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС, ДВНЧС), связаны с опосредованными барорецепторами нарушениями болевого восприятия. Функциональные нарушения барорецепторов приводят к повышению симпатической активности автономной нервной системы [6].

Таким образом, при рассмотрении единства функционального и анатомического взаимодействия зубочелюстной системы с центральной и автономной нервной системой в рамках системного методологического подхода представляется [7] необходимым исследовать их закономерности и механизмы взаимодействия.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительная оценка взаимовлияния параметров автономной нервной системы, показателей постуральных нарушений, показателей тревожности в группах пациентов – с дистальной окклюзией, с дистальной окклюзией и ДВНЧС и нормальной окклюзией.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 83 лиц в возрасте от 18 до 21 года – студентов разных вузов и пациентов кафедры ортодонтии стоматологического факультета МГМСУ. У 67 из них выявлены различные виды аномалий окклюзии зубных рядов, у 16 человек, ранее не получавших ортодонтического лечения, выявлена нормальная окклюзия. В основное исследование были включены 67 человек с дистальной окклюзией – 34 женского пола и 33 – мужского. Группу сравнения составили лица без аномалий окклюзии.

У пациентов с дисфункцией ВНЧС (31 пациент) была проведена депрограммация мышц с помощью пластинок по типу «Койса». Затем проводилась сплент-терапия с помощью корректирующей шины для нормализации положения нижней челюсти за счет снижения гипертонуса мышц лица в течение 1 месяца. Через 10 месяцев лечения пациентов с дистальной окклюзией (36 пациентов) и пациентов с ДВНЧС (с по-

мощью брекет-системы и курса лечебной гимнастики, которую пациенты выполняли самостоятельно) все данные регистрировали повторно.

Для получения объективных данных в исследовании применяли методы диагностики: клинический (опрос, осмотр лица, полости рта, клинические функциональные пробы), антропометрический (измерение моделей челюстей), функциональный – выявление признаков дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, определение индекса дисфункции, лучевая диагностика – телерентгенография (ТРГ) с расчетом индексов, томография ВНЧС. Преобладание тонуса симпатической или парасимпатической системы определяли по интегральному показателю, включающему вегетативный индекс Кердо, показатели в пробе Данини – Ашнера и Ортнера, данные опросника А.М. Вейна для определения вегетативной дисфункции. Все данные обобщали в интегральный индекс вегетативных нарушений. Уровень личностной и ситуативной тревожности испытуемых оценивали с использованием теста Спилбергера.

Для изучения состояния осанки и деформаций позвоночника всем пациентам проводили компьютерно-оптическую топографию с помощью «Топографа компьютерного оптического бесконтактного определения деформации позвоночника – ТОДП». Исследование пациентов проводилось в 4 стандартных позах – естественной, активной, с плечами вперед и вентральной естественной.

Анализ variability сердечного ритма (ВСР) позволяет оценить состояние механизмов регуляции физиологических функций в организме человека, в частности, общую активность регуляторных механизмов, нейрогуморальную регуляцию сердца, соотношение между тонусом симпатического и парасимпатического отдела автономной нервной системы. Для оценки параметров автономной нервной системы использовали систему «Варикард» (Россия). Запись проводили в фоне и после ортодонтического лечения. При оценке данных ЭКГ использовали стандартные показатели методики.

Регистрация и анализ вызванного кожного симпатического потенциала (ВКСП) является высокоинформативным методом в диагностике дисфункции автономной нервной системы – не только периферического, но и центрального звена [8]. Показатели ВКСП анализировали с помощью программ «Нейро-МВП» (Нейрософт, Россия). Оценивали следующие амплитудно-временные характеристики ВКСП: ЛП, амплитуда первой фазы ответа (тонус парасимпатической составляющей) – величина A1 (BA1), амплитуда второй фазы ответа (тонус симпатической составляющей) – величина A2 (BA2) [8].

При распределении, отличном от нормально-го, для оценки статистической значимости различий

использовали непараметрический критерий для двух независимых выборок Манна – Уитни и Вилкоксона, корреляционные коэффициенты определяли с помощью критерия Стьюдента (использовали программу Statistica 12.0). Все пациенты и практически здоровые подписывали информированное согласие об участии в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено исследование осанки у лиц разных групп с помощью компьютерно-оптической топографии. В группе пациентов с дистальной окклюзией без дисфункции и дисфункцией ВНЧС были обнаружены следующие виды нарушений осанки по сравнению с нормальной окклюзией (в скобках указан процент от общего числа в группе пациентов):

При дистальной окклюзии (без дисфункции ВНЧС):

- **во фронтальной плоскости** – сколиоз 1-й степени (73,2 %), деформации позвоночника средней и высокой тяжести (16,4 %), субнорма (7,8 %), нарушения осанки (9,5 %);

- **в сагиттальной плоскости** – сколиоз 1-й степени (19,8 %), нарушения осанки (51,0 %), субнорма (48,9 %), норма (11,7 %);

- **в горизонтальной плоскости** – нарушения осанки, включая ротированную осанку (20,5 %), субнорма (24 %), норма (8,4 %).

При дистальной окклюзии и ДВНЧС:

- **во фронтальной плоскости:** сколиоз 1-й степени (78,9 %), деформации позвоночника средней и высокой тяжести (18,7 %), субнорма (5,4 %), нарушения осанки (10,6 %);

- **в сагиттальной плоскости:** сколиоз 1-й степени (22,4 %), нарушения осанки (62,4 %), субнорма (51,7 %), норма (10,2 %);

- **в горизонтальной плоскости:** нарушения осанки, включая ротированную осанку (20,5 %), субнорма (22,9 %), норма (6,5 %).

Нормальная окклюзия:

- **во фронтальной плоскости:** сколиотическая осанка (18,3 %), субнорма (35,7 %), норма (43,9 %); другие нарушения (6,5 %);

- **в сагиттальной плоскости:** субнорма, в том числе, уплощение изгибов (19,8 %) и усиление изгибов (21,5 %), нарушения осанки, в том числе, сутулая спина, плоская спина, кругло-вогнутая спина, круглая спина (42,7 %), другие нарушения (8,2 %), норма (7,8 %);

- **в горизонтальной плоскости:** – ротированная осанка (11,2 %), субнорма (36,3 %), норма (57,2 %).

Как следует из представленных выше данных, пациенты с дистальной окклюзией (с дисфункцией или без дисфункции ВНЧС), в основном, имели сколиотический тип осанки 1-й степени во фронтальной плоскости, а также разные нарушения в других

плоскостях. С другой стороны, большинство респондентов с нормальной (в том числе) физиологической окклюзией характеризовались нормальной осанкой. Показатели нарушений осанки, обнаруженных с использованием компьютерно-оптической топографии, коррелировали со степенью повышения активности симпатической нервной системы (согласно результатам оценки ВСР). Например, именно у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов и ДВНЧС индекс напряжения (SI) положительно коррелировал с интегральным показателем нарушения осанки ($r = 0,74$). Это подтверждает наличие связи между нарушением адаптивных процессов и состоянием осанки человека. Следует подчеркнуть, что выявлены также взаимосвязи ($r = 0,68$) степени нарушений осанки и деформации позвоночника с показателями длины апикального базиса (по данным антропометрического исследования гипсовых моделей челюстей).

Анализ данных нарушений осанки показал, что в группе с ВНЧС достоверно больше нарушений осанки в форме сколиоза как во фронтальной, так и в сагиттальной плоскостях (78,9 и 22,4 %), в то время как в группе только с дистальной окклюзией сколиоз меньше выражен, чем в 1-й группе (73,2 % – во фронтальной плоскости, 19,8 % – в сагиттальной). В группе норма сколиотическая осанка у 18,3 % выявлена только во фронтальной плоскости, что свидетельствует о начальных процессах нарушения осанки в одной плоскости.

При выраженном сколиозе наблюдается наклон головы вправо или влево в покое, это вызывает изменение привычного положения нижней челюсти. Далее, вследствие этого, нарушается и ротация позвоночника, что подтверждается увеличением коэффициента корреляции между показателями ротированной осанки и сколиоза у пациентов с ДВНЧС со смещением диска без репозиции (по сравнению с подгруппой пациентов со смещением диска с репозицией, $p < 0,05$). Наличие кифоза и лордоза приводят к смещению нижней челюсти. Заднее положение нижней челюсти (по $< ANB$ ТРГ) и мышечное напряжение (по данным опросника) усиливают нарушения в ВНЧС как функционально, так и морфологически.

Интересными данными оказались зависимости особенностей регуляции сердечной деятельности и тонуса автономной нервной системы у пациентов с ДВНЧС по сравнению с другими группами.

В результате анализа данных вариабельности сердечного ритма обнаружено, что в группе пациентов с дистальной окклюзией и с ДВНЧС статистически значимо достоверно меньше разброс кардиоинтервалов, больше SI, меньше показатели HF, больше показатель LF/HF, чем во 2-й группе ($p < 0,01$). Эти данные указывают на избыточность симпатических влияний на сердце в группе с дистальной окклюзией

зубных рядов (табл. 1). Анализ данных оценки тонуса автономной нервной системы по тесту Вейна, по индексу Кердо, показателям в пробе Данини – Ашнера и Ортнера совпадали на 92,4 % и свидетельствовали о преобладании в регуляции симпатического отдела автономной нервной системы. После ортодонтического лечения в группе с дистальной окклюзией изменялись параметры variability сердечного ритма

($p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении симпатических влияний на сердце, повышении адаптации сердечно-сосудистой системы к нарушениям осанки и коррекции прикуса, однако значений в группе с физиологической окклюзией не достигало (табл. 1). Данные индекса напряжения коррелировали ($r = 0,73$) с интегральным индексом тонуса автономной нервной системы по всем тестам и пробам.

Таблица 1

Показатели variability сердечного ритма в двух группах респондентов до и после лечения и в группе контроля, $M \pm SEM$

Показатели	1-я группа дистальная окклюзия, до лечения	1-я группа дистальная окклюзия, после лечения	2-я группа дистальная окклюзия с дисф. ВНЧС, до лечения	2-я группа дистальная окклюзия с дисф. ВНЧС, после лечения	Группа контроля
ЧСС, уд./мин	81,30 ± 1,24*, **	75,22 ± 0,84	84,43 ± 0,63	78,10 ± 0,52	72,54 ± 1,41
АМо, %	51,42 ± 1,21*, **	47,33 ± 1,97	59,21 ± 1,38	55,34 ± 1,86	41,50 ± 1,82
Мо, мс	695,3 ± 4,72*, **	738,23 ± 7,12	553,47 ± 4,20	667,40 ± 3,51	820,10 ± 8,33
VLF, %	18,01 ± 1,49*, **	10,56 ± 0,95	17,12 ± 1,15	11,23 ± 1,83	18,20 ± 1,25
HF, %	37,04 ± 1,37*, **	48,48 ± 0,82	24,06 ± 1,57	47,14 ± 1,39	46,20 ± 1,14
LF, %	45,10 ± 1,65*, **	41,69 ± 0,71	59,18 ± 1,98	42,46 ± 1,73	37,10 ± 1,72
LF/HF, усл. ед.	1,22 ± 0,38*, **	0,85 ± 0,09	2,45 ± 0,08	0,89 ± 0,02	0,92 ± 0,04
SI, усл. ед.	262,73 ± 5,92*, **	114,20 ± 8,31	337,68 ± 5,76	135,54 ± 7,32	98,23 ± 2,80

* $p < 0,05$ – по сравнению с дистальной окклюзией после лечения; ** $p < 0,01$ – по сравнению с физиологической окклюзией.

Анализ латентного периода ответа ВКСП выявлял уменьшение симпатической составляющей, а также дизрегуляции на уровне надсегментарных структур с нарушением баланса тормозных и активирующих

механизмов, усиление вегетативного тонуса в фоне с преобладанием симпатикотонии по параметрам уменьшения латентного периода и уменьшения амплитуды первого пика (табл. 2).

Таблица 2

Средние показатели ВКСП справа и слева в разных условиях регистрации у пациентов 1-й и 2-й группы и в группе контроля, $M \pm SEM$

Пациенты	Виды регистрации	Сторона	ЛП 1 (мс) (норма 1,55)	A1(мВ) (норма 0,87)	A2 (мВ) (норма 3,39)
1-й группы	Фоновая запись	слева	1,23 ± 0,06*, ^	0,67 ± 0,07	3,94 ± 0,08 *
		справа	1,26 ± 0,09*^	0,66 ± 0,05	3,92 ± 0,05 *
	После лечения	слева	1,73 ± 0,06	0,79 ± 0,09 *, ^	3,43 ± 0,07
		справа	1,87 ± 0,07	0,78 ± 0,08*, ^	3,34 ± 0,06
2-й группы	Фоновая запись	слева	1,15 ± 0,12^	0,45 ± 0,08	4,32 ± 0,20 ^
		справа	1,12 ± 0,14 ^	0,48 ± 0,04	4,27 ± 0,10 ^
	После лечения	слева	1,69 ± 0,11	0,73 ± 0,05	2,96 ± 0,08
		справа	1,67 ± 0,12	0,72 ± 0,03	2,97 ± 0,05
Группа контроля	Фоновая запись	слева	1,56 ± 0,13^^	0,86 ± 0,09^^	3,39 ± 0,28
		справа	1,63 ± 0,12 ^^	0,89 ± 0,08 ^^	3,36 ± 0,27

* $p < 0,05$ – статистически значимые различия между респондентами 1-й и 2-й группы; ^ $p < 0,05$ – статистически значимые различия в фоновой записи и после лечения; ^^ $p < 0,05$ – статистически значимые различия 2-й группы респондентов и группы контроля

Обнаружены статистически значимые отличия в группе с ДВНЧС (2-я группа) и нормой (3-я группа) по показателям тревоги (рост личностной и ситу-

ативной тревоги: ЛТ₂ = 64,0 ± 3,5 и СТ₂ = 57,3 ± 2,4, ЛТ₃ = 41 ± 2,2 и СТ₃ = 48,2 ± 3,6) в группе с дисфункцией ВНЧС, что коррелировало с показателями

вызванного кожного симпатического потенциала и снижением вариабельности сердечного ритма ($p < 0,05$). Проведен анализ изменений характеристик антропометрического исследования гипсовых моделей челюстей. Получены статистически значимые различия до и после проведенного лечения.

После терапевтического воздействия каппами возникает компенсированное функциональное состояние зубных рядов, параметров автономной нервной системы (по данным КСВП, ВСР и тестовым методикам), уменьшаются показатели тревожности. Положительное воздействие на поструральный баланс имело тенденцию к приближению нормальных значений (но было статистически недостоверно, $p > 0,05$). Выявлены также тенденции изменения параметров компьютерной оптической топографии, что требует более длительных терапевтических воздействий, с параллельным проведением постурологического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено повышение влияния симпатического отдела автономной нервной системы на регуляцию сердечного ритма в группе с дистальной окклюзией, которое значительно более выражено в группе с дисфункцией ВНЧС. По данным оценки вариабельности сердечного ритма преобладание симпатического отдела АНС осуществлялось преимущественно за счет повышения нейрогуморальных (надсегментарных) центров регуляции. Изменения вариабельности сердечного ритма отражают динамику функциональной активности вегетативных и нейрогуморальных центров управления регуляции: уменьшение влияния сегментарных выражено больше, чем надсегментарных, что означает рост централизации управления сердечным ритмом в группе с ДВНЧС.

Обнаружена взаимосвязь между выраженностью поструральных нарушений и изменением параметров вариабельности сердечного ритма

Обнаружены статистически значимые отличия по показателям тревоги (рост личностной и ситуативной тревоги) в группе с дисфункцией ВНЧС, что коррелировало с показателями вызванного кожного симпатического потенциала и снижением вариабельности сердечного ритма.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Карпова В.С., Поляма Л. В., Бугровецкая О. Г. и др. Взаимосвязь пострурального дисбаланса в шейном отделе позвоночника с параметрами лицевого скелета у пациентов с дистальной окклюзией. *Ортодонтия*. 2013;4(64):9-16.
2. Персин Л.С., Гюева Ю.А., Горжеладзе Ю.М. и др. Нарушения осанки и деформации позвоночника и их роль в формировании аномалий окклюзии зубных рядов. *Ортодонтия*. 2013;1(61):4-13.
3. Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Гюева Ю.А. и др. Взаимосвязь поструральных нарушений с дисфункцией

височно-нижнечелюстного сустава и состоянием других систем организма. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;2(26):47-52. doi: 10.24411/1609-2163-2019-16353.

4. Minagi S., Ohmori T., Sato T. et al. Effect of eccentric clenching on mandibular deviation in the vicinity of mandibular rest position. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2000;27(2):175-179.

5. Зуева Д.П. Особенности психовегетативного статуса у детей и подростков при сколиотической болезни и его коррекция: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Саратов, 2007. 24 с.

6. Greenspan J.D., Slade G.D., Bair E. et al. Pain Sensitivity and Autonomic Factors Associated with Development of TMD: the OPPERA Prospective Cohort Study. *The Journal of Pain*. 2013;14(12):63-74. doi:10.1016/j.jpain.2013.06.007.

7. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Теремнцева Е.С. Нейрофизиологические аспекты болевых синдромов челюстно-лицевой области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;4(114):105-110.

8. Одинак М.М., Шустов Е.Б., Коломенцев С.В. Методология инструментального изучения вегетативной нервной системы в норме и патологии. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2012;3(38):145-152.

REFERENCES

1. Karpova V.S., Polma L.V., Bugrovetskaya O.G. et al. Correlation between cervical spine postural disorders and facial skeletal parameters in patients with distal occlusion. *Ortodontiya = Orthodontics*. 2013;4(64):9-16. (In Russ.).
2. Persin L.S., Gueva Yu.A., Gorjeladze Iu.M. et al. Postural and spinal deformities and its role in formation of dentofacial anomalies. *Ortodontiya = Orthodontics*. 2013;1(61):4-13. (In Russ.).
3. Sorokina N.D., Pertsov S.S., Gueva Yu.A. et al. Relationship of postural disorders with temporomandibular joint dysfunction and state of other systems in the body. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Journal of new medical technologies*. 2019;2(26):47-52. (In Russ.) doi: 10.24411/1609-2163-2019-16353.
4. Minagi S., Ohmori T., Sato T. et al. Effect of eccentric clenching on mandibular deviation in the vicinity of mandibular rest position. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2000;27(2):175-179.
5. Zueva D.P. Features of psychovegetative status in children and adolescents with scoliotic disease and its correction. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Saratov, 2007. 24 p. (In Russ.).
6. Greenspan J.D., Slade G.D., Bair E. et al. Pain Sensitivity and Autonomic Factors Associated with Development of TMD: the OPPERA Prospective Cohort Study. *The Journal of Pain*. 2013;14(12):63-74. doi:10.1016/j.jpain.2013.06.007.
7. Sorokina N.D., Selitskiĭ G.V., Terementseva E.S. Neurophysiological aspects of maxillofacial pain. *S.S. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2014;4(114):105-110 2014. (In Russ.).
8. Odinak M.M., Shustov E.B., Kolomencev S.V. Methodology instrumental study of the autonomic nervous system in norm and pathology. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;3(38):145-152. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Агунда Сергеевна Зангиева – аспирант кафедры ортодонтии стоматологического факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия; agu-z@bk.ru

Наталья Дмитриевна Сорокина – профессор кафедры нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета, доктор биологических наук, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия; [✉]sonata5577@mail.ru

Сергей Сергеевич Перцов – член-корреспондент, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, директор, заведующий кафедрой нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия; s.pertsov@mail.ru

Юлия Александровна Гюева – профессор кафедры ортодонтии стоматологического факультета, доктор медицинских наук, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия; msmsu@msmsu.ru

Геннадий Вацлавович Селицкий – заслуженный врач, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, доктор медицинских наук, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия; msmsu@msmsu.ru

Леонид Алексеевич Савин – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия; lasavin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.03.2023; одобрена после рецензирования 29.08.2023; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Agunda S. Zangieva – Postgraduate student of the Department of Orthodontics of the Faculty of Dentistry, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia; agu-z@bk.ru

Natalia D. Sorokina – Professor of the Department of Normal Physiology and Medical Physics of the Faculty of Medicine, Doctor of Biological Sciences, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia; [✉]sonata5577@mail.ru

Sergey S. Pertsov – Corresponding Member, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist, Director, Head of the Department of Normal Physiology and Medical Physics of the Faculty of Medicine, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia; [✉]s.pertsov@mail.ru

Julia A. Goeva – Professor of the Department of Orthodontics at the Faculty of Dentistry, Doctor of Medical Sciences, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia; msmsu@msmsu.ru

Gennady V. Selitsky – Honored Physician, Professor of the Department of Nervous Diseases of the Faculty of Medicine, Doctor of Medical Sciences, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia; msmsu@msmsu.ru

Leonid A. Savin – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Nervous Diseases of the Faculty of Medicine, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia; lasavin@mail.ru

The article was submitted 23.03.2023; approved after reviewing 29.08.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Особенности функциональных и структурных изменений височно-нижнечелюстного сустава у артистов балета

О.Т. Зангиева¹, А.В. Севбитов²✉, С.А. Епифанов¹, М.Д. Тимошина²,
С.Н. Миронов², А.В. Тимошин²

¹Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

Аннотация. Профессия артистов балета всегда сопряжена с чрезмерными физическими нагрузками, которые в свою очередь приводят к повышению напряжения мышц всех частей тела, в том числе и мышц лицевого скелета. Это в свою очередь может привести к различным окклюзионным нарушениям зубов, и впоследствии функциональным и структурным изменениям височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). **Материалы и методы:** проведено обследование и стоматологическое лечение 15 артистов балета с выявленной дисфункцией ВНЧС. **Результаты:** у артистов балета отмечается ограничение открывания рта и боли различной интенсивности. Основными патологическими изменениями ВНЧС являются артрит, артроз, синовит, смещение положения внутрисуставного диска, травмы, полные или частичные вывихи, разрывы связочного аппарата. **Выводы:** для устранения функциональных и структурных изменений ВНЧС у артистов балета эффективна сплент-терапия.

Ключевые слова: артисты балета, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, сплент-терапия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-93-99>

Features of functional and structural changes of the TMJ in ballet dancers (clinical case)

O.T. Zangieva¹, A.V. Sevbitov²✉, S.A. Epifanov¹, M.D. Timoshina²,
S.N. Mironov², A.V. Timoshin²

¹National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract. The profession of ballet dancers is always associated with excessive physical exertion, which in turn leads to increased muscle tension in all parts of the body, including the muscles of the facial skeleton. This, in turn, can lead to various occlusal disorders of the teeth, and subsequently functional and structural changes in the TMJ. **Materials and methods:** Examination and dental treatment of 15 ballet dancers with identified TMJ dysfunction was carried out. **Results:** Ballet dancers are particularly noted for the restriction of mouth opening and pain of varying intensity. The main pathological changes of the TMJ are arthritis, arthrosis, synovitis, displacement of the position of the intra-articular disc, injuries, complete or partial dislocations, ruptures of the ligamentous apparatus. **Conclusions:** Splint therapy is effective for eliminating functional and structural changes in the TMJ in ballet dancers.

Keywords: ballet dancers, temporomandibular joint dysfunction, splint therapy

ВВЕДЕНИЕ

Профессия артистов балета всегда сопряжена с чрезмерными физическими нагрузками, которые в свою очередь приводят к повышению напряжения мышц всех частей тела, в том числе и мышц лицевого скелета. Это может привести к различным окклюзионным нарушениям зубов и, как следствие, к различным заболеваниям слизистой оболочки полости рта. На перечисленные приобретенные зубочелюстные нарушения также влияют и внешние факторы (экология, особенности условий проживания и труда и т. д.), которые могут также повлиять на течение заболевания [1, 2, 3].

При окклюзионных нарушениях за счет измененной мышечной функции движения нижней челюсти осуществляются так, чтобы избежать окклюзионных препятствий. При этом возникает асимметрия мышечной активности и положения суставных головок, травма нервных окончаний капсулы сустава, задисковых зон и нарушение гемодинамики тканей. Потеря боковых зубов вызывает снижение окклюзионной высоты, которое также обуславливает изменение положения головок нижней челюсти в суставных ямках. Таким образом, изменение окклюзии при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава в дальнейшем приводит к артрозу с асимметрией положения суставных

головок, с сужением в одних отделах и расширением в других суставной щели [4, 5, 6, 7].

Окклюзионные нарушения не только могут способствовать возникновению заболевания, но и значительно осложняют его течение. Это можно утверждать, исходя из того, что восстановление окклюзионных взаимоотношений зубов в большинстве случаев устраняет болевые ощущения в зубочелюстно-лицевой системе и нормализует взаимодействие суставных элементов [8, 9, 10].

В российской и зарубежной литературе недостаточно освещены вопросы влияния профессии артиста балета на состояние височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), что обуславливает современность и актуальность нашего исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение эффективности и качества оказания стоматологической помощи артистам балета на основании выявленных особенностей изменений ВНЧС и нуждаемости в стоматологическом лечении.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполняли в течение 2021–2022 гг. на клинических базах кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Проведено анкетирование, общепринятое основное и дополнительное стоматологическое обследование 75 артистов балета. С подозрением на синдром дисфункции ВНЧС 15 артистам провели КТ и МРТ ВНЧС, анкетирование «Балльная оценка клинических проявлений синдрома дисфункции ВНЧС» (таблица).

На основании КТ с использованием лицензионной программы Dolphin Imaging 11.95 Premium определяли цефалометрические параметры черепа и анатомические изменения в ВНЧС. Для интерпретации результатов МРТ использовали Radiant Dicom Viewer.

Далее, по показаниям совместно с врачом-стоматологом ортодонтом проводилось необходимое комплексное стоматологическое лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено обследование и начато лечение 15 артистов балета с дисфункцией ВНЧС, из них 8 мужчин и 7 женщин.

Основными жалобами среди артистов балета были на боли в области ВНЧС, ноющую боль в области уха, головную боль, щелчки и скрежет при открытии рта, нарушение функции жевания, ограничение подвижности сустава, боли и напряжение в мышцах головы и шеи, возникновение уплотнений по ходу мышц, болезненных при надавливании.

Данные анкетирования «Балльная оценка клинических проявлений синдрома дисфункции ВНЧС» представлены на рис. 1.

Балльная оценка клинических проявлений синдрома дисфункции ВНЧС (О.Н. Никитин, А.Я. Вязьмин, 2006)

Показатель	Балл
<i>Биомеханика нижней челюсти</i>	
Степень открывания рта равна 50 мм	0
Степень открывания рта свыше 50 мм	1
Степень открывания рта до 40 мм	2
Степень открывания рта до 30 мм и менее	3
Смещение нижней челюсти назад менее чем на 1,5–2 мм	0
Смещение нижней челюсти назад более чем на 2 мм	1
Смещение нижней челюсти в стороны на 1,5–2 мм	0
Смещение нижней челюсти в стороны более чем на 2 мм	1
Отсутствие движений нижней челюсти во всех направлениях	2
Боль при движении нижней челюсти в стороны	2
Боль при открывании рта	2
<i>Функции сустава</i>	
Открывание и закрывание рта по средней линии	0
Отклонение нижней челюсти от средней линии при открывании и закрывании рта	1
Наличие звуковых явлений в суставе	2
Наличие болевых симптомов в суставе	3
Вывих головок нижней челюсти	4
<i>Опорно-двигательный аппарат</i>	
Отсутствие боли в мышцах	0
Болезненность 1–2 мышц	1
Болезненность более чем 2 мышц	2
Наличие остеохондроза шейного и грудного отделов позвоночника	3

Как видно из рис. 1, сумма баллов, набранных при обследовании каждого артиста, определила степень тяжести заболевания:

- 3–6 баллов – синдром легкой степени тяжести – выявилось у 5 (33 %) артистов балета старше 30 лет;
- 7–9 баллов – синдром средней степени тяжести – выявилось у 6 (40 %) артистов балета старше 40 лет;
- 10–12 баллов – тяжелая степень синдрома дисфункции ВНЧС – выявилось у 4 (27 %) артистов балета старше 45 лет.

Для визуализации структурных изменений в ВНЧС артистов балета использовали метод магнитно-резонансной томографии. Данное исследование позволяет получать высококачественное изображение костных и мягкотканых суставных элементов (рис. 2).

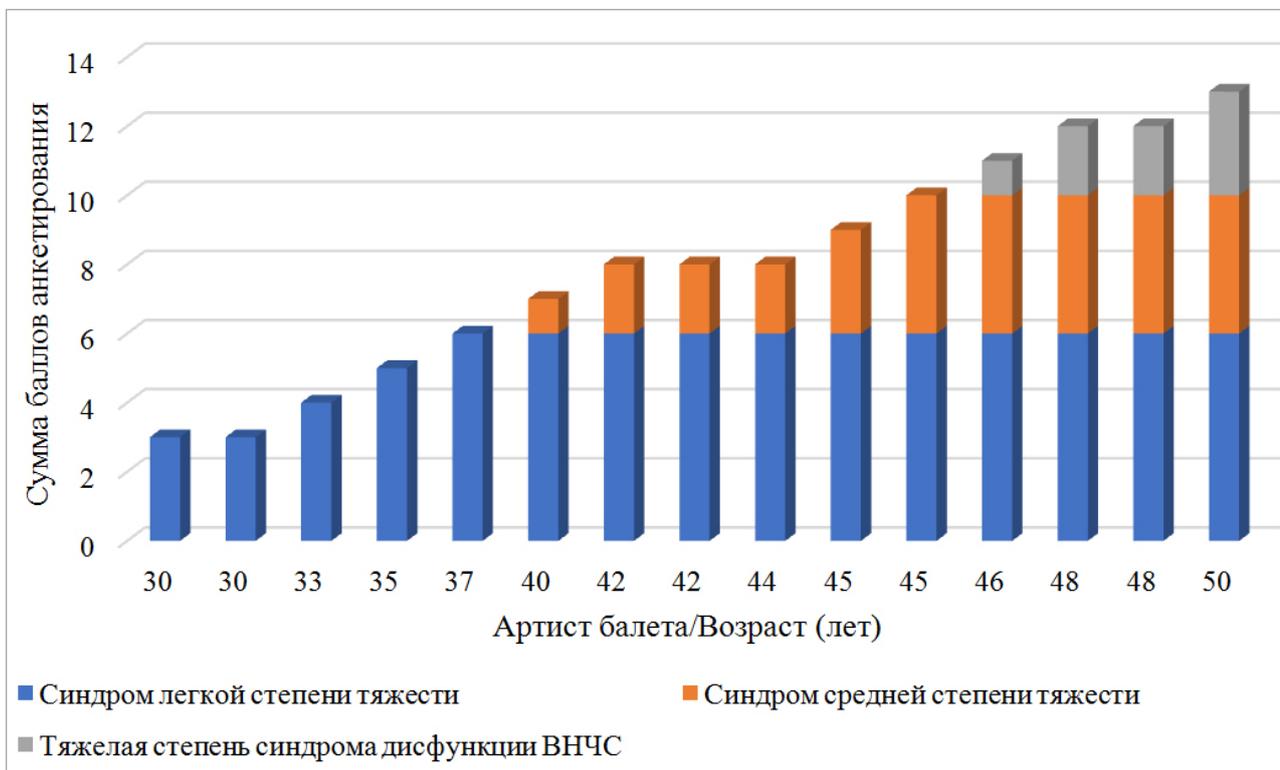


Рис. 1. Распределение тяжести синдрома дисфункции ВНЧС у артистов балета

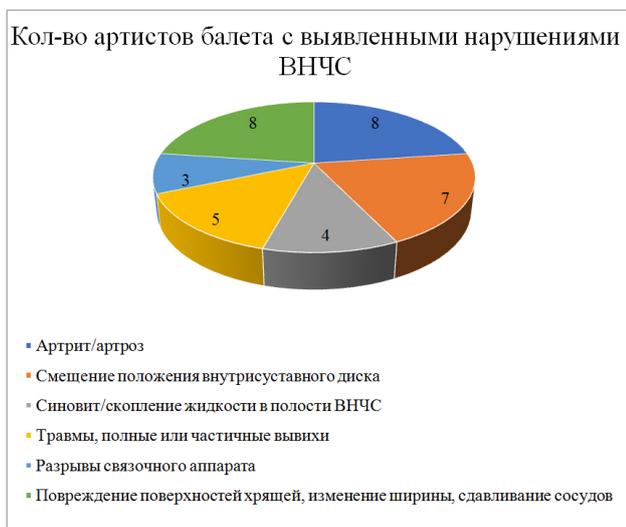


Рис. 2. Распределение МРТ признаков заболеваний ВНЧС у артистов балета

Как видно из рис. 2, большинство обследуемых артистов балета имели признаки артрита и артроза ВНЧС, смещение положения внутрисуставного диска, гипомобильность сустава различной выраженности.

Приведем клинический случай, демонстрирующий функциональные и структурные изменения ВНЧС у артиста балета.

Клинический случай

Пациент Д., 38 лет, балетный стаж 20 лет. Обратился к врачу-стоматологу с жалобами на частичное отсутствие зубов на верхней челюсти, затруднения и боль при пережевывании пищи, боли в области ВНЧС, ноющую боль в области уха, головную боль, щелчки и скрежет при открывании рта, ограничение открывания рта.

Объективно: открывание рта резко ограничено до 25 мм.

Пациенту была выполнена МРТ ВНЧС.

По данным МРТ: Артроз правого ВНЧС сустава 1-й степени. Полная вентро-латеральная дислокация суставного диска с репозицией. Гипомобильность сустава малой степени выраженности.

Артроз левого ВНЧС сустава 2-й степени, синозит. Полная вентро-латеральная дислокация суставного диска с частичной репозицией. Гипомобильность сустава малой степени выраженности. Начальные признаки фиброза биламинарной структуры.

Лечение: Пациенту Д. была выполнена окклюзиограмма, на основании которой были устранены супраконтакты методом избирательного пришлифовывания зубов. Также было выполнено лечение сплент-терапией для восстановления работы височно-челюстного сустава. Фиксирована брекет-система на зубы нижней челюсти (рис. 3, 4).

По данным МРТ ВНЧС спустя 2 года после начала лечения отмечается устранение вентро-латеральной

дислокации суставного диска в положении привычной окклюзии. Также устранен синовит, увеличился объем движения в суставе (рис. 5). Как видно из рис. 4 и 5,

по данным КТ ВНЧС спустя 2 года после начала лечения отмечается ремоделирование головки нижней челюсти. Клинически увеличилось открывание рта до 38 мм.



Рис. 3. Пациент Д., 38 лет. Начало лечения

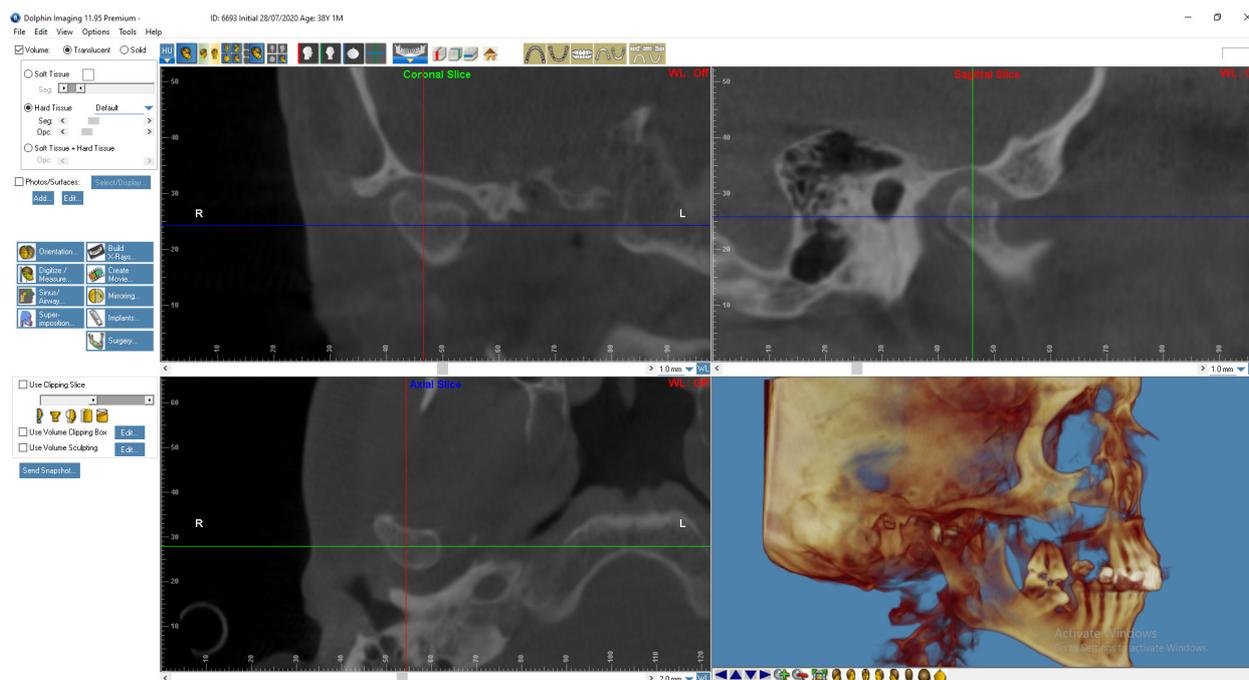


Рис. 4. Пациент Д., 38 лет. КТ ВНЧС до начала лечения

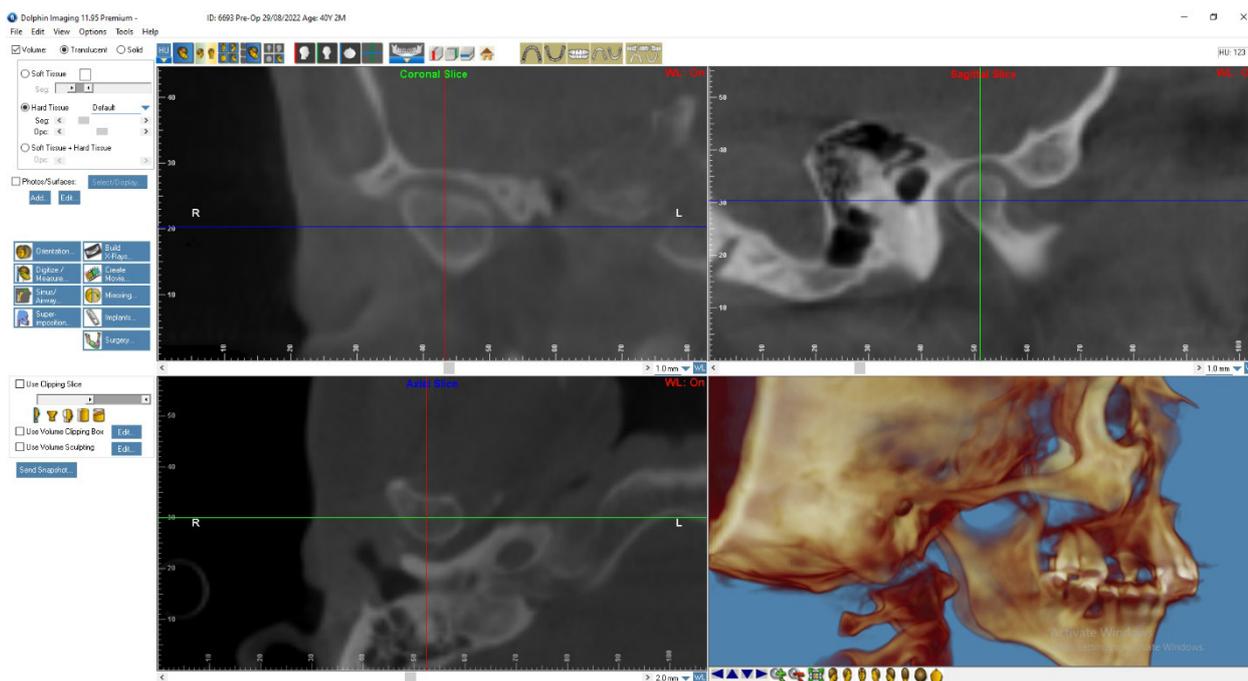


Рис. 5. Пациент Д., 40 лет. КТ ВНЧС спустя 2 года после начала лечения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром дисфункции ВНЧС достаточно распространен среди артистов балета, и степень тяжести синдрома прямо пропорционально связана со стажем работы, возрастом, наличием или отсутствием своевременного комплексного лечения, а также ранней потерей боковых зубов.

Среди функциональных нарушений работы ВНЧС у артистов балета особо отмечается ограничение открывания рта и боли различной интенсивности.

Боли в области ВНЧС у артистов балета объясняются тремя причинами: болями напряжения мышц, нарушением окклюзии и смыкания зубов и развитием различных воспалительных и дистрофических заболеваний височно-нижнечелюстного сустава.

Основными патологическими изменениями ВНЧС артистов балета являются артрит, артроз, синовит, смещение положения внутрисуставного диска, травмы, полные или частичные вывихи, разрывы связочного аппарата.

Для устранения функциональных и структурных изменений ВНЧС у артистов балета эффективна сплент-терапия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Севбитов А.В. Стоматологические характеристики клинических манифестаций отсроченных эффектов радиационного воздействия: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2005. 352 с.
2. Севбитов А.В., Персин Л.С., Слабковская А.Б., Панкратова Н.В. Морфологическое состояние зубочелюстной системы детей, проживающих в районе, загряз-

ненным радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС. *Стоматология*. 1999;6(78):41–42.

3. Тимошин А.В., Севбитов А.В., Ергешева Е.В., Васильев Ю.Л. Опыт лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта препаратами на основе коллагена и дигестаза. *Медицинский алфавит*. 2018;2(339):6–10.

4. Епифанов С.А. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава – междисциплинарная проблема: переосмысление устоявшихся понятий в практике врача – челюстно-лицевого хирурга. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2020;3-2(15):102–105.

5. Тихонов В.Э., Гуськов А.В., Олейников А.А. и др. Сплент-терапия как отдельный подход в рамках комплексного лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава с точки зрения физиологических понятий. *Наука молодых*. 2021;3(9):447–456.

6. Шемонаев В.И., Климова Т.Н., Пчелин И.Ю. и др. Височно-нижнечелюстной сустав: некоторые аспекты функциональной анатомии и терапии функциональных расстройств. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;3(55):3–5.

7. Mironov S.N., Danshina S.D., Timoshina M.D. et al. Features of dental status in ballet dancers. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;1(6):1–4.

8. Епифанов С.А., Штемпель М.С., Зангиева О.Т. и др. Тотальное эндопротезирование при анкилозе височно-нижнечелюстного сустава. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2022;1(17):9–15.

9. Никитин О.Н., Вязьмин А.А. Определение степени тяжести синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Проблемы стоматологии*. 2006;1:18–19.

10. Севбитов А.В., Скатова Е.А., Дорофеев А.Е., Золотова Е.В. Оценка восприятия боли пациентами пожилого возраста с различным психоэмоциональным статусом в послеоперационном периоде, проходившими амбулаторный хирургический стоматологический прием. *Фарматека*. 2013;S4:26–27.

REFERENCES

1. Sevbitov A.V. Dental characteristics of clinical manifestations of delayed effects of radiation exposure. Dissertation of the Doctor of Medical Science. Moscow, 2005. 352 p. (In Russ.)
2. Sevbitov A.V., Persin L.S., Slabkovskaya A.B., Pankratova N.V. Morphological state of the dental system of children living in an area contaminated with radionuclides as a result of the Chernobyl accident. *Stomatologiya = Dentistry*. 1999; 6(78):41–42. (In Russ.)
3. Timoshin A.V., Sevbitov A.V., Ergesheva E.V., Vasil'ev Yu.L. Experience in the treatment of inflammatory periodontal tissue diseases with collagen-based and digestase-based drugs. *Medicinskij alfavit = Medical Alphabet*. 2018;2(339):6–10. (In Russ.)
4. Epifanov S.A. Diseases of the temporomandibular joint are an interdisciplinary problem: rethinking established concepts in the practice of a maxillofacial surgeon. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020; 3-2(15):102–105. (In Russ.)

5. Tihonov V.E., Gus'kov A.V., Olejnikov A.A. et al. Splint therapy as a separate approach within the complex treatment of temporomandibular joint dysfunction from the point of view of physiological concepts. *Nauka molodyh = Eruditio Juvenium*. 2021;3(9):447–456. (In Russ.)

6. Shemonaev V.I., Klimova T.N., Pehelin I.YU. et al. Temporomandibular joint: some aspects of functional anatomy and therapy of functional disorders. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2015;3(55):3–5. (In Russ.)

7. Mironov S.N., Danshina S.D., Timoshina M.D. et al. Features of dental status in ballet dancers. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;1(6):1–4.

8. Epifanov S.A., Shtempel' M.S., Zangieva O.T. et al. Total endoprosthetics for ankylosis of the temporomandibular joint. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2022;1(17):9–15. (In Russ.)

9. Nikitin O.N., Vyaz'min A.Ya. Determination of the severity of temporomandibular joint dysfunction syndrome. *Problemy stomatologii = Problems of dentistry*. 2006;1:18–19. (In Russ.)

10. Sevbitov A.V., Skatova E.A., Dorofeev A.E., Zolotova E.V. Assessment of pain perception by elderly patients with different psychoemotional status in the postoperative period who underwent outpatient surgical dental appointment. *Farmateka*. 2013;S4:26–27. (In Russ.)

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

Информация об авторах

Ольга Таймуразовна Зангиева – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, Институт усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; arcticstom@mail.ru

Андрей Владимирович Севбитов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний, Институт стоматологии имени Е.В. Боровского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия; sevbitov_a_v@staff.sechenov.ru

Сергей Александрович Епифанов – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, Институт усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; cmfsurg@gmail.com

Мария Дмитриевна Тимошина – ординатор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Институт стоматологии имени Е.В. Боровского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; timoshina_m_d@staff.sechenov.ru

Сергей Николаевич Миронов – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Институт стоматологии им. Е.В. Боровского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; miroнов_s_n_1@staff.sechenov.ru

Антон Владимирович Тимошин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Институт стоматологии имени Е.В. Боровского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; timoshin_a_v@staff.sechenov.ru

Статья поступила в редакцию 13.11.2023; одобрена после рецензирования 07.02.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Olga T. Zangieva – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Institute of Advanced Medical Training, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; arcticstom@mail.ru

Andrey V. Sevbitov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; sevbitov_a_v@staff.sechenov.ru

Sergey A. Epifanov – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Institute of Advanced Medical Training, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; cmfsurg@gmail.com

Maria D. Timoshina – Resident of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; timoshina_m_d@staff.sechenov.ru

Sergey N. Mironov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; mironov_s_n_1@staff.sechenov.ru

Anton V. Timoshin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; timoshin_a_v@staff.sechenov.ru

The article was submitted 13.11.2023; approved after reviewing 07.02.2024; accepted for publication 15.02.2024.

Изучение влияния уровня мочевой кислоты на формирование высокого сердечно-сосудистого и очень высокого кардиометаболического рисков среди преподавателей и врачей Волгоградской области

М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко ✉, В.В. Федотов, М.Ю. Шапошникова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В настоящее время открытыми остаются вопросы влияния уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови на показатели сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале SCORE-2 и кардиометаболического риска (КМР) по шкале CMDS и определения целевых показателей уровня МК. **Материалы и методы.** Выполнено обследование 200 преподавателей и врачей Волгоградской области в возрасте от 40 до 69 лет. Произведены подсчеты ССР и КМР. Проведен ROC-анализ полученных данных. **Результаты.** Выявлены статистически значимые модели: при уровне МК, равном или превышающим 300,5 мкмоль/л, прогнозировался высокий ССР по шкале SCORE-2, а при значении, равном или превышающим 288,5 мкмоль/л, – очень высокий КМР по шкале CMDS. **Выводы.** Установлена роль МК сыворотки крови в качестве дополнительного расчетного фактора ССР и КМР среди преподавателей и врачей Волгоградской области. Целевыми показателями уровня МК в приведенной выборке согласно моделям ССР и КМР являлись <300,5 мкмоль/л и <288,5 мкмоль/л соответственно.

Ключевые слова: мочевая кислота, бессимптомная гиперурикемия, сердечно-сосудистый риск, кардиометаболический риск, факторы риска

Финансирование. Статья подготовлена за счет средств гранта для молодых исследователей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-100-105>

Exploration the effect of uric acid levels on the formation of high cardiovascular and very high cardiometabolic risks among teachers and doctors of the Volgograd region

M.E. Statsenko, M.V. Derevyanchenko ✉, V.V. Fedotov, M.Y. Shaposhnikova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. To date, the issues of the influence of serum uric acid (UA) levels on cardiovascular risk (CR) on the SCORE-2 scale and cardiometabolic risk (CMR) on the CMDS scale and the selection of targets for UA levels remain open. **Materials and methods:** A survey of 200 teachers and doctors of the Volgograd region aged 40 to 69 years was carried out. Calculations of the CR and CMR were made. The ROC analysis of the obtained data was carried out. **Results:** Statistically significant models were identified: at a level of UA equal to or exceeding 300.5 mmol/l, a high CR on the SCORE-2 scale was predicted, and at a value equal to or exceeding 288.5 mmol/l, a very high CMR on the CMDS scale. **Conclusions:** The role of serum UA as an additional calculation factor of the CR and CMR among teachers and doctors of the Volgograd region has been established. The target values of the UA level in the given sample according to the models of the CR and CMR were <300.5 mmol/l and <288.5 mmol/l, respectively.

Keywords: uric acid, asymptomatic hyperuricemia, cardiovascular risk, cardiometabolic risk, risk factors

Funding. The article was prepared at the expense of the grant for young researchers from the FSBEI HE VolgSMU Russian Ministry of Health

В настоящее время уровень мочевой кислоты (МК) сыворотки крови рассматривают как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Однако при этом в отечественных и зарубежных научных изданиях отсутствуют работы, направленные на изучение связи между уровнем МК и показателями основных прогностических и скринин-

говых шкал по расчету риска развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. Такими шкалами являются признанные во всем мире SCORE-2 и CMDS [1, 8].

Необходимо отметить и другую немаловажную проблему, которая возникает при проведении скрининговых мероприятий и ведении пациентов различных групп ССР и КМР, – отсутствие единого мнения касательно

вопроса целевых значений уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови. В Российской Федерации нормальным значением МК считается <360 мкмоль/л для женщин и <420 мкмоль/л для мужчин, в то время как Американская коллегия ревматологов рекомендует считать нормой уровень <360 мкмоль/л, а Британское общество ревматологов <300 мкмоль/л независимо от пола [2, 3, 4]. А согласно резолюции совета экспертов Российского научного медицинского общества терапевтов 2023 г. целевые показатели уровня МК должны подбираться для каждого пациента индивидуально в зависимости от группы риска [3].

Вопрос изучения влияния уровня МК сыворотки крови на показатели сердечно-сосудистого риска (ССР) и кардиометаболического риска (КМР) является актуальным и нерешенным, а проблема подбора целевых показателей уровня МК требует дополнительного анализа.

Немаловажным аспектом данной работы является выбор группы обследуемых, у которых заведомо прогнозируются повышенные уровни ССР и КМР. В исследованиях, посвященных изучению профессиональных патологий, отмечается, что одними из самых распространенных профессий в России, имеющих высокий риск развития ССЗ, являются врачи и преподаватели вузов и школ [9, 10]. Авторы связывают это с большой эмоциональной нагрузкой, повышенным уровнем стресса на рабочем месте, нерегулярным приемом пищи и другими особенностями данных профессий.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние уровня МК сыворотки крови на формирование высокого ССР по шкале SCORE-2 и очень высокого КМР по шкале CMDS у преподавателей и врачей Волгоградской области, а также установить целевые показатели уровня МК для обследуемой группы пациентов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью проведения исследования было обследовано 200 преподавателей и врачей Волгоградской области в возрасте от 40 до 69 лет. Клинико-демографическая характеристика выборки представлена в табл. 1.

Критериями исключения из исследования были: сахарный диабет 1-го и 2-го типов, выраженная гиперхолестеринемия, уровень систолического артериального давления >179 мм рт. ст., неконтролируемая злокачественная артериальная гипертензия, острый коронарный синдром и острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, беременность, атеросклероз и атеросклероз-ассоциированные заболевания, морбидное ожирение, хроническая болезнь почек, стентирование или шунтирование коронарных сосудов, прием лекарственных препаратов, которые могли повлиять на уровень МК.

Каждому обследуемому оценивали клинический статус: жалобы, анамнез жизни и заболеваний, статус курения. Проводили измерение офисного артериального давления (АД) на обеих руках по стандартной методике, частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), состава тела методом биоэлектрического импеданса на мониторе Omron BF-508 – анализировали процент содержания в организме висцерального жира. Осуществляли биохимический анализ крови с целью определения уровня МК сыворотки крови и липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Согласно резолюции Совета экспертов Российского научного медицинского общества терапевтов 2023 г. уровень МК сыворотки крови при подсчете ССР и КМР считали повышенным при значениях, превышающих или равных 360 мкмоль/л для обоих полов.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (Ме [25%;75%])

Показатель	Группа обследуемых
Количество пациентов, n	200
Мужчины/женщины, %	23/77
Возраст, лет	49,0 [42,0; 57,0]
Курящие, %	5,5
САД «офисное», мм рт. ст.	133 [123; 141]
ДАД «офисное», мм рт. ст.	85 [80; 94]
ЧСС, уд./мин	78 [72; 86]
ИМТ, кг/м ²	26,5 [23,4; 30,7]
Висцеральный жир, у.е.	7,5 [5; 10]
ОТ/ОБ Мужчины	0,9 [0,84; 0,93]
ОТ/ОБ Женщины	0,83 [0,77; 0,89]
Уровень холестерина крови (липопротеины низкой и очень низкой плотности), ммоль/л	4,4 [3,6; 5,7]
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л	282,5 [226,8; 337,0]

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; МК – мочевая кислота.

Уровень ССР рассчитывали при помощи разработанной электронной вычислительной программы (ЭВП) на основе шкалы SCORE-2 (свидетельство о государственной регистрации № 2022665149 от 10.08.2022) [11]. Для подсчета уровня КМР использовали ЭВП на основе шкалы CMDS (свидетельство о государственной регистрации № 2022665741 от 18.08.2022) [12].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2018, SPSS statistics версии 26. Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Изучаемые параметры соответствовали ненормальному распределению, в работе использованы непараметрические методы статистики. Количественные данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, Q25 и Q75 – 25 и 75 проценти соответственно, качественные показатели – в виде частоты встречаемости (%). Проводили ROC-анализ. В качестве проверяемой переменной во всех моделях взят уровень МК сыворотки крови, в качестве переменной состояния первой модели – ССР по шкале SCORE-2, где положительное актуальное состояние – высокий уровень риска, отрицательное актуальное состояние – низкий и умеренный уровни риска. В качестве переменной состояния второй модели – уровень КМР по шкале CMDS, где положительное актуальное состояние – очень высокий уровень риска, отрицательное актуальное состояние – низкий, умеренный и высокий уровни риска.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г.

Письменное информированное согласие было получено у всех участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

Финансирование работы осуществлялось за счет средств гранта для молодых исследователей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Процентное соотношение групп риска по шкалам SCORE-2 и CMDS, выявленное в результате обследования пациентов, представлено на рис. 1 и 2.

В результате проведения ROC-анализа были получены следующие данные: площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ССР по шкале SCORE-2 и уровня МК сыворотки крови,

составила $0,783 \pm 0,036$ с 95%-м доверительным интервалом $0,712-0,854$. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,005$). Пороговое значение МК в точке cut-off равно $300,5$ мкмоль/л, что является нормой уровня МК сыворотки крови в Российской Федерации для обоих полов. При уровне МК, равном или превышающим данное значение, прогнозировался высокий ССР по шкале SCORE-2. Чувствительность и специфичность метода составили 71,9 и 73,5 % соответственно. ROC-кривая представлена на рис. 3.

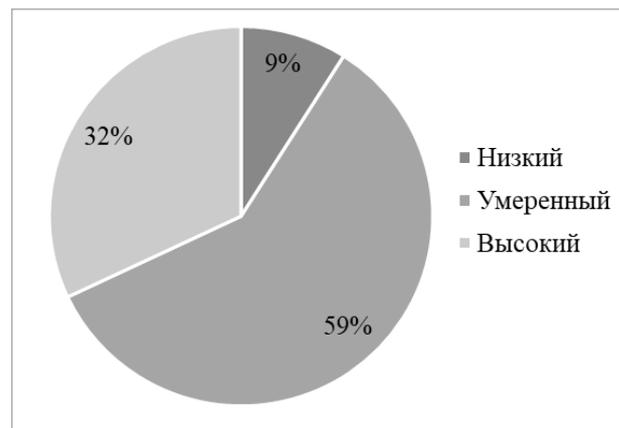


Рис. 1. Группы ССР по шкале SCORE-2 среди пациентов, включенных в исследование

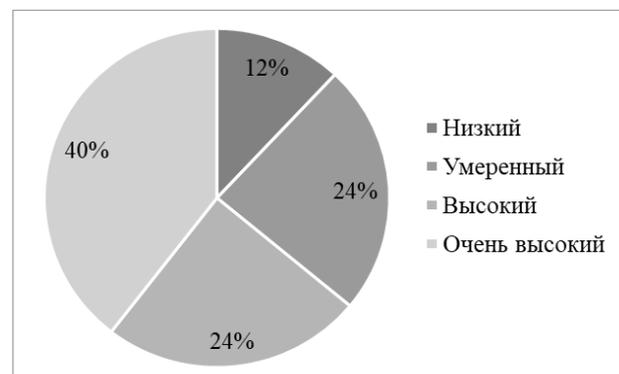


Рис. 2. Группы КМР по шкале CMDS среди пациентов, включенных в исследование

При изучении взаимосвязи прогноза КМР по шкале CMDS и уровня МК сыворотки крови площадь под ROC-кривой составила $0,68 \pm 0,039$ с 95%-м доверительным интервалом $0,603-0,756$. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,01$). Пороговое значение МК в точке cut-off равно $288,5$ мкмоль/л. При уровне МК, равном или превышающим данное значение, прогнозировался очень высокий КМР по шкале CMDS. Чувствительность и специфичность метода составили 61,2 и 61,7 % соответственно. ROC-кривая представлена на рис. 4.

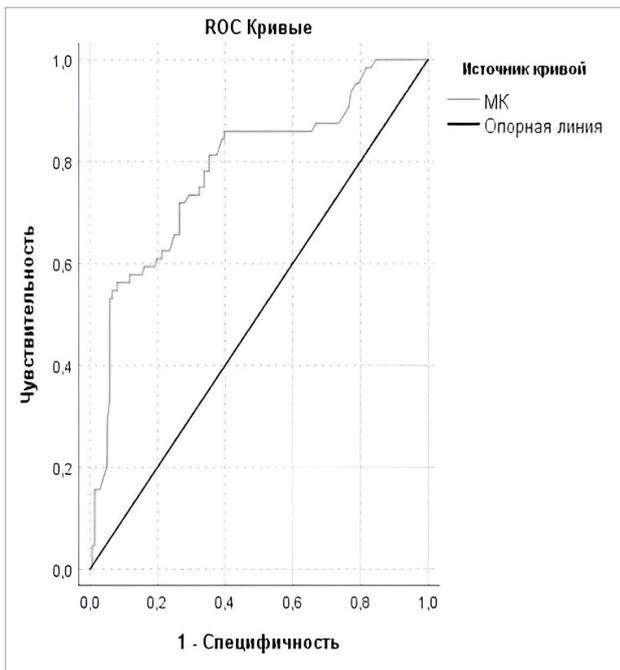


Рис. 3. ROC-кривая взаимосвязи прогноза ССР по шкале SCORE-2 и уровня МК сыворотки крови

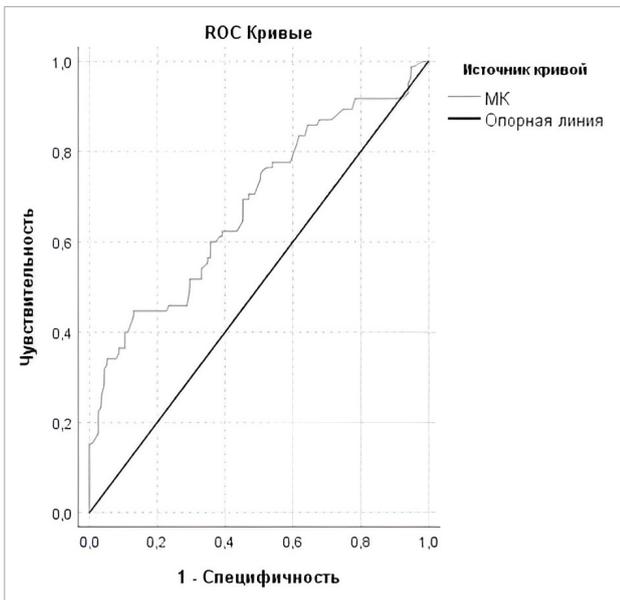


Рис. 4. ROC-кривая взаимосвязи прогноза КМР по шкале CMDS и уровня МК сыворотки крови

В группу пациентов с бессимптомной гиперурикемией (ГУ) из 200 обследуемых вошли 35 человек (17,5 %). Пациенты были разделены согласно уровню ССР и КМР (рис. 5, 6).

Исходя из полученных данных, важно отметить, что при значениях уровня МК ниже пороговых у обследуемых прогнозировался высокий ССР по шкале

SCORE-2 (при значениях, равных или превышающих 300,5 мкмоль/л). При этом пациенты распределялись в группу бессимптомной ГУ лишь при значениях МК 360 мкмоль/л (нижнее пороговое значение) и выше. Таким образом, возникает необходимость установления целевых показателей уровня МК сыворотки крови у группы обследуемых высокого ССР ниже 300,5 мкмоль/л.

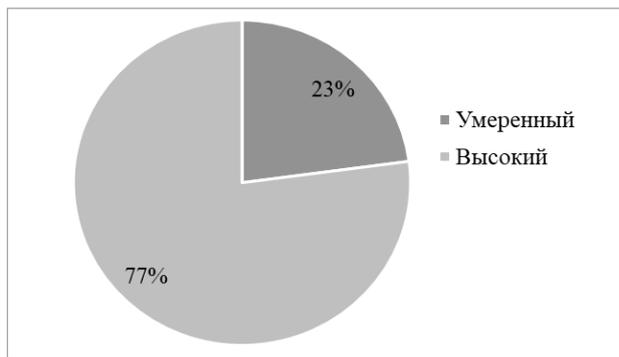


Рис. 5. Группы ССР по шкале SCORE-2 среди пациентов с бессимптомной ГУ

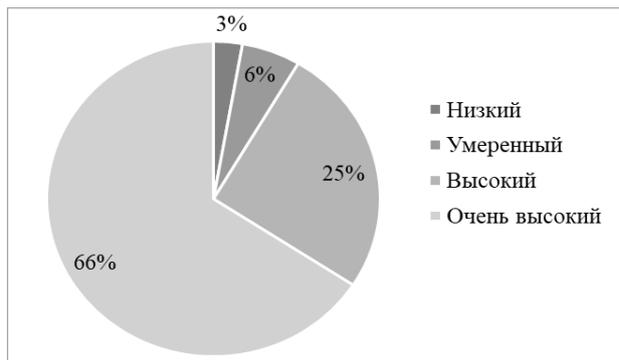


Рис. 6. Группы КМР по шкале CMDS среди пациентов с бессимптомной ГУ. Низкого уровня ССР по шкале SCORE-2 в выборке пациентов с бессимптомной ГУ не обнаружилось

Очень высокий уровень КМР по шкале CMDS прогнозировался при еще более низких значениях – 288,5 мкмоль/л и выше. Этот результат говорит о том, что оптимальные значения уровня МК сыворотки крови должны подбираться для пациентов данной выборки с опорой не только на уровень ССР, но и на наличие коморбидных патологий. Важность такого подхода объясняется мультиполярностью повреждающего действия МК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках исследования было выявлено, что в обследуемой группе высокий риск по шкале SCORE-2 и очень высокий риск по шкале CMDS прогнозируется при значениях уровня МК 300,5 мкмоль/л

и 288,5 мкмоль/л и выше соответственно. В связи с этим для данной выборки целевыми показателями уровня МК для достижения умеренного ССР будет <300,5 мкмоль/л, а для снижения КМР с очень высокого до высокого уровня и ниже – <288,5 мкмоль/л.

Важно отметить, что среди обследуемых с бессимптомной ГУ встречались пациенты с умеренным и низким уровнями риска, что подтверждает важность подбора индивидуальных целевых значений уровня МК.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности разработки новой прогностической шкалы ССЗ с использованием уровня МК сыворотки крови как дополнительного, неразрывно связанного с другими, расчетного фактора сердечно-сосудистого и кардиометаболического рисков.

Ограничения исследования: в задачи анализа не входили оценка функции почек путем расчета скорости клубочковой фильтрации, лабораторное и инструментальное исключение патологий, при которых использование шкал SCORE-2 и CMDS нецелесообразно, подробное изучение принимаемой терапии (за исключением оценки приема препаратов, влияющих на уровень МК). Планируется продолжение работы с учетом указанных ограничений исследования с целью получения более валидных данных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Амиров Н.Б., Наумова А.Я., Фатыхов Р.Г., Амирова Р.Н. Гиперурикемия: клинические последствия, сердечно-сосудистый риск, современный подход к терапии. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;1(15):95–106.
2. Бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертония, сердечно-сосудистый риск: отдельные пазлы или единая картина? *Лечащий врач*. 2021;12:85–89.
3. Сафарян А.С., Лишута А.С., Небиеридзе Д.В. Мочевая кислота как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;4(18):473–479.
4. Hisatome I., Li P., Miake J. et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease – Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circulation Journal*. 2021;85(2):130–138. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0406.
5. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Функциональное состояние почек, ригидность магистральных артерий и сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Нефрология*. 2019;3(23):42–48.
6. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Федотов В.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022665149 Российская Федерация. Электронно-вычислительная программа оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкалам SCORE-2 и SCORE-2-OP: № 2022664363: заявл. 02.08.2022: опубл. 10.08.2022; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

7. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Федотов В.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022665741 Российская Федерация. Электронно-вычислительная программа оценки антропометрических показателей тела и кардиометаболического риска: № 2022664807: заявл. 10.08.2022: опубл. 19.08.2022; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

8. Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция Совета экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;4(22):77–84.

9. Шодиколова Г.З., Пулатов У.С., Каримов А.Х., Махмусав Э.Ж. Современный взгляд на проблему артериальной гипертензии у больных с подагрой и бессимптомной гиперурикемией. *Journal of cardiorespiratory research*. 2023;1(4):29–34.

10. Saito Y., Tanaka A., Node K., Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *Journal of Cardiology*. 2021;78(1):51–57. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.12.013.

11. Деревянченко М. В., Федотов В. В., Шапошников М.Ю. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкалам SCORE-2 и SCORE2-OP с помощью электронных программных средств как первичная скрининговая методика. *Российский кардиологический журнал*. 2023;S7(28):33.

12. Мишквич И.А., Баймаков Е.А., Юшкова О.И. и др. Влияние нервно-эмоциональной напряженности трудового процесса на организм педагогических и медицинских работников. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;4(61):218–223.

REFERENCES

1. Amirov N.B., Naumova A.Ya., Fatykhov R.G., Amirova R.N. Hyperuricemia: clinical consequences, cardiovascular risk, modern approach to therapy. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022;1(15):95–106. (In Russ.).
2. Asymptomatic hyperuricemia, arterial hypertension, cardiovascular risk: separate puzzles or a single picture? *Lechaschi Vrach*. 2021;12(24):85–89. (In Russ.).
3. Safaryan A.S., Lishuta A.S., Nebieridze D.V. Uric acid as a risk factor for cardiovascular diseases. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2022;4(18):473–479. (In Russ.).
4. Hisatome I., Li P., Miake J. et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease – Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circulation Journal*. 2021;85(2):130–138. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0406.
5. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Functional state of the kidneys, rigidity of the main arteries and vascular age in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Nefrologiya = Nephrology*. 2019;3(23):42–48. (In Russ.).

6. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Fedotov V.V. et al. Certificate of state registration of a computer program No. 2022665149 Russian Federation. Electronic computing program for assessing the risk of developing cardiovascular diseases according to the SCORE-2 and SCORE-2-OP scales: No. 2022664363: application 02.08.2022; publ. 10.08.2022; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).

7. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Fedotov V.V. et al. Certificate of state registration of a computer program No. 2022665741 Russian Federation. Electronic computing program for assessing anthropometric body parameters and cardiometabolic risk: No. 2022664807: application 08/10/2022: publ. 08/19/2022; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).

8. Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I. et al. "Hyperuricemia in focus". Resolution of the Council of Experts.

Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention. 2023;4(22):77–84. (In Russ.).

9. Shodikulova G.Z., Pulatov U.S., Karimov A.H., Makhmusaev E.J. Arterial hypertension in patients with podagra and asymptomatic hyperuricemia. *Journal of cardiorespiratory research.* 2023;1(4):29–34. (In Engl.).

10. Saito Y., Tanaka A., Node K., Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *Journal of Cardiology.* 2021;78(1):51–57. doi: 10.1016/j.jcc.2020.12.013.

11. Derevyanchenko M. V., Fedotov V. V., Shaposhnikova M. Y. Assessment of the risk of developing cardiovascular diseases according to the SCORE-2 and SCORE2-OP scales using electronic software as a primary screening technique. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2023;S7(28):33. (In Russ.).

12. Mishkich I.A., Baymakov E.A., Yushkova O.I. et al. The influence of the nervous and emotional tension of the labor process on the body of pedagogical and medical workers. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya = Labor medicine and industrial ecology.* 2021;4(61):218–223. (In Russ.).

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

Мария Владимировна Деревянченко – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [✉] derevjanchenko@gmail.com

Владислав Владимирович Федотов – студент 5-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; yetiv0@mail.ru

Майя Юрьевна Шапошникова – студентка 5-го курса педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mayya.shaposhnikova@bk.ru

Статья поступила в редакцию 03.11.2023; одобрена после рецензирования 05.02.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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 Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mestatsenko@rambler.ru

Maria V. Derevyanchenko – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [✉] derevjanchenko@gmail.com

Vladislav V. Fedotov – 5th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; yetiv0@mail.ru

Maya Yu. Shaposhnikova – 5th year student of the Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mayya.shaposhnikova@bk.ru

The article was submitted 03.11.2023; approved after reviewing 05.02.2024; accepted for publication 15.02.2024.

Комбинации энтеросорбентов и монооксида азота (NO) в комплексной терапии распространенного перитонита

В.С. Чукарев, А.А. Жидовинов , П.Е. Пермяков, Л.А. Гончарова

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель: улучшение результатов лечения больных с распространенным перитонитом. **Материал и методы.** Наблюдалось 42 пациента с распространенным перитонитом. 30 пациентов контрольной группы получали оперативное и послеоперационное лечение по стандартной схеме с энтеросорбцией с помощью глюкозо-солевого раствора. В основной группе из 12 пациентов в программу санации брюшной полости дополнительно была включена NO-терапия аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами энтеродез и энтеросгель. Эффективность проводимого лечения оценивалась по результатам лабораторных исследований ЛИИ, МСМ, СРБ, интегральным шкалам АРАСНЕ II и SOFA. **Результаты.** Сравнение эффектов включения NO-терапии аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами энтеродез и энтеросгель в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом основной группы на показатели тяжести состояния больных выявило достоверные различия у пациентов, получавших обработку брюшной полости монооксидом азота (NO-терапия) совместно с энтеросорбентами энтеродез и энтеросгель по шкалам АРАСНЕ II и SOFA, а по шкале SOFA комбинация энтеросгеля с NO-терапией аппаратом «Плазон», достоверно отличалась от значений контрольной группы. **Заключение.** Исследование результатов применения комбинированной терапии с использованием энтеросорбентов энтеродез и энтеросгель совместно с NO-терапией у пациентов с перитонитом I–II степени тяжести показало положительные результаты.

Ключевые слова: перитонит, энтеросорбция, NO-терапия, монооксид азота

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Combinations of enterosorbents and nitrogen monoxide (NO) in the complex therapy of common peritonitis

V.S. Chukarev, A.A. Zhidovinov , P.E. Permyakov, L.A. Goncharova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Objective: To improve the results of treatment of patients with advanced peritonitis. **Material and methods:** 42 patients with widespread peritonitis were under observation. 30 patients of the control group received surgical and post-operative treatment according to the standard scheme with enterosorption using glucose-salt solution. In the main group of 12 patients, the abdominal rehabilitation program additionally included NO-therapy with the Plason device together with enterosorbents Enterodez and Enterosgel. The effectiveness of the treatment was evaluated according to the results of laboratory studies of LII, MSM, CRP, APACHE II and SOFA. **Results:** Comparison of the effects of inclusion of NO-therapy with the Plason apparatus together with enterosorbents Enterodez and Enterosgel in the abdominal rehabilitation program in patients with diffuse purulent peritonitis of the main group on the severity of the patients' condition revealed significant differences in patients who received treatment of the abdominal cavity with nitrogen monoxide (NO-therapy) with the Plason apparatus together with enterosorbents Enterodesis and Enterosgel on the APACHE II and SOFA scales, and on the SOFA scale, the combination of Enterosgel with NO-therapy with the Plason device significantly differed from the values of the control group. **Conclusion:** A study of the results of combined therapy using enterosorbents Enterodez and Enterosgel, together with NO-therapy in patients with grade I–II peritonitis, showed positive results.

Keywords: peritonitis, enterosorption, NO-therapy, nitrogen monoxide

Перитонит является распространенным заболеванием, представляющим серьезную медицинскую и социальную проблему. Летальность при этом заболевании варьирует от 5 до 50 %, а при разлитом перитоните достигает до 70 % [1, 2]. В настоящее время перитонит рассматривается как воспалительное состо-

яние брюшины, которое характеризуется комплексом тяжелых патофизиологических реакций с нарушением функций всех органов и систем организма. Это состояние развивается в результате воздействия патогенетических раздражителей, которые вызывают воспалительную реакцию в брюшной полости [3, 4].

В становлении и развитии перитонита участвуют множество факторов и механизмов, которые приводят к нарушению регуляторных процессов основных физиологических и метаболических составляющих организма. В связи с таким разнообразием патогенетических механизмов перитонита, он может принимать различные формы, иметь разную степень тяжести и отличаться воспалительными реакциями. Несмотря на сложность патогенеза и разнообразие проявлений перитонита, подходы к его лечению остаются преимущественно хирургическими и неизменными [5].

Неотъемлемой и ключевой составной частью комплексного лечения распространенного перитонита является ликвидация причины, ставшей инициатором его развития, и эффективная санация брюшной полости. Использование общепринятых антисептических средств не всегда обеспечивает необходимый санационный эффект, поскольку появление микроорганизмов, вызывающих перитонит, с повышенной устойчивостью к антимикробным препаратам, становится более актуальной проблемой [6, 7]. В настоящее время для проведения санационных мероприятий в брюшной полости, кроме обычных антисептиков, широко используются озон и прочие окислители, обладающие универсальным антимикробным действием как в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, так и анаэробов [8]. К другим эффективным методам санации брюшной полости можно отнести использование сорбентов на основе серебра, перфторана и монооксида азота [9, 10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшение результатов лечения больных с распространенным перитонитом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 42 пациента с распространенным перитонитом, поступивших по экстренным показаниям в ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3» г. Астрахани за период с 2020 по 2023 г. Соотношение мужчин и женщин соответствовало 1 : 1. Их возраст составлял от 18 до 80 лет.

Контрольная и основная группы на момент поступления пациентов были сопоставимы по этиологической структуре, степени тяжести перитонита (шкала MPI), тяжести состояния больных на момент поступления (шкалы APACHE II и SOFA).

Обе группы пациентов подвергались стандартной оперативной тактике при лечении перитонита, включающей в себя удаление или дренирование ис-

точника воспаления, санацию брюшной полости, назоинтестинальную интубацию тонкой кишки и дренирование брюшной полости.

Получали оперативное и послеоперационное лечение по стандартной схеме с энтеросорбцией с помощью глюкозо-солевого раствора 30 пациентов контрольной группы. Интраоперационное введение энтеросорбента в кишечник производилось через назоинтестинальный зонд в разовой дозе 60 г. А после операции в отделении интенсивной терапии энтеросорбенты вводились в зонд шприцом 3 раза в сутки по 30 г. В основной группе из 12 пациентов в программу санации брюшной полости дополнительно была включена NO-терапия аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами энтеродез и энтеросгель. Санацию брюшной полости у пациентов основной группы после промывания 2–3 л физиологического раствора завершали обработкой NO-содержащим газовым потоком (NO-СГП), генерируемым воздушно-плазменным аппаратом СКВП/NO-01 «Плазон», используя манипулятор стимулятора. Воздействие проводилось со скоростью 2 л/мин. Время экспозиции рассчитывалось в зависимости от объема пораженного участка из расчета 0,6 с на 1 см². Инсуфляция NO-СГП осуществлялась двумя встречными дренажами либо с помощью коаксиального варианта ввода. Оксид азота подавали в брюшную полость в течение 1 мин. Содержание NO в газовом потоке составило 300 ppm. В послеоперационном периоде терапия проводилась через день.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по результатам лабораторных исследований ЛИИ, МСМ, СРБ, интегральным шкалам APACHE II и SOFA на 1-е, 5-е и 10-е сутки послеоперационного периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение эффектов включения NO-терапии аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами энтеродез и энтеросгель в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом основной группы на показатели тяжести состояния больных выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов, получавших обработку брюшной полости монооксидом азота (NO-терапия) аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами энтеродез и энтеросгель на 5-е и 10-е сутки послеоперационного периода по шкалам APACHE II и SOFA ($p < 0,05$), а по шкале SOFA комбинация энтеросгеля с NO-терапией аппаратом «Плазон» достоверно отличалась от значений контрольной группы начиная с 5-го дня после операции (табл. 1, рис. 1, 2).

Объективное улучшение состояния пациентов в послеоперационном периоде, ввиду уменьшения степени тяжести эндотоксикоза и гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости, позволило изменить хирургическую тактику.

Дренажи из брюшной полости у пациентов в основной группе были удалены через 4,2 сут. после операции, а в контроле – через 8,1 сут. ($p < 0,05$).

При распространенном перитоните в основной группе ($n = 12$) повторная санационная релапаротомия была выполнена у 1 (8,3 %) пациента, в контрольной группе – у 10 (33,3 %) пациентов ($p < 0,05$). Частота нагноений послеоперационной раны у пациентов в основной группе составила 0 %, в контрольной группе развитие гнойно-воспалительных осложнений отмечено у 4 (13,3 %) больных ($p < 0,05$).

Таблица 1

Эффективность включения энтеросорбентов на фоне NO-терапии аппаратом «Плазон» в программу санации брюшной полости у пациентов с распространенным перитонитом по показателям тяжести состояния больных (шкалы APACHE II и SOFA)

Показатели	Срок наблюдения	Энтеродез + «Плазон»	Энтеросгель + «Плазон»	Основная группа	Контрольная группа
		($n = 5$)	($n = 7$)	($n = 12$)	($n = 30$)
APACHE II	До операции	14,0 (13,0–16,0)	15,0 (12,0–16,5)	14,5 (12,5–16,3)	13,0 (11,0–15,8)
	1-е сутки	14,0 (12,0–15,0)	15,0 (12,0–16,5)	14,5 (11,8–15,8)	12,5 (11,0–18,8)
	5-е сутки	6,0* (6,0–7,0)	5,0* (4,5–7,0)	6,0* (4,8–7,3)	10,0 (8,0–10,0)
	10-е сутки	4,0* (3,0–5,0)	4,0* (3,0–4,5)	4,0* (3,0–5,0)	8,5 (7,0–10,0)
SOFA	До операции	11,0 (11,0–13,0)	12,0 (9,0–14,0)	11,5 (9,5–14,0)	11,0 (9,0–13,0)
	1-е сутки	7,0 (6,0–9,0)	8,0* (6,0–8,5)	7,5* (6,0–9,0)	8,0 (7,0–12,0)
	5-е сутки	3,0* (2,0–3,0)	3,0* (2,0–3,5)	3,0* (1,8–3,3)	5,0 (4,0–6,0)
	10-е сутки	1,0* (1,0–1,0)	1,0* (0,0–2,5)	1,0* (0,0–2,3)	3,0 (3,0–4,0)

Примечание: табличные данные представлены медианой (Me) и размахом между квартилями Q_1 и Q_3 . * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

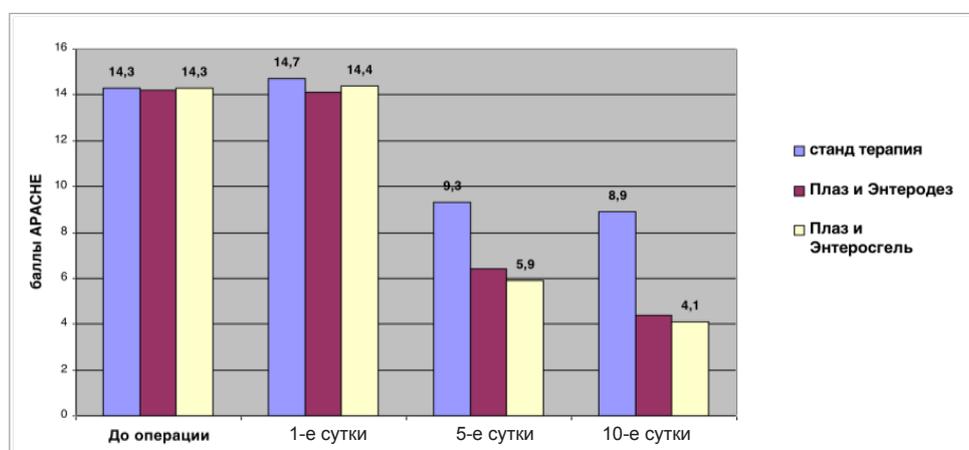


Рис. 1. Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям тяжести состояния больных (шкала APACHE II)

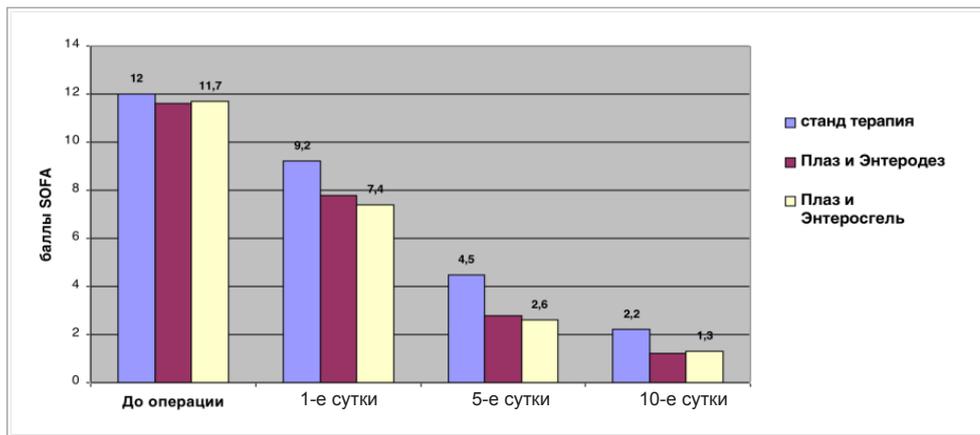


Рис. 2. Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям тяжести состояния больных (шкала SOFA)

Сравнение детоксикационных эффектов у пациентов с разлитым гнойным перитонитом, получавших обработку брюшной полости аппаратом «Плазон» и энтеросорбентами энтеродез и энтеросгель, на показатели маркеров эндотоксикоза выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов в основной группе, получавших монооксид азота с энтеросорбентами, в сравнении с контрольной

группой из 30 больных: по ЛИИ на 5-е сутки после операции в комбинациях энтеродез + «Плазон» и энтеросгель + «Плазон» и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + «Плазон» ($p < 0,05$), по ЛИИ на 10-е сутки послеоперационного периода, только в комбинации энтеросгель + «Плазон» и суммарной комбинации двух энтеросорбентов + «Плазон» ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 3).

Таблица 2

Детоксикационную активность дополнительного включения в программу санации брюшной полости комбинации энтеродеза и энтеросгеля в комплексе с NO-терапией аппаратом «Плазон» у пациентов с распространенным перитонитом по показателям маркеров эндотоксикоза

Показатели	Срок наблюдения	Энтеродез + «Плазон»	Энтеросгель + «Плазон»	Основная группа	Контрольная группа
		n = 5	n = 7	n = 12	n = 30
ЛИИ, ед.	До операции	4,3 (4,0–4,6)	4,4 (3,6–5,0)	4,4 (3,9–4,9)	4,2 (3,7–5,1)
	1-е сутки	3,0 (2,7–3,2)	2,8 (1,9–3,3)	2,9 (2,1–3,3)	3,2 (2,5–4,3)
	5-е сутки	1,7* (1,3–1,9)	1,6* (1,1–2,0)	1,7* (1,2–2,0)	2,5 (2,1–3,8)
	10-е сутки	1,1 (0,9–1,4)	1,0* (0,8–1,1)	1,0* (0,8–1,3)	1,2 (0,7–2,9)
МСМ, опт/ед.	До операции	0,55* (0,52–0,72)	0,43* (0,39–0,58)	0,54* (0,42–0,61)	0,69 (0,61–0,85)
	1-е сутки	0,39* (0,37–0,54)	0,39* (0,30–0,45)	0,39* (0,31–0,51)	0,60 (0,48–0,81)
	5-е сутки	0,30 (0,26–0,35)	0,34* (0,23–0,37)	0,32* (0,24–0,36)	0,41 (0,30–0,48)
	10-е сутки	0,10* (0,10–0,20)	0,11* (0,06–0,18)	0,10* (0,07–0,20)	0,21 (0,18–0,30)
СРБ, г/л	До операции	24,0 (16,0–34,0)	24,0 (20,0–40,0)	24,0 (16,0–37,5)	28,0 (10,3–43,5)
	1-е сутки	18,0 (8,0–24,0)	16,0* (6,0–22,0)	17,0* (7,0–24,0)	23,0 (12,0–33,5)

Окончание табл. 2

Показатели	Срок наблюдения	Энтеродез + «Плазон»	Энтеросгель + «Плазон»	Основная группа	Контрольная группа
		n = 5	n = 7	n = 12	n = 30
СРБ, г/л	5-е сутки	12,0 (2,0–16,0)	8,0 (2,0–20,0)	10,0 (2,0–18,0)	15,0 (9,3–20,3)
	10-е сутки	2,0* (0,0–2,0)	1,0* (0,0–3,0)	1,5* (0,0–2,5)	2,0 (0,0–7,8)

Примечание: табличные данные представлены медианой (Me) и размахом между квартилями Q₁ и Q₃. * – статистически значимые отличия (p < 0,05).

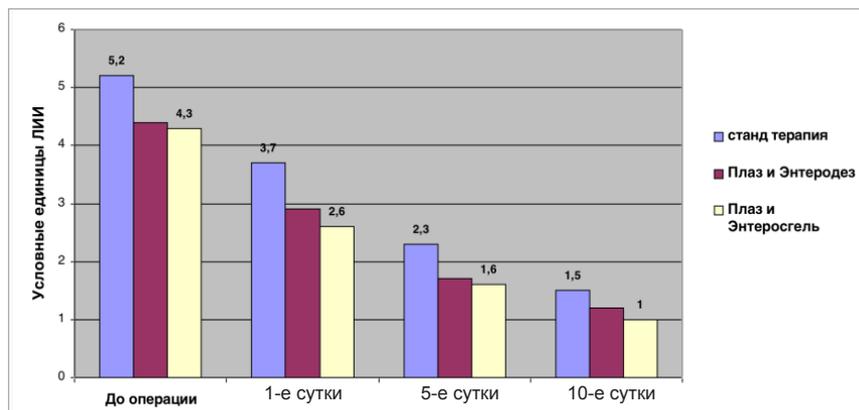


Рис. 3. Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям интоксикации ЛИИ

По уровням МСМ различия с контролем достоверны даже в периоперационный период и на 1-е сутки после операции по всем показателям: комбинации энтеродез + «Плазон», комбинации энтеросгель + «Плазон» и суммарной комбинации двух энтеросорбентов + «Плазон» (p < 0,05), по МСМ на 5-е сутки различия с контролем достоверны для комбинации энтеросгель + «Плазон» и суммарной комбинации двух энтеросорбентов + «Плазон» (p < 0,05), по значениям МСМ различия с контролем достоверны на 10-е сутки после операции по всем показателям: комбинации энтеродез +

+ «Плазон», комбинации энтеросгель + «Плазон» и суммарной комбинации двух энтеросорбентов + «Плазон» (p < 0,05). Комбинация двух методов санации брюшной полости при перитоните выявила различия с контрольной группой, также по значениям СРБ на 1-е сутки после операции в комбинации энтеросгель + «Плазон» и суммарной комбинации двух энтеросорбентов + «Плазон» (p < 0,05), на 10-е сутки после операции в комбинациях энтеродез + «Плазон», энтеросгель + «Плазон» и суммарной комбинации двух энтеросорбентов + «Плазон» (p < 0,05) (табл. 2, рис. 4, 5).

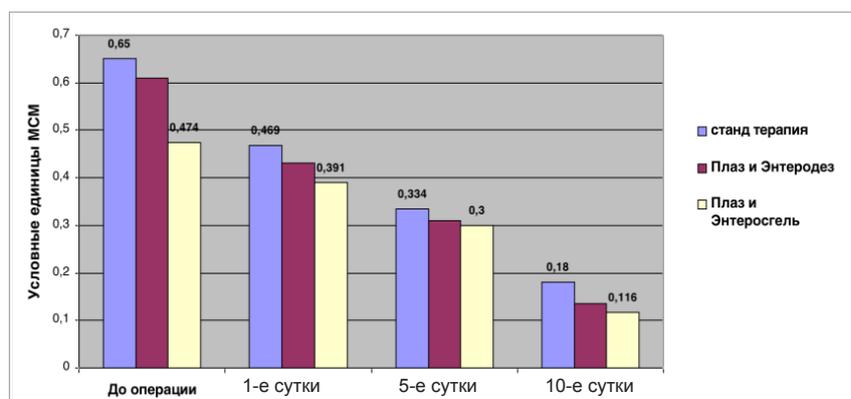


Рис. 4. Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям интоксикации МСМ

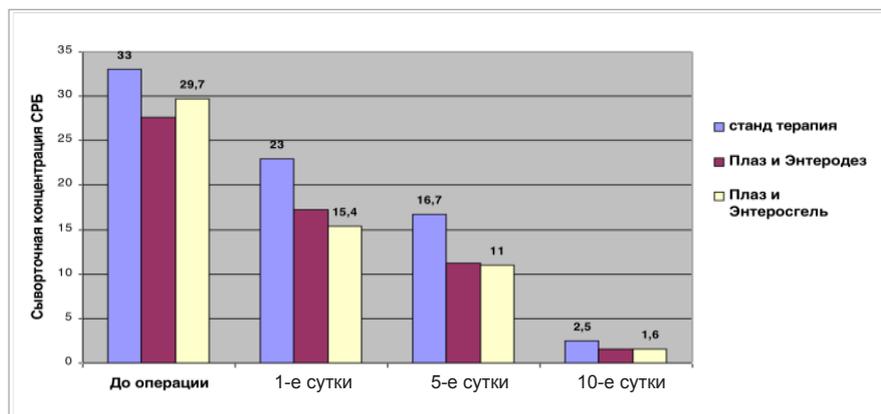


Рис. 5. Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям интоксикации СРБ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование результатов применения комбинированной терапии с использованием энтеросорбентов энтеродез и энтеросгель, совместно с NO-терапией у пациентов с перитонитом I–II степени тяжести показало положительные результаты. Было отмечено заметное снижение процента послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с 9,1 % до 3,2 % в случае перитонита I степени тяжести ($p < 0,05$), а также с 53,6 % до 30,8 % при перитоните II степени тяжести ($p < 0,05$). Кроме этого, отмечено сокращение средней продолжительности госпитализации с 12,9 сут. до 10,1 сут. в случае перитонита I степени тяжести ($p < 0,05$) и с 21,1 суток до 16,6 суток при перитоните II степени тяжести ($p < 0,05$).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Кириенко, Н.Н. Хачатрян. М., МИА, 2018. 168 с.
2. Дибиров М.Д., Исаев А.И., Магомедалиев А.М. и др. Хирургический эндотоксикоз при перитоните и панкреонекрозе. Оценка тяжести и методы коррекции. Часть I. *Инфекции в хирургии*. 2021;19(3-4):23–25.
3. Каргальцева Н.М., Кочеровец В.И., Миронов А.Ю. и др. Маркеры воспаления и инфекция кровотока (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(7):435–442.
4. Лебедев Н.В., Попов В.С., Климов А.Е. и др. Сравнительная оценка систем прогноза исхода вторичного перитонита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;2:27–31.
5. Михайличенко В.Ю., Самарин С.А., Трофимов П.С. и др. Клинико-диагностические параллели энтеральной недостаточности и эндогенной интоксикации при перитоните. *Медицинский вестник МВД*. 2019;3(100):33–39.
6. Тимербулатов М.В., Грушевская Е.А., Гришина Е.Е. и др. Факторы риска развития инфекции области хирургиче-

ского вмешательства после холецистэктомии и определение критериев нормального течения послеоперационного периода. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;8:23–28.

7. Rossaint J., Margraf A. Inflammation and perioperative organ dysfunction. *Anaesthetist*. 2021;70(1):83–92.
8. Михальчик Е.В., Бородина И.В., Власова И.В. и др. Маркеры системного воспаления при местном и распространенном перитоните. *Биомедицинская химия*. 2020;66(5):411–418.
9. Винник Ю.С., Якимов С.В., Тюхтева Н.М. и др. Возможности применения газообразного озона в лечении распространенного. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2019;3:87–88.
10. Винник Ю.С., Серова Е.В., Кузонков В.А., Максимов М.Л. Возможности применения сульфатаиозола серебра в хирургии. *РМЖ*. 2017;8:529–533.

REFERENCES

1. Abdominal surgical infection: Russian national recommendations. B.R. Gel'fanda, A.I. Kirienko, N.N. Hachatryan (eds.). Moscow; MIA, 2018. 168 p. (In Russ.).
2. Dibirov M.D., Isaev A.I., Magomedaliyev A.M. et al. Surgical endotoxicosis in peritonitis and pancreonecrosis. Severity assessment and correction methods. Part I. *Infeksii v khirurgii = Infections in surgery*. 2021;19(3-4):23–25. (In Russ.).
3. Kargal'ceva N.M., Kocherovec V.I., Mironov A.Yu. et al. Markers of inflammation and infection of the bloodstream (review of literature). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019;64(7):435–442. (In Russ.).
4. Lebedev N.V., Popov V.S., Klimov A.E. et al. Comparative evaluation of systems for predicting the outcome of secondary peritonitis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;2:27–31. (In Russ.).
5. Mihajlichenko V.Yu., Samarina S.A., Trofimov P.S. et al. Clinical and diagnostic parallels of enteral insufficiency and endogenous intoxication in peritonitis. *Meditsinskii vestnik MVD = Medical Bulletin of the Ministry of Internal affairs*. 2019;3(100):33–39. (In Russ.).

6. Timerbulatov M.V., Grushevskaya E.A., Grishina E.E. et al. Risk factors for the development of infection in the area of surgical intervention after cholecystectomy and determination of criteria for the normal course of the postoperative period. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;8:23–28. (In Russ.).
7. Rossaint J., Margraf A. Inflammation and perioperative organ dysfunction. *Anaesthetist*. 2021;70(1):83–92.
8. Mihal'chik E.V., Borodina I.V., Vlasova I.V. et al. Markers of systemic inflammation in local and widespread peritonitis. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2020;66(5):411–418. (In Russ.).
9. Vinnik Yu.S., S Yakimov.V., Tyuhteva N.M. et al. The possibilities of using gaseous ozone in the treatment of common peritonitis. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of physiotherapy and health resort therapy*. 2019;3: 87–88. (In Russ.).
10. Vinnik Yu.S. Serova E.V., Kukonkov V.A., Maksimov M.L. Possibilities of using silver sulfatiazole in surgery. *RMJ*. 2017; 8:529–533. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Владислав Сергеевич Чукарев – аспирант кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; Vlasad@list.ru, <https://orcid.org/0009-0006-7429-0874>

Алексей Александрович Жидовинов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6606-1410>

Павел Евгеньевич Пермяков – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; pep73@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7063-5787>

Людмила Анатольевна Гончарова – доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; sanomed@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1450-7158>

Статья поступила в редакцию 04.09.2023; одобрена после рецензирования 15.01.2024; принята к публикации 15.02.2024

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

Information about the authors

Vladislav S. Chukarev – Postgraduate student of the Department of Pediatric Surgery, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; Vlasad@list.ru, <https://orcid.org/0009-0006-7429-0874>

Alexey A. Zhidovinov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6606-1410>

Pavel E. Permyakov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Astrakhan State Medical University, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; pep73@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7063-5787>

Lyudmila A. Goncharova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; sanomed@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1450-7158>

The article was submitted 04.09.2023; approved after reviewing 15.01.2024; accepted for publication 15.02.2024

Методика количественной оценки резорбции трансплантата после операции Латарже

Андрей Сергеевич Трегубов^{1,2}✉, Дмитрий Александрович Маланин^{1,2},
Леонид Леонидович Черезов¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Операция Латарже зарекомендовала себя как эффективная стабилизирующая операция при рецидивирующем переднем вывихе плечевого сустава. Одним из осложнений, которое может препятствовать хорошим функциональным послеоперационным результатам, является резорбция трансплантата. На данный момент не совсем ясны факторы, влияющие на интенсивность данного процесса и каким образом можно предотвратить остеолитический процесс. В данной статье представлена новая методика количественной оценки резорбции трансплантата после операции Латарже, которая позволит прогнозировать исход ремоделирования, проводить коррекцию реабилитации и в перспективе активно воздействовать на процессы остеointegrации трансплантата

Ключевые слова: привычный вывих плеча, нестабильность плечевого сустава, гленоид, Латарже

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-113-118>

A technique for quantifying graft resorption after Latarge surgery

Andrey S. Tregubov^{1,2}✉, Dmitry A. Malanin^{1,2}, Leonid L. Cherezov¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. Latarge surgery has proven to be an effective stabilizing operation for recurrent anterior dislocation of the shoulder joint. One of the complications that can hinder good functional postoperative results is graft resorption. At the moment, the factors influencing the intensity of this process and how osteolysis can be prevented are not entirely clear. This article presents a new technique for quantifying graft resorption after Latarge surgery, which will allow predicting the outcomes of remodeling, correcting rehabilitation and, in the future, actively influencing the processes of graft osseointegration

Keywords: habitual dislocation of the shoulder, instability of the shoulder joint, glenoid, Latarge

ВВЕДЕНИЕ

Передний вывих плеча является распространенным заболеванием, связанным с бытовыми и спортивными травмами, с распространенностью 2 до 8 %, и чаще встречается у активных мужчин молодого и среднего возраста [1]. Частота рецидивов у пациентов с передним вывихом плеча после консервативного лечения достигает от 26 до 100 %, что оказывает большое влияние на повседневную жизнь и двигательную активность пациентов [2, 3, 4]. Хирургическое лечение может эффективно снизить частоту рецидивов переднего вывиха плеча [5, 6]. При лечении рецидивирующего переднего вывиха плеча со значительным дефектом суставной отростка лопатки транспозиция клювовидного отростка (операция Latarjet) считается предпочтительным вариантом из-за удовлетворительных отдаленных результатов наблюдения и низкой ча-

стоты рецидивов [7, 8, 9, 10]. По данным литературы, частота выявляемых осложнений, достигает 15–30 % [11, 12]. Среди них наиболее часто встречаются осложнения, связанные с ремоделированием костного блока трансплантата, что является фактором риска послеоперационных рецидивов нестабильности [13, 14, 15]. Вопрос о клинической значимости послеоперационной резорбции трансплантата остается открытым. С одной стороны, некоторые авторы считают, что возникновение резорбции костной блока трансплантата не оказывает существенного влияния на клинические исходы лечения пациентов, другие полагают, что этот процесс приведет к обнажению металлофиксаторов, что будет вызывать рецидив вывиха и развитие дегенеративных процессов в плечевом суставе [16, 17, 18, 19, 20]. Кроме того, механизм послеоперационной резорбции трансплантированной кости также остается

неясным. Некоторые авторы полагают, что причина резорбции кости кроется в особенностях кровоснабжения трансплантата и биомеханики плечевого сустава [21, 22]. Большинство исследований по данной проблеме выполнено в виде компьютерного моделирования, и достоверность полученных выводов нуждается в дальнейшем тщательном рассмотрении.

Из-за отсутствия достаточного понимания резорбции кости трансплантата после операции Latarjet до сих пор нет эффективной стратегии профилактики и лечения такого осложнения. Когда у пациентов появляются симптомы, связанные с послеоперационной резорбцией кости, к сожалению, единственным решением является ревизионное вмешательство. Однако ревизионная хирургия не только сложна, но и может привести к ряду послеоперационных осложнений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Создание воспроизводимой методики количественной оценки сращения костного блока трансплантата как инструмента для определения уровня влияния различных факторов на процессы ремоделирования.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для проспективного исследования послужил анализ КТ-томограмм 44 пациентов с посттравматическим рецидивирующим передним вывихом плеча, находившихся под наблюдением в травматолого-ортопедическом отделении ГУЗ КБ 12 г. Волгограда в период с 2014 по 2022 г. Всем пациентам была выполнена операция mini-open Latarjet с использованием малоинвазивной открытой техники. В послеоперационном периоде верхнюю конечность фиксировали на 4 недели съемным ортезом. Упражнения лечебной физической культуры, направленные на восстановление функции плечевого сустава, начинали с 10–12-го дня после операции.

Компьютерную томографию оперированного плечевого сустава выполняли на аппарате Siemens 128-slice spiral CT machine (SOMATOM Definition Flash, Германия) со следующими параметрами сканирования: 120 kV, 150–200 mA с толщиной среза 0,60 мм. Данные сохраняли в формат Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM). DICOM-изображения обрабатывали с помощью программного обеспечения Vidar Dicom Viewer («ПО Видар», Россия). Компьютерная томография выполнялась спустя 3, 6 и 12 месяцев после операции. Четверым пациентам не было выполнено контрольное КТ-исследование через 12 месяцев по причине потери обратной связи с ними.

В программном обеспечении, на аксиальных КТ срезах оперированного плечевого сустава, выбирали инструмент «круг», который позволял

посчитать среднюю плотность тканей внутри круга в единицах Хаунсфильда. Шкала единиц Хаунсфильда (HU) – шкала линейного ослабления излучения по отношению к дистиллированной воде, рентгеновская плотность которой была принята за 0 HU (при стандартных давлении и температуре). Круг устанавливали таким образом, чтобы одна его половина была заполнена тканью гленоида, вторая половина тканью трансплантата (рис. 1–3). Оценивали плотность тканей над проксимальным винтом, между винтами, под дистальным винтом. Полученные данные анализировали с помощью пакета Microsoft Excel.

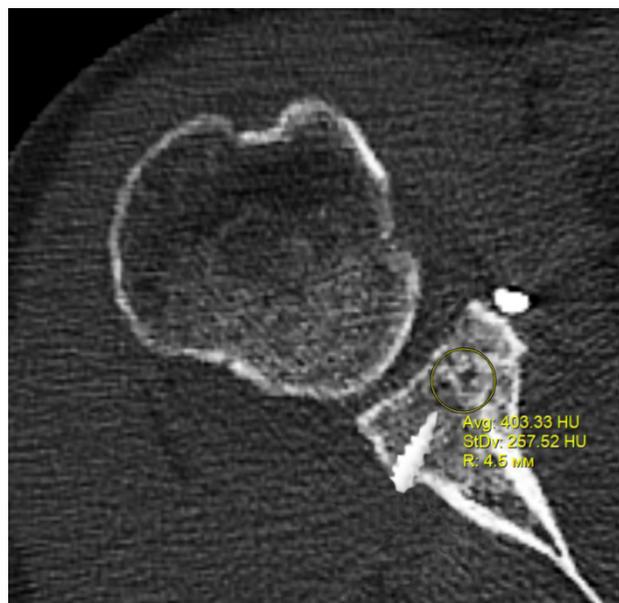


Рис. 1. Оценка плотности ткани под дистальным винтом



Рис. 2. Оценка плотности ткани между винтами

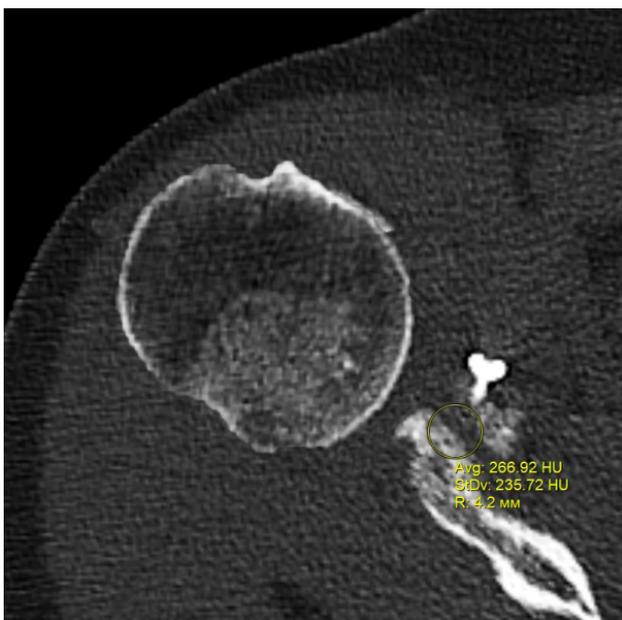


Рис. 3. Оценка плотности ткани над проксимальным винтом

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Через 3 месяца после оперативного лечения по данным анализа КТ срезов были получены следующие результаты: плотность ткани над проксимальным винтом составили $(424 \pm 24,3)$ HU, между винтами $(460 \pm 23,4)$ HU, под дистальным винтом $(587 \pm 49,1)$ HU. Спустя 6 месяцев после операции плотность ткани над проксимальным винтом составили $(320 \pm 28,7)$ HU, между винтами $(424 \pm 36,2)$ HU, под дистальным винтом $(623 \pm 33,4)$ HU. Через 12 месяцев после операции показатели были следующие над проксимальным винтом $(276 \pm 22,1)$ HU, между винтами $(387 \pm 31,1)$ HU, под дистальным винтом $(662 \pm 43,2)$ HU (таблица).

**Результаты оценки плотность ткани
инструментом «круг», HU**

Положение	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Над проксимальным винтом	$424,0 \pm 24,3$	$320,0 \pm 28,7$	$276,0 \pm 22,1$
Между винтами	$460,0 \pm 23,4$	$424,0 \pm 36,2$	$387,0 \pm 31,1$
Под дистальным винтом	$587,0 \pm 49,1$	$623,0 \pm 33,4$	$662,0 \pm 43,2$

Для того чтобы проанализировать процесс резорбции и локализовать ее область Di Giacomo G. и соавт. (2011) условно делил костный трансплантат на 8 зоны: проксимально-латеральная поверхностная часть, проксимально-латеральная глубокая часть, проксимально-медиальная поверхностная часть, проксимально-медиальная глубокая часть, дистально-лате-

ральная поверхностная часть, дистально-латеральная глубокая часть, дистально-медиальная поверхностная часть, дистально-медиальная глубокая часть [20]. Авторы обнаружили, что резорбция кости в основном происходила в проксимально-медиальной поверхностной части и проксимально-латеральной поверхностной части трансплантата кости. Напротив, в дистально-медиальной глубокой части и дистально-латеральной глубокой части наблюдалась наименьшая резорбция кости. Данный метод позволяет определить зону, где возникает резорбция кости, однако существуют некоторые ограничения в его применении. Методика условного разделения трансплантата на зоны не совсем ясна, и может привести к ошибкам при определении их границ. Кроме того, оценка резорбции кости в сагиттальной плоскости проводится на двух отдельных уровнях: на уровне верхнего и нижнего винтов. Такое разделение может не точно отражать фактическую резорбцию кости в каждой области, так как не учитывается разнообразие вариабельности резорбции в пределах каждой зоны. Аналогичным образом Dalmas Y. и соавт. разделял костный блок на четыре квадрата на КТ-аксиальных и сагиттальных срезах: передне-латеральный, передне-медиальный, задне-латеральный и задне-медиальный [23]. Резорбция в основном наблюдалась в верхней половине, в передних квадратах трансплантата. Кее Y. и соавт. использовали верхний и нижний винты в качестве референтных точек и выделяли три зоны костного блока: верхнюю часть (область над верхним винтом), среднюю часть (область между верхним и нижним винтами), нижнюю часть (область под нижним винтом), и установили, что резорбция кости в основном происходила в верхней части костного блока [17]. В нашем исследовании проводилось аналогичное зонирование трансплантата. Ху J. с соавт. моделировали «оптимальную» окружность гленоида на 3D-КТ и делили трансплантат на две части, внешнюю часть, за окружностью, и внутреннюю часть [25]. Авторы выявили, что резорбция кости в основном происходила во внешней части трансплантата, и этот процесс продолжался до тех пор, пока край трансплантата не становился на одном уровне относительно края суставной поверхности гленоида на аксиальных КТ срезах.

В нескольких других публикациях авторы условно делили трансплантат на верхнюю и нижнюю половины, используя винты в сагиттальном положении в качестве границ, и обнаружили, что резорбция кости в основном происходит в верхней половине [10, 15, 16, 18, 19, 24]. Таким образом, независимо от того, какой метод оценки степени резорбции используется, можно сделать вывод, что в основном этот процесс происходит в проксимальном отделе трансплантата. Данный факт позволяет различать нормальную и нефизиологическую резорбцию трансплантата. Если резорбция

кости ограничена только нижней частью костного блока или наблюдается выраженная резорбция как в верхней, так и в нижней части костного блока, возможно, развивается патологическое ремоделирование трансплантата, которое впоследствии может привести к неудовлетворительным клиническим результатам.

Степень резорбции является ключевым показателем для оценки ремоделирования костного трансплантата. Текущие исследования в основном используют измерение площади и измерение объема трансплантата для качественной оценки степени резорбции. Di Giacomo G. с соавт. на КТ-срезах измеряли площадь проксимального и дистального отделов трансплантата и сравнивали показатели соответствующих участков сразу после операции и через 12 месяцев [20]. Процент резорбции костной ткани составил около 93 % в проксимальном отделе, поверхностной-латеральной части – около 89 %, а средний процент резорбции кости всего трансплантата – около 60 %. Кее У. и соавт. выявили, что процент резорбции кости в верхней части костного блока составил около 79 % через 32 месяца наблюдения [17]. Наени D. и соавт. пришли к заключению, что достоверность оценки площади трансплантата с помощью плоских КТ-срезов невысока, и предложили свой метод измерения объема костной массы с помощью 3D КТ моделей для количественной оценки резорбции [24]. Авторы использовали специальное программное обеспечение для расчета объема костного блока сразу после операции, и сравнивали полученные данные с показателями через 6 недель после операции. Было обнаружено, что общий объем костного фрагмента уменьшился с 1,68 до 1,29 см³, в то время как объем верхней половины костного блока уменьшился с 0,89 до 0,53 см³.

Совершенствование и улучшение доступности технического обеспечения для обработки и моделирования КТ-исследований позволило улучшить точность определения степени резорбции кости, однако методы оценки оказались слишком сложны для воспроизведения и применения в клинической практике. В некоторых исследованиях авторы выделяли две степени резорбции трансплантата: частичную резорбцию (ограничивается верхними или нижними винтами) и полную резорбцию, но такая классификация скорее представляется качественной с ограниченным клиническим значением [15, 18]. Zhu Y. и соавт. предложили свою методику оценки степени резорбции кости на основе КТ [19]. Авторы выделяли 4 степени резорбции костной ткани трансплантата: степень 0 – трансплантат без признаков резорбции, винт и его шляпка полностью погружены в костный блок; степень 1 – фрагмент клювовидного отростка немного резорбирован, обнажается только шляпка винта, а стержень винта полностью окружен костной тканью. 2-я степень – костный блок явно резорбирован, а шляпка и часть винта обнажаются

и находятся вне костного блока, но все еще имеется фрагмент трансплантата на переднем крае гленоида; степень III – винт полностью обнажен, костный блок резорбирован, на переднем крае гленоида костной массы не остается. По результатам наблюдения авторов через 1 год у 63 пациентов было выявлено 6 случаев (9,5 %) нулевой степени, 26 случаев (41,3 %) I степени, 25 случаев (39,7 %) II степени и 6 случаев (9,5 %) III степени резорбции. Такая методика акцентирована на обнажении и последующем выстоянии имплантатов, а также выявлении риска возможных осложнений. В настоящее время эта методика нередко применяется в научных исследованиях [10, 16, 26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резорбция костного блока трансплантата объединенного сухожилия является естественным процессом в ходе его ремоделирования и остеоинтеграции с суставным отростком лопатки. Степень резорбции определяется взаимным влиянием ряда факторов, среди которых кровоснабжение, расположение костного блока, распределение нагрузки, по-видимому, имеют наиболее значение. Объективная оценка резорбции костного блока необходима для прогнозирования исходов ремоделирования, коррекции реабилитации и в перспективе активного воздействия на процессы остеоинтеграции трансплантата.

Представленная методика количественной оценки резорбции проста в воспроизведении, субъективность сводится к минимуму – оценка консолидации проводится не визуально, а использованием объективных факторов – подсчета плотности ткани в единицах Хаунсфильда с помощью программного обеспечения. Она применима при анализе корреляции между выраженностью резорбции, послеоперационными осложнениями или рисками ревизии. Становится также доступным более объективный анализ влияния других факторов и предикторов нарушения интеграции, таких как возраст, пол, вредные привычки, физическая активность пациентов, наличие предоперационного дефекта и его размеры, расположение костного блока. Результаты, полученные в этих исследованиях, могут внести положительный вклад в решение проблемы неконтролируемой резорбции костного блока трансплантата после операции Latarjet.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Dugas J.R., Crozier M.W. Traumatic anterior instability: Treatment options for initial instability. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*. 2018;26(3):95–101. doi: 10.1097/JSA.000000000000203.
2. Leroux T., Ogilvie-Harris D., Veillette C. et al. The epidemiology of primary anterior shoulder dislocations in patients aged 10 to 16 years. *The American Journal of Sports Medicine*. 2015;43(9):2111–2117. doi: 10.1177/0363546515591996.

3. Olds M., Ellis R., Parmar P. et al. The immediate and subsequent impact of a first-time traumatic anterior shoulder dislocation in people aged 16–40: Results from a national cohort study. *Shoulder Elbow*. 2021;13(2):223–232. doi: 10.1177/1758573220921484.
4. Roberts S.B., Beattie N., McNiven N.D. et al. The natural history of primary anterior dislocation of the glenohumeral joint in adolescence. *The Bone & Joint Journal*. 2015;97-B(4): 520–526. doi: 10.1302/0301-620X.97B4.34989.
5. Bottoni C.R., Wilckens J.H., DeBerardino T.M. et al. A prospective, randomized evaluation of arthroscopic stabilization versus nonoperative treatment in patients with acute, traumatic, first-time shoulder dislocations. *The American Journal of Sports Medicine*. 2002;30(4):576–580. doi: 10.1177/03635465020300041801.
6. Jakobsen B.W., Johannsen H.V., Suder P. et al. Primary repair versus conservative treatment of first-time traumatic anterior dislocation of the shoulder: a randomized study with 10-year follow-up. *Arthroscopy*. 2007;23(2):118–123. doi: 10.1016/j.arthro.2006.11.004.
7. Hurley E.T., Jamal M.S., Ali Z.S. et al. Long-term outcomes of the Latarjet procedure for anterior shoulder instability: a systematic review of studies at 10-year follow-up. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2019;28(2):e33–e39. doi: 10.1016/j.jse.2018.08.028.
8. Chillemi C., Guerrisi M., Pagliarlunga C. et al. Latarjet procedure for anterior shoulder instability: a 24-year follow-up study. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2021;141(2):189–196. doi: 10.1007/s00402-020-03426-2.
9. Giles J.W., Degen R.M., Johnson J.A. et al. The Bristow and Latarjet procedures: why these techniques should not be considered synonymous. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2014;96(16):1340–1348. doi: 10.2106/JBJS.M.00627.
10. Tanaka M., Hanai H., Kotani Y. et al. Open bristow versus open latarjet for anterior shoulder instability in rugby players: Radiological and clinical outcomes. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2022;10(5):23259671221095094. doi: 10.1177/23259671221095094.
11. Griesser M.J., Harris J.D., McCoy B.W. et al. Complications and re-operations after Bristow-Latarjet shoulder stabilization: a systematic review. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2013;22(2):286–292. doi: 10.1016/j.jse.2012.09.009.
12. Longo U.G., Loppini M., Rizzello G. et al. Latarjet, Bristow, and Eden-Hybinette procedures for anterior shoulder dislocation: systematic review and quantitative synthesis of the literature. *Arthroscopy*. 2014;30(9):1184–1211. doi: 10.1016/j.arthro.2014.04.005.
13. Butt U., Charalambous C.P. Complications associated with open coracoid transfer procedures for shoulder instability. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2012;21(8):1110–1119. doi: 10.1016/j.jse.2012.02.008.
14. Hendy B.A., Padegimas E.M., Kane L. et al. Early postoperative complications after Latarjet procedure: a single-institution experience over 10 years. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2021;30(6):e300–e308. doi: 10.1016/j.jse.2020.09.002.
15. Kordasiewicz B., Małachowski K., Kiciński M. et al. Intraoperative graft-related complications are a risk factor for recurrence in arthroscopic Latarjet stabilisation. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2019;27(10):3230–3239. doi: 10.1007/s00167-019-05400-x.
16. Cohen M., Zaluski A.D., Siqueira G.S.L. et al. Risk factors for coracoid graft osteolysis after the open latarjet procedure. *Revista brasileira de ortopedia (Sao Paulo)*. 2020;55(5):585–590. doi: 10.1055/s-0039-1698799.
17. Kee Y.M., Kim J.Y., Kim H.J. et al. Fate of coracoid grafts after the Latarjet procedure: will be analogous to the original glenoid by remodelling. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2018;26(3):926–932. doi: 10.1007/s00167-017-4808-z.
18. Kordasiewicz B., Kicinski M., Małachowski K. et al. Comparative study of open and arthroscopic coracoid transfer for shoulder anterior instability (Latarjet)-computed tomography evaluation at a short term follow-up. Part II. *International Orthopaedics*. 2018;42(5):1119–1128. doi: 10.1007/s00264-017-3739-0.
19. Zhu Y.M., Jiang C.Y., Lu Y. et al. Coracoid bone graft resorption after Latarjet procedure is underestimated: a new classification system and a clinical review with computed tomography evaluation. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2015;24(11):1782–1788. doi: 10.1016/j.jse.2015.05.039.
20. Di Giacomo G., Costantini A., de Gasperis N. et al. Coracoid graft osteolysis after the Latarjet procedure for anteroinferior shoulder instability: a computed tomography scan study of twenty-six patients. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2011;20(6):989–995. doi: 10.1016/j.jse.2010.11.016.
21. Deng Z., Liang D., Zhu W. et al. A pilot study of blood supply of the coracoid process and the coracoid bone graft after Latarjet osteotomy. *Bioscience Reports*. 2019;39(11):BSR20190929. doi: 10.1042/BSR20190929. doi: 10.1042/BSR20190929.
22. Sano H., Komatsuda T., Abe H. et al. Proximal-medial part in the coracoid graft demonstrates the most evident stress shielding following the Latarjet procedure: a simulation study using the 3-dimensional finite element method. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2020;29(12):2632–2639. doi: 10.1016/j.jse.2020.03.037.
23. Dalmas Y., Thélou C.E., Laumonerie P. et al. Arthroscopic double-button Latarjet osteolysis and remodeling at 1-year follow-up. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2022;31(12):e603–e612. doi: 10.1016/j.jse.2022.04.004.
24. Haeni D.L., Opsomer G., Sood A. et al. Three-dimensional volume measurement of coracoid graft osteolysis after arthroscopic Latarjet procedure. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2017;26(3):484–489. doi: 10.1016/j.jse.2016.08.007.
25. Xu J., Liu H., Lu W. et al. Modified arthroscopic Latarjet procedure: Suture-button fixation achieves excellent remodeling at 3-year follow-up. *American Journal of Sports Medicine*. 2020;48(1):39–47. doi: 10.1177/0363546519887959.
26. Zhu Y., Jiang C., Song G. Arthroscopic versus open latarjet in the treatment of recurrent anterior shoulder dislocation with marked glenoid bone loss: A prospective comparative study. *American Journal of Sports Medicine*. 2017;45(7):1645–1653. doi: 10.1177/0363546517693845.

27. Sahu D., Shah D., Shetty G. Coracoid graft resorption after the Latarjet procedure does not depend on the preoperative glenoid defect. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2023; 32(3):e94–e105. doi: 10.1016/j.jse.2022.09.013.

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

Информация об авторах

А.С. Трегубов – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; as.tregubov@yandex.ru

Д.А. Маланин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; malanin67@mail.ru

Л.Л. Черезов – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; lchrzv@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 05.07.2023; одобрена после рецензирования 12.10.2023; принята к публикации 15.02.2024

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

Information about the authors

A.S. Tregubov – Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; as.tregubov@yandex.ru

D.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

L.L. Cherezov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; lchrzv@rambler.ru

The article was submitted 05.07.2023; approved after reviewing 12.10.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Особенности экспрессии цитокератина-7 и цитокератина-14 в шейке матки у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией

Андрей Вагифович Балабеков, Сергей Залимович Чуков, Ольга Святославовна Тужилина ✉

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Аннотация. Цель исследования. Определение активности экспрессии цитокератинов 7 и 14 в эктоцервиксе и очагах эндоцервикоза у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, обнаруженной при рутинном методе гистологического исследования при окраске гематоксилином-эозином. **Материал и методы.** Шейки матки с выявленной цервикальной интраэпителиальной неоплазией, обусловленной инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ) различной степени патогенности (вирусы папилломы человека низкого онкогенного риска (LR-HPV) – типы 6 и 11 ($n = 9$), промежуточного – типы 26, 53, 66 ($n = 25$), а также вирусы высокого онкогенного риска (HR-HPV) – типы 16, 18, 31, 33 ($n = 19$)). Группа сравнения – фрагменты шейки матки без подтвержденной при рутинном гистологическом исследовании цервикальной интраэпителиальной неоплазии ($n = 20$). С помощью стандартного иммуногистохимического метода оценили экспрессию цитокератина-7 и 14 в эктоцервиксе и очагах эндоцервикоза шейки матки. **Результаты.** LSIL/CIN-1, сопряженная с инфицированием LR-HPV типов 6 и 11, характеризуется отсутствием экспрессии СК-7 и слабой, в некоторых случаях умеренной экспрессией СК-14. HSIL/CIN-2, сопряженная с инфицированием HR-HPV типов 26, 53, 66 характеризуется слабой экспрессией СК-7 и умеренной экспрессией СК-14. HSIL/CIN-3, сопряженная с инфицированием HR-HPV типов 16, 18, 31, 33 характеризуется умеренной экспрессией СК-7 и высокой экспрессией СК-14. В контрольной группе сравнения в подавляющем большинстве случаев отмечается отрицательная или слабая экспрессия СК-7 и СК-14. **Заключение.** Особенности экспрессии СК-7 и СК-14 в эктоцервиксе, зоне трансформации и очагах эндоцервикоза шейки матки при выявленном инфицировании ВПЧ необходимо учитывать в качестве морфологических критериев для постановки диагноза. Данные критерии следует рассматривать как принцип стандартизации морфологического исследования шейки матки, поскольку при использовании данного метода показана достаточно высокая достоверность раннего выявления предраковых заболеваний.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, иммуногистохимическое исследование, рак шейки матки

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Features of cytokeratin-7 and cytokeratin-14 expression in the cervix in women with cervical intraepithelial neoplasia

Andrey V. Balabekov, Sergey Z. Chukov, Olga S. Tuzhilina ✉

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract. Determination of the activity of expression of cytokeratins 7 and 14 in the ectocervix and foci of endocervicosis in women with cervical intraepithelial neoplasia detected by routine histological examination using hematoxylin-eosin staining. **Material and methods:** Cervix with identified cervical intraepithelial neoplasia caused by infection with human papillomavirus (HPV) of varying degrees of pathogenicity (low-risk human papillomavirus (LR-HPV) – types 6 and 11 ($n = 9$), intermediate – types 26, 53, 66 ($n = 25$), as well as high-risk viruses oncogenic risk (HPV) – 16, 18, 31, 33 types ($n = 19$)). The comparison group consisted of fragments of the cervix without cervical intraepithelial neoplasia confirmed by routine histological examination ($n = 20$). The expression of cytokeratin-7 and 14 in the ectocervix and foci of cervical endocervicosis was evaluated using a standard immunohistochemical method. **Results:** LSIL/CIN-1, associated with infection with LR-HPV types 6 and 11, is characterized by the absence of expression of SC-7 and weak, in some cases moderate expression of SC-14. HSIL/CIN-2, associated with infection with HPV types 26, 53, 66, is characterized by weak expression of SC-7 and moderate expression of SC-14. HSIL/CIN-3, associated with infection with HPV types 16, 18, 31, 33, is characterized by moderate expression of SC-7 and high expression of SC-14. In the control group of comparison, in the vast majority of cases, negative or weak expression of CC-7 and SC-14 is noted. **Conclusion:** Features of the expression of SC-7 and SC-14 in the ectocervix, the transformation zone and foci of cervical endocervicosis with HPV infection detected should be taken into account as morphological criteria for diagnosis. These criteria should be considered as the principle of standardization of morphological examination of the cervix, since using this method shows a sufficiently high reliability of early detection of precancerous diseases.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, immunohistochemical study, cervical cancer

В связи с увеличением частоты плоскоклеточной карциномы шейки матки возникает повышенный интерес к изучению фоновых и предраковых изменений

шейки матки. Первостепенное место при этом имеет иммуногистохимическое исследование [1]. Известно, что ведущим фактором предраковой патологии шейки

матки является цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN), или же «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение» (Squamous Intraepithelial Lesion – SIL). Выделяют SIL низкой и высокой степени, а также инвазивную карциному шейки матки (РШМ). SIL низкой степени (LSIL) представляет собой морфологические изменения, сопряженные с CIN I степени (CIN 1); SIL высокой степени (HSIL) – с CIN II и III степени, а также внутриэпителиальный рак. CIN2 и CIN3 отнесены к HSIL, так как они могут трансформироваться до инвазивного РШМ. Известно, что при CIN1 в 10 % наблюдений происходит обратное развитие только до CIN2–3, тогда как при CIN2–3 у 10 % женщин возникает инвазивный РШМ через 10–20 лет.

Вследствие взаимосвязи между ВПЧ и преинвазивной патологией шейки матки показана роль различных типов ВПЧ в развитии CIN2+ или HSIL [2]. Преинвазивные изменения плоского эпителия шейки матки являются гистологическим диагнозом, основанным в результате исследования ткани образца биопсии шейки матки.

В руководстве ASCCP в 2019 году для раннего определения инвазивной карциномы шейки матки и его предшественников рекомендуется применение протоколов, основанных на гистопатологии, с применением общепринятой терминологии плоскоклеточного рака нижних аногенитальных отделов, предложенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). CIN в данных рекомендациях оценивается как 1, 2 или 3 в зависимости от того, какая часть эпителиального слоя содержит атипичные клетки. CIN-1 с поражением нижней трети эпителиального пласта часто спонтанно регрессирует в течение 6–12 месяцев. При поражении $\frac{2}{3}$ толщины эпителия она обозначается как CIN-2. На данной стадии процесс также обратим, в 40 % случаев регрессирует спонтанно, без применения специального лечения.

Когда клеточная атипия затрагивает более $\frac{2}{3}$ толщины эпителиального пласта, она обозначается как CIN-3. Этот термин включает тяжелую дисплазию и карциному *in situ* (CIS). CIN-3 является предшественником инвазивного рака; существуют данные, согласно которым около трети подобных поражений способны к спонтанной регрессии [3]. Как правило, после результатов кольпоскопии, соответствующей CIN 2+, пациентов обычно направляют на процедуру петлевого электрохирургического иссечения (LEEP) с дальнейшей оценкой риска по результатам патолого-анатомического исследования образца шейки матки и определением CIN-2 и CIN-3. На практике выясняется, что не все лаборатории могут произвести верную дифференциальную диагностику [4].

В настоящее время вопрос верификации CIN достаточно неоднозначен. Не существует унифицированных критериев в подходе к изучению плоско-

клеточных интраэпителиальных пролиферативных поражений, а также прогностических критериев потенциального прогрессирования в преинвазивные формы и рак шейки матки на ранних этапах. Некоторые метапластические и реактивные поражения, не связанные с ВПЧ или неоплазией, могут имитировать поражения CIN-1.

В настоящее время также все чаще возникают сложности в дифференциации CIN-1 от реактивной плоскоклеточной пролиферации. Некоторые гистологические находки, которые могут напоминать CIN-1, включают плоскоклеточную метаплазию, гиперплазию резервных клеток, микрожелезистую гиперплазию и цервицит. Несмотря на различные предложенные морфологические критерии различия CIN-1 от других патологических состояний, ее имитирующих, дифференциация все еще далека от совершенства [5].

Цитокератины (СК) являются крупнейшей подгруппой промежуточных филаментов белков, в основном экспрессируемых в эпителиальных тканях. СК играют ведущую роль при определении структурной целостности эпителия при различных видах патологии, степени выраженности пролиферативной функции, апоптозе, миграции, адгезии и молекулярной передаче сигналов. На основании двумерной миграции геля и молекулярной массы они подразделяются на тип I, то есть кислотные (СК9-СК28) и тип II – основные (СК1-8 и СК 71-74). СК устойчивы к деструкции, обладают высокой точностью экспрессии, обладают высоким уровнем антигенности. Все СК имеют высокую базовую молекулярную структуру цитоплазматических IF-белков [6].

Цитокератин 7 (СК-7) относится к нейтрально-основной группе промежуточных филаментов (ПФ) или тканеспецифических белков, имеющих молекулярную массу 52,5–68 кДа. В норме он экспрессируется клетками переходного эпителия мочевыводящих путей, призматического (секреторного) эпителия желез и их протоков, а также клетками мезотелия [7]. Экспрессия СК-7 обычно характерна для резервных и призматических клеток слизистой оболочки эндоцервикса и клетками плоского эпителия в случаях, когда вследствие каких-либо причин происходит изменение фенотипа этих клеток, что является предиктором прогрессирования CIN. Данный факт объясняется тем, что камбиальные клетки эпителия, за счет которых происходит регенерация эпителиоцитов при различного рода повреждениях, являются бипотентными. Резервные клетки могут дифференцироваться как в клетки многослойного плоского эпителия, так и в клетки железистого эпителия. При гиперэкспрессии СК-7 чаще всего имеется тенденция к формированию раковых опухолей с двойной (железисто-плоскоклеточной) дифференцировкой. Кроме того, не исключается возникновение рака на фоне не только собственно

предраковых (CIN2, CIN3), но и фоновых состояний и заболеваний шейки матки, среди которых можно особо выделить аденоакантоз и гиперплазию железистых клеток, возникающие чаще всего в железах у места стыка (переходной зоны) многослойного плоского и железистого эпителия шейки матки [8]. Согласно современным исследованиям, не исключается роль в патогенезе патологии шейки матки самого СК-7. Кроме того, СК-7 является важным маркером клеток плоскоклеточного соединения, соответствующего месту наиболее частого возникновения рака шейки матки. Также была оценена взаимосвязь между экспрессией СК-7 и характеристиками опухоли, такими как гистологический тип CIN, тип и степень злокачественности опухоли при ее выявлении [9]. Кроме того, было установлено, что внутриэпителиальные поражения, возникающие из резервных клеток, экспрессируют СК-17.

Практически все преинвазивные и инвазивные плоскоклеточные карциномы были индуцированы ВПЧ высокого онкогенного риска. Возникновение хромосомных aberrаций прогрессировало по мере возрастания степени тяжести CIN и, как следствие, интенсивности экспрессии СК-7 и СК-17. Наиболее часто выявлялись мутации в генах PIK3CA -E545K, PIK3CA, SMAD1, HRAS, RB1 и EGFR. Активирующие драйверные мутации были выявлены только при инвазивном раке [10].

СК-14 является членом семейства кератинов I типа белков промежуточных филаментов, который составляет промежуточные нити типа I (IF) внутрицитоплазматического цитоскелета и состоит из кислых белков с низкой молекулярной массой, коэкспрессируемый во время дифференцировки эпителиальных тканей. Данные, связывающие активность экспрессии СК-14 при патологических процессах многослойного плоского неороговевающего эпителия и зон эндоцервикоза шейки матки практически не встречаются в литературе [11].

Существуют результаты исследования интенсивности экспрессии СК-19, p16, в совокупности с определением ВПЧ, показатели которых были положительны во всех случаях CIN-3. Для каждого белка было характерно диффузное или очаговое окрашивание с топографическими различиями. Очаговое окрашивание СК-19 и комплексной ДНК ВПЧ обычно отмечалось в нижних слоях CIN-3. Очаги окрашивания p16 совпадали с очагами экспрессии СК-19. Эти результаты позволяют предположить, что СК-19 связан с вирусной интеграцией, что способствует вирусной репликации и злокачественной трансформации клеток, пораженных ВПЧ. Интерпретация окрашивания СК19 использовалась ранее как маркер для прогнозирования статуса ВПЧ и уровня онкобелка E7 в опухолях шейки матки [12]. Некоторые авторы предлагали использовать вспомогательные молекулярные лабораторные

методы, такие как гибридизация *in situ*, для лучшего различия поражений CIN 1 от неопухолевых сомнительных поражений шейки матки, и применять эти данные с целью контроля качества.

Другие авторы выступают за использование биомаркеров, включая p16^{Ink4a}, признавая, что различные исследования, изучающие p16^{Ink4a}, показали фокальную иммуногистохимическую реактивность для p16^{Ink4a} в нормальной эпителии шейки матки, плоскоклеточной метаплазии и при некоторых воспалительных состояниях [13]. Также следует помнить о случаях ВПЧ-негативных цервикальных карцином, как достаточно редко встречающихся, составляя менее 10 % всех карцином шейки матки [14]. ВПЧ в возрастной группе постменопаузы чаще всего является сочетанным: инфицированные пациентки в этой возрастной группе имеют повышенный риск прогрессирования в инвазивную карциному. Кроме того, атрофические изменения шейки матки могут затруднить дифференциальную диагностику плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени злокачественности (HSIL) [15].

Проанализировав различные литературные источники, мы выявили, что многие вопросы касаются ранней диагностики рака шейки матки (РШМ) остаются малоизученными и спорными. Учитывая, что от прогрессирования основного заболевания в течение первых 5 лет погибают от 30 до 45 % больных местнораспространенным (МР) РШМ, поиск надежных прогностических критериев является значимым [16].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить экспрессию СК-7 и СК-14 в многослойном плоском неороговевающем эпителии влагалищной части шейки матки и очагах эндоцервикоза, выявить особенности экспрессии в зависимости от степени тяжести CIN с учетом обнаруженного типа ВПЧ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовались биоптаты шейки матки, оцениваемые при помощи рутинного гистологического исследования в виде световой микроскопии с определением CIN. В зависимости от степени тяжести CIN и инфицированности ВПЧ, полученные результаты разделили на 3 группы: 1-я – CIN легкой степени тяжести, сопряженная с ВПЧ низкого онкогенного риска ($n = 9$), умеренного онкогенного риска ($n = 7$) и высокого онкогенного риска ($n = 3$); 2-я – с CIN умеренной степени тяжести, сопряженной с ВПЧ умеренного онкогенного риска ($n = 12$) и высокого онкогенного риска ($n = 6$); 3-я – с CIN тяжелой степени, сопряженной с ВПЧ умеренного онкогенного риска ($n = 6$) и высокого онкогенного риска ($n = 10$).

Во всех случаях CIN сочеталась с эндоцервикозом и хронический неспецифическим цервицитом.

Группу сравнения ($n = 20$) составили образцы шейки матки без CIN, не инфицированные ВПЧ.

Фрагменты шейки матки размерами от $0,4 \times 0,2 \times 0,2$ до $0,5 \times 0,5 \times 0,5$, иссеченные с захватом эктоцервикса, обработанные стандартным способом, готовили к проведению иммуногистохимического исследования. Для фонового окрашивания использовали гематоксилин. Визуализацию образцов осуществляли при помощи светового микроскопа Micros (Австрия), исследуя 100 клеток в 10 полях зрения при увеличении в 400 раз. Интенсивность иммуногистохимического исследования оценивали в баллах: 0 – негативная реакция, 1 – слабая, 2 – умеренно выраженная, 3 – максимальная) и вычисляли индекс экспрессии (ИЭ) цитокератина-7 и цитокератина-14 по формуле: $ИЭ = \sum P(i) \times i/100$, где i – интенсивность окраски клеток в баллах, $P(i)$ – процент позитивных клеток.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программного обеспечения Statistica, определяя непараметрический критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия СК-7 ткани шейки матки в эпителиоцитах многослойного плоского эпителия эктоцервикса и очагах эндоцервикоза в группе сравнения не наблюдалась (см. таблицу). Экспрессия СК-14 ткани шейки матки в эпителиоцитах многослойного плоского эпителия эктоцервикса и очагах эндоцервикоза в группе сравнения наблюдалась в базальном слое и характеризовалась как очаговая и слабо выраженная. Интенсивность иммуногистохимической реакции возрастала по мере тяжести CIN и степени онкогенности ВПЧ. Максимальное значение ИЭ (2,85 усл. ед.), соответствующее наиболее интенсивной экспрессии СК-14, а ИЭ (1,5 усл. ед.) соответствовал экспрессии СК-7 в очагах эндоцервикоза и выявлено при CIN тяжелой степени (HSIL), обусловленной инфицированием ВПЧ высокого онкогенного риска. В данный период чаще всего происходит малигнизация эпителиоцитов с формированием преинвазивной карциномы. СК-позитивные эпителиоциты (85 %) были выявлены в резервных клетках в очагах эндоцервикоза. Полученные результаты позволяют предположить зависимость интенсивности экспрессии СК-7 и СК-14 к возможному риску быстрого прогрессирования CIN и трансформацию в рак шейки матки на ранних этапах. При CIN легкой степени тяжести (LSIL), обнаруженной у 19 женщин, сопряженной с ВПЧ низкого онкогенного риска у 9 (47,3%) из них экспрессии СК-7 выявлено не было, однако отмечалась слабо выраженная экспрессия СК-14 в базальном слое эктоцервикса и фокально – в очагах эндоцервикоза. При LSIL/CIN-1, сопряженной с ВПЧ умеренного онкогенного риска,

в 7 (36,8 %) образцах отмечалась слабая очаговая экспрессия СК-7 в базальном слое эктоцервикса, которая не выявлялась в очагах эндоцервикоза; в то же самое время отмечалась умеренная диффузно-очаговая экспрессия СК-14 в базальном и парабазальном слое эктоцервикса и слабая экспрессия СК-14 в очагах эндоцервикоза.

В 3 образцах (15,7 %), где был выявлен ВПЧ высокого онкогенного риска, отмечалось слабо выраженная равномерная диффузная экспрессия СК-7 в базальном слое эктоцервикса и очагах эндоцервикоза. Также отмечалось выраженная равномерная диффузная экспрессия СК-14 в базальном и парабазальном слое эктоцервикса и очагах эндоцервикоза.

При HSIL/CIN-2, обнаруженной у 18 пациенток, сопряженной с ВПЧ умеренного онкогенного риска в 12 случаях (66,6 %), отмечалась равномерная диффузно-очаговая слабо выраженная экспрессия СК-7 с ИЭ (0,35 усл. ед.), с поражением $2/3$ эпителиального пласта, а также очаговая слабая экспрессия СК-7 в очагах эндоцервикоза, а также равномерная диффузная экспрессия СК-14 с умеренным значением ИЭ (1,2 усл. ед.), с поражением $2/3$ эпителиального пласта, а также очаговая умеренно выраженная экспрессия СК-14 в очагах эндоцервикоза (ИЭ 1,1 усл. ед.).

При HSIL/CIN-2, обнаруженной в 6 (33,3 %) образцах, сопряженной с ВПЧ высокого онкогенного риска отмечалась равномерная диффузная слабо выраженная экспрессия СК-7 (ИЭ 0,8 усл. ед.), с поражением $2/3$ эпителиального пласта и аналогичный уровень экспрессия СК-7 в очагах эндоцервикоза, а также равномерная диффузная высокая экспрессия СК-14 с максимальным значением ИЭ (2,1 усл. ед.), с поражением $2/3$ эпителиального пласта, а также умеренно выраженная экспрессия СК-14 в очагах эндоцервикоза (ИЭ 1,3 усл. ед.).

При HSIL/CIN-3, обнаруженной у 16 пациенток, сопряженной с ВПЧ умеренного онкогенного риска у 6 (37,5 %) из них, отмечалась умеренно выраженная диффузная экспрессия СК-7 во всей толще эпителиального пласта (ИЭ 1,0 усл. ед.) и умеренно выраженной экспрессия в очагах эндоцервикоза (ИЭ 1,0 усл. ед.), в то же время отмечалась выраженная диффузная экспрессия СК-14 во всей толще эпителиального пласта (ИЭ 2,4 усл. ед.) с умеренно выраженной экспрессией в очагах эндоцервикоза (ИЭ 1,5 усл. ед.).

При HSIL/CIN-3, обнаруженной в 10 (62,5 %) образцах, сопряженной с ВПЧ высокого онкогенного риска, отмечалась равномерная умеренная диффузная экспрессия СК-7 с максимальным значением ИЭ (1,4 усл. ед.), с поражением всей толщи эпителиального пласта, а также умеренная экспрессия СК-7 в очагах эндоцервикоза (ИЭ 1,5 усл. ед.), (см. рис. а).

При HSIL/CIN-3, обнаруженной в 10 (62,5 %) образцах, сопряженной с ВПЧ высокого онкогенного

риска, отмечалась равномерная выраженная диффузная экспрессия цитокератина-14 с максимальным значением ИЭ (2,85 усл.ед.), с поражением всей толщи

эпителиального пласта, а также выраженная экспрессия СК-14 в очагах эндоцервикоза (ИЭ 2,85 усл. ед.), (см. рис. б).

Динамика индекса экспрессии СК-7 и СК-14 в многослойном плоском неороговевающем эпителии эктоцервикса и очагах эндоцервикоза с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести, с учетом наличия ВПЧ и в группе сравнения ($M \pm m$)

Степень тяжести цервикальной интраэпителиальной неоплазии	Сопряженность патологии с ВПЧ	Структура шейки матки			
		Эктоцервикс, усл. ед.		Очаги эндоцервикоза, усл. ед.	
		СК-7	СК-14	СК-7	СК-14
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени тяжести (LSIL/CIN-1)	Группа сравнения ($n = 20$) Сопряженная с ВПЧ низкого онкогенного риска ($n = 9$) Сопряженная с ВПЧ умеренного онкогенного риска ($n = 7$) Сопряженная с ВПЧ высокого онкогенного риска ($n = 3$)	0	0,05	0	0,05
		0	0,15 ± 0,03	0	0,10 ± 0,03
		0,20 ± 0,04	1,00 ± 0,06	0,15 ± 0,03	0,40 ± 0,04
		0,60 ± 0,04	1,30 ± 0,07	0,20 ± 0,04	1,30 ± 0,07
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия умеренной степени тяжести (HSIL/CIN-2)	Группа сравнения ($n = 20$) Сопряженная с ВПЧ умеренного онкогенного риска ($n = 12$) Сопряженная с ВПЧ высокого онкогенного риска ($n = 6$)	0	0,05	0	0,05
		0,35 ± 0,04	1,20 ± 0,06	0,25 ± 0,04	1,10 ± 0,06
		0,80 ± 0,05	2,10 ± 0,15* ($p = 0,07$)	0,80 ± 0,05	1,30 ± 0,07* ($p = 0,02$)
		0,80 ± 0,05	2,10 ± 0,15* ($p = 0,07$)	0,80 ± 0,05	1,30 ± 0,07* ($p = 0,02$)
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени (HSIL/CIN-3)	Группа сравнения Сопряженная с ВПЧ умеренного онкогенного риска ($n = 6$) Сопряженная с ВПЧ высокого онкогенного риска ($n = 10$)	0	0,05	0	0,05
		1,00 ± 0,06* ($p = 0,03$)	2,40 ± 0,17* ($p = 0,08$)	1,00 ± 0,06	1,50 ± 0,08
		1,40 ± 0,07	2,85 ± 0,36	1,50 ± 0,08	2,85 ± 0,36
		1,40 ± 0,07	2,85 ± 0,36	1,50 ± 0,08	2,85 ± 0,36

* $p < 0,05$ – достоверность различий средних величин в группе сравнения.

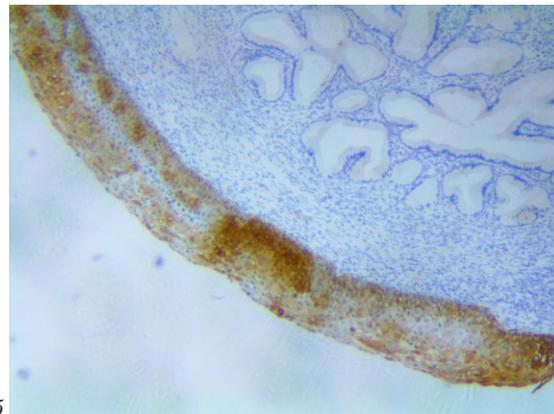
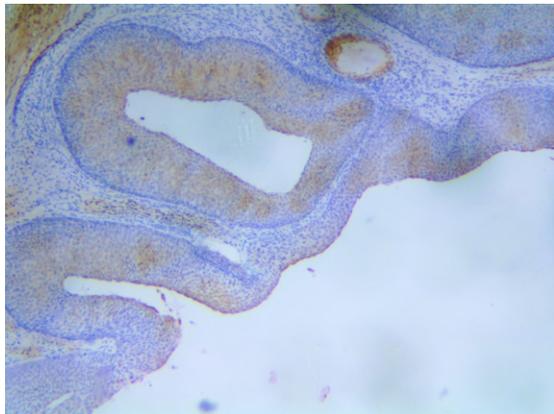


Рис. Иммуноэкспрессия цитокератина-7 и цитокератина-14 в эктоцервиксе и очагах эндоцервикоза шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени, сопряженной с ВПЧ высокого онкогенного риска:

а – высокий уровень экспрессии ЦК-7 при HSIL/CIN-3 в эктоцервиксе и очагах эндоцервикоза с поражением всей толщи эпителиального пласта ($\times 400$); б – высокий уровень экспрессии ЦК-14 при HSIL/CIN-3 в эктоцервиксе с поражением всей толщи эпителиального пласта ($\times 400$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительная экспрессия СК-7 и СК-14 наблюдалась во всех установленных случаях CIN, слабо выраженную при LSIL/CIN-1, однако стабильно положительную при инфицировании ВПЧ промежуточного и высокого онкогенного риска. Уровень экспрессии возрастал в процессе прогрессирования CIN, а также ин-

фицированием ВПЧ умеренного и высокого онкогенного риска. Таким образом, мы наблюдаем стабильную положительную динамику между степенью тяжести CIN и инфицированием ВПЧ различного онкогенного риска, а также тенденцию к быстрому прогрессированию с возможностью трансформации в рак шейки матки на ранних этапах выявления. Данные критерии

рекомендуется рассматривать в качестве дифференциально-диагностических с целью предупреждения возникновения плоскоклеточного рака шейки матки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. и др. Маркеры апоптоза и белки-регуляторы клеточного цикла при фоновых и предраковых изменениях железистого эпителия шейки матки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013;2(1):12–16.

2. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н. и др. Значение генотипирования вируса папилломы человека в диагностике предраковых поражений шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):30–40. doi: 10.17116/rosakush20212105130

3. David M., Gershenson M.D., Gretchen M. et al. Comprehensive gynecology. *Diagnostic Pathology*. 2017;12(1):18. doi: 10.1186/s13000-017-0609-4.

4. Chung L.K., Egemen D.Ch., Xiaojian M.S. et al. 2019 ASCCP Consensus Guidelines for Risk Management: Risk Assessment Methods, Recommended Management, and Validation. *Journal of Lower Genital Tract Diseases*. 2020;24(2):90–101. doi: 10.1097/LGT.0000000000000528.

5. Redman R., Rufforny I., Liu Ch. et al. The Utility of p16^{Ink4a} in Discriminating Between Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 and Nonneoplastic Equivocal Lesions of the Cervix. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2008;132(5):795–799. doi: <https://doi.org/10.5858/2008-132-795-TUOPID>.

6. Alva N.N., Shetty P., Mysorker V.A. Study of Cytokeratin-7 Expression and Clinicopathological Correlation in Dysplasia and Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2022;23(3):885–891. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.3.885.

7. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: учебное пособие. М.: РУДН, 2008. 109 с.

8. Тощьева Г.А. Экспрессия цитокератина 7 эпителиоцитами шейки матки у женщин с миомами матки. *Молодой ученый*. 2017;43(177):92–99. URL: <https://moluch.ru/archive/177/46126/> (дата обращения: 22.08.2023).

9. Vasilevska D., Rudaitis V., Adamiak-Godlowska A. et al. Cytokeratin Expression Pattern in Human Endometrial Carcinomas and Lymph Nodes Micrometastasis: a Mini-review. *Journal of Cancer*. 2022;13(6):1713–1724. doi: 10.7150/jca.70550.

10. Kashofer K., Reich O., Regauer S. Acquisition of Genetic Aberrations During the Progression of High-Grade Intraepithelial Lesions/Micro-Invasive Squamous Cancers to Widely Invasive Cervical Squamous Cell Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2023;147(12):1438–1445. doi: 10.5858/arpa.2022-0310-OA.

11. Gong H., Zhou H., McKenzie G.W. et al. An updated nomenclature for keratin-associated proteins (KAPs). *International Journal of Biological Sciences*. 2012;8(2):258–264. doi: 10.7150/ijbs.3278.

12. Lee H., Lee H., Cho Y.K. Cytokeratin7 and cytokeratin19 expression in high grade cervical intraepithelial neoplasm and squamous cell carcinoma and their possible association in cervical carcinogenesis. *Diagnostic Pathology*. 2017;12(1):18. doi: 10.1186/s13000-017-0609-4.

13. Grenko R.T., Abendroth C.S., Frauenhoffer E.E. et al. Variance in the interpretation of cervical biopsy specimens obtained for atypical squamous cells of undetermined significance. *American Journal of Clinical Pathology*. 2000 Nov;114(5):735–740. doi: 10.1309/K7C9-X5P0-001B-2HK5.

14. Griesinger L.M., Szczepanski J.M., McMullen E.R. et al. Uncommon Cervical Lesions: A Review and Discussion of the Differential Diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2021;145(7):891–902. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0327-RA>.

15. Banet N., Mao Q., Chu Sh. et al. Comparison of Human Papillomavirus RNA In Situ Hybridization and p16 Immunostaining in Diagnostically Challenging High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in the Background of Atrophy. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2023;147(3):323–330. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0426-OA>.

16. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Савенкова О.В. и др. Иммуногистохимические факторы в прогнозе местнораспространенного рака шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012;3–4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogistohimicheskie-factory-v-prognoze-mestno-rasprostranennogo-raka-sheyki-matki> (дата обращения: 29.08.2023).

REFERENCES

1. Danilova N.V., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E. et al. Markers of apoptosis and cell cycle regulatory proteins in background and precancerous changes in the glandular epithelium of the cervix. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen*. 2013;2(1):12–16. (In Russ.).

2. Zarochentseva N.V., Jijikhiya L.K., Nabieva V.N. et al. The importance of human papillomavirus genotyping in the diagnosis of precancerous lesions of the cervix. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(5):30–40. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush20212105130.

3. David M., Gershenson M.D., Gretchen M. et al. Comprehensive gynecology. *Diagnostic Pathology*. 2017;12(1):18. doi: 10.1186/s13000-017-0609-4.

4. Chung L.K., Egemen D.Ch., Xiaojian M.S. et al. 2019 ASCCP Consensus Guidelines for Risk Management: Risk Assessment Methods, Recommended Management, and Validation. *Journal of Lower Genital Tract Diseases*. 2020;24(2):90–101. doi: 10.1097/LGT.0000000000000528.

5. Redman R., Rufforny I., Liu Ch. et al. The Utility of p16^{Ink4a} in Discriminating Between Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 and Nonneoplastic Equivocal Lesions of the Cervix. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2008;132(5):795–799. doi: <https://doi.org/10.5858/2008-132-795-TUOPID>.

6. Alva N.N., Shetty P., Mysorker V.A. Study of Cytokeratin-7 Expression and Clinicopathological Correlation in Dysplasia and Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2022;23(3):885–891. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.3.885.

7. Babichenko I.I., Kovyazin V.A. New methods of immunohistochemical diagnostics of tumor growth: Textbook. Moscow; RUDN, 2008. 109 p. (In Russ.).

8. Toshieva G.A. Expression of cytokeratin 7 by cervical epithelial cells in women with uterine fibroids. *Molodoi uchenyi = Young scientist*. 2017;43(177):92–99. (In Russ.) URL: <https://moluch.ru/archive/177/46126> (accessed: 22.08.2023).

9. Vasilevska D., Rudaitis V., Adamiak-Godlowska A. et al. Cytokeratin Expression Pattern in Human Endometrial Carcinomas and Lymph Nodes Micrometastasis: a Mini-review. *Journal of Cancer*. 2022;13(6):1713–1724. doi: 10.7150/jca.70550.

10. Kashofer K., Reich O., Regauer S. Acquisition of Genetic Aberrations During the Progression of High-Grade Intraepithelial Lesions/Micro-Invasive Squamous Cancers to Widely Invasive Cervical Squamous Cell Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2023;147(12):1438–1445. doi: 10.5858/arpa.2022-0310-OA.

11. Gong H., Zhou H., McKenzie G.W. et al. An updated nomenclature for keratin-associated proteins (KAPs). *International Journal of Biological Sciences*. 2012;8(2):258–264. doi: 10.7150/ijbs.3278.

12. Lee H., Lee H., Cho Y.K. Cytokeratin7 and cytokeratin19 expression in high grade cervical intraepithelial neoplasm and squamous cell carcinoma and their possible association in cervical carcinogenesis. *Diagnostic Pathology*. 2017;12(1):18. doi: 10.1186/s13000-017-0609-4.

13. Grenko R.T., Abendroth C.S., Frauenhoffer E.E. et al. Variance in the interpretation of cervical biopsy specimens obtained for atypical squamous cells of undetermined significance. *American Journal of Clinical Pathology*. 2000;114(5):735–740. doi: 10.1309/K7C9-X5P0-001B-2HK5.

14. Griesinger L.M., Szczepanski J.M., McMullen E.R. et al. Uncommon Cervical Lesions: A Review and Discussion of the Differential Diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2021;145(7):891–902. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0327-RA>.

15. Banet N., Mao Q., Chu Sh. et al. Comparison of Human Papillomavirus RNA In Situ Hybridization and p16 Immunostaining in Diagnostically Challenging High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in the Background of Atrophy. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2023;147(3):323–330. doi: 10.5858/arpa.2021-0426-OA.

16. Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Savenkova O.V. et al. Immunohistochemical factors in the prognosis of locally advanced cervical cancer. *Tumors of the female reproductive system*. 2012;3–4. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogistohimicheskie-factory-v-prognoze-mestno-rasprostranennogo-raka-sheyki-matki> (accessed: 29.08.2023).

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

Информация об авторах

A.V. Балабеков – доцент кафедры патологической анатомии, кандидат медицинских наук, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; Andrej-balabekov@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8713-1161>

C.З. Чуков – заведующий кафедрой патологической анатомии, профессор, доктор медицинских наук, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; chukov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6074-4229>

O.C. Тужилина – аспирант кафедры патологической анатомии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; Olgatuzilina0313@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-2587-9215>

Статья поступила в редакцию 04.10.2023; одобрена после рецензирования 21.11.2023; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

A.V. Balabekov – Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Candidate of Medical Sciences, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; Andrej-balabekov@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8713-1161>

S.Z. Chukov – Head of the Department of Pathological Anatomy, Professor, Doctor of Medical Sciences, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; chukov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6074-4229>

O.S. Tuzhilina – Postgraduate student of the Department of Pathological Anatomy, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; Olgatuzilina0313@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-2587-9215>

The article was submitted 04.10.2023; approved after reviewing 21.11.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Структурные и органометрические изменения яичников в условиях темновой депривации

Лариса Игоревна Кондакова ✉, Светлана Александровна Калашникова,
Елена Антоновна Калашникова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В эксперименте на белых беспородных половозрелых крысах-самках (в возрасте 4 месяцев) изучено влияние 30-суточной темновой депривации (свето-темновой цикл 24/0 ч, искусственное освещение 300 Лк) на яичники. Установлено, что 30-дневная темновая депривация приводит к атрезии фолликулов, уменьшению количества первичных, вторичных, третичных фолликулов, желтых тел на 19,8 % ($p < 0,05$), 36,3 % ($p < 0,05$), 38,2 % ($p < 0,05$), 37,4% ($p < 0,05$) соответственно. Выявлено уменьшение площади желтых тел, лютеоцитов на 23 % ($p < 0,05$), 13,5 % ($p < 0,05$) соответственно.

Ключевые слова: яичники, преждевременное старение, темновая депривация

Structural and organometric changes of ovaries in conditions of dark deprivation

Larisa I. Kondakova ✉, Svetlana A. Kalashnikova,
Elena 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) on the ovaries was studied in an experiment on white mongrel sexually mature female rats (aged 4 months). It was found that 30-day dark deprivation leads to follicle atresia, a decrease in the number of primary, secondary, tertiary follicles, yellow bodies by 19.8 % ($p < 0.05$), 36.3 % ($p < 0.05$), 38.2 % ($p < 0.05$), 37.4 % ($p < 0.05$) respectively. A decrease in the area of yellow bodies and luteocytes was revealed by 23 % ($p < 0.05$), 13.5 % ($p < 0.05$) respectively.

Keywords: ovaries, premature aging, dark deprivation

Согласно данным Росстата, в первом полугодие 2023 года в России отмечается снижение рождаемости на 2,3 % по сравнению с первым полугодием 2022 года [1]. Эта тенденция может быть обусловлена отсрочкой материнства: родами у женщин после 30 лет [2], что частично объясняется более высоким уровнем дохода и образования, а также негативными условиями труда: работа в ночную смену приводит к нарушению выработки мелатонина и половых гормонов [3]. Световое загрязнение приводит к нарушению синтеза мелатонина, тем самым приводя к нарушению созревания ооцита, ановуляции и раннему прекращению репродуктивной функции [4, 5]. Поэтому ранняя диагностика и коррекция вышеуказанных изменений в женской репродуктивной системе в условиях темновой депривации можно рассматривать как резерв по повышению рождаемости. Изучение новых маркеров преждевременного старения становится актуальным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить влияние преждевременного старения, вызванного темновой депривацией на морфометрические показатели яичников крыс.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на 18 белых беспородных половозрелых крысах-самках (в возрасте 4 месяцев), полученных из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Животные содержались в клетках для крыс при температуре окружающей среды 25 °С со свободным доступом к пище и воде. Экспериментальный протокол был одобрен локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (справка от 25.11.2022 № 2022/164). После двух недель адаптации и синхронизации эстральных циклов, экспериментальные крысы были случайным образом разделены на три группы для изучения

влияния темновой депривации и ее отмены на яичники животных. Первая группа – контрольная ($n = 6$), самки в течение 30 суток находились в 12/12-часовом цикле свет/темнота [искусственное освещение (300 Люкс)], с 31-го по 45-й день внутрижелудочного вводили 2%-ю крахмальную слизь. Группа вторая – опытная ($n = 12$), самки в течение 30 суток находились при 24-часовом искусственном освещении (300 Люкс). Группе второй ($n = 6$) с 31-го по 45-й день внутрижелудочного вводили 2%-ю крахмальную слизь [6, 7].

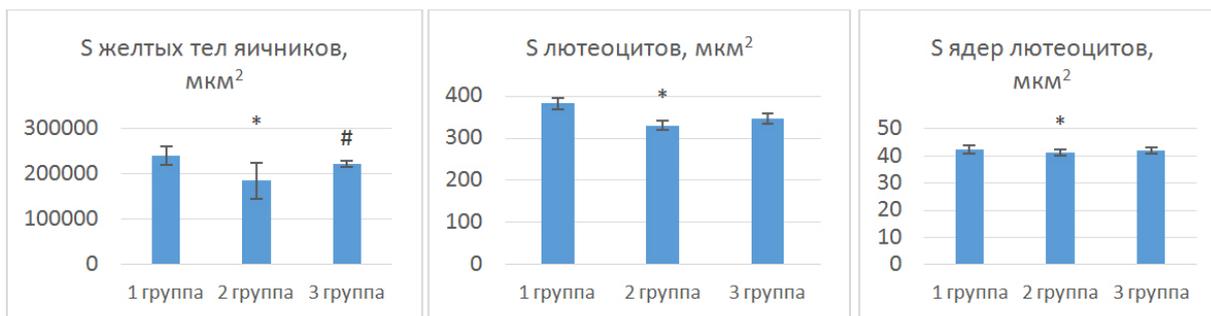
Для микроскопической оценки ткани яичников фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине, помещали в парафин, выполняли на микротоме срезы толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Срезы исследовали с помощью микроскопа Leica DM 1000 (Германия). Проводили количественный и качественный анализ фолликулярного аппарата яичников. Морфометрический анализ проводили с помощью программного комплекса LAS v.4.7 на базе микроскопа Leica DM 1000, Германия, подключенного к компьютерной системе. Морфометрическими параметрами, включенными в это исследование, были площадь желтых тел яичников, площадь лютеоцитов теки, их ядер, площадь лютеоцитов желтого тела яичника, их ядер, а также количество различных типов фолликулов яичников. Морфометрический анализ проводили на предметных стеклах, окрашенных гематоксилином Майера и эозином. Площадь ядра измерялась при увеличении $\times 100$. Параметры изображений появлялись автоматически в виде таблицы в микрометрах, и, наконец, определялось общее количество всех исследованных параметров.

Данные анализировались с помощью GraphPad Prism 8.0. Значимые различия между группами были определены с помощью однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с апостериорным критерием Данна. Все образцы были проверены на нормальность по тесту Шапиро – Уилка. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Круглосуточное искусственное освещение в течение 30 суток привело к утолщению белочной оболочки, однослойный поверхностный эпителий представлен клетками кубической формы. Фолликулы яичников были смещены глубже к мозговому веществу, снижению количества фолликулов, были обнаружены атретические фолликулы. Примордиальные фолликулы в корковом веществе яичника крысы располагались преимущественно одиночно. Их количество уменьшилось на 11,2 % ($p < 0,05$). Также было выявлено изменение количества первичных, вторичных, третичных фолликулов, а именно их уменьшение на 19,8 % ($p < 0,05$), 36,3 % ($p < 0,05$), 38,2 % ($p < 0,05$) соответственно. Количество атретических фолликулов увеличилось на 51,1 % ($p < 0,05$).

Отмечается уменьшение количества желтых тел яичников на 37,4 % ($p < 0,05$). Желтые тела были меньшего размера, их площадь уменьшилась на 23 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Одновременно с этим были уменьшена и площадь лютеоцитов, и их ядер на 13,5 % ($p < 0,05$) и 2,7 % ($p < 0,05$) соответственно (см. рис.).



* $p < 0,05$ – по отношению к показателю животных контрольной группы;

$p < 0,05$ – по отношению к показателю животных опытной группы (ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса, критерий Данна).

Рис. Морфометрические параметры желтых тел яичников крыс с ускоренным старением, вызванным 30-дневной темновой депривацией (свето-темновой цикл 24/0 ч), $M \pm m$

Морфологические изменения были обнаружены в лютеоцитах теки в виде уменьшения их площади и площади ядер на 4,6 и на 8,5 %.

Результаты морфологического исследования яичников через 14 дней после 30-суточной темновой депривации показали увеличение количества первич-

ных, вторичных, третичных фолликулов на 13,4 % ($p < 0,05$), 21,3 % ($p < 0,05$), 27,4 % ($p < 0,05$) соответственно, а также уменьшение количества атретических фолликулов на 23,6 % ($p < 0,05$). Выявлено увеличение количества желтых тел на 12,5 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Наряду с этим отмечается

увеличение площади желтых тел, лютеоцитов желтого тела яичника, ядер лютеоцитов на 19,98 % ($p < 0,05$), 4,87 % ($p < 0,05$) и 1,65 % ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с группой 2 (см. рис.). Изменения выявлены и в лютеоцитах теки: увеличилась их площадь и на 2,97 % и площадь ядер на 4,05 %.

Морфологическое исследование яичников показало, что световой десинхронизм – 30-дневная темновая депривация сопровождается нарушением структурно-функциональной зрелости яичника в виде гипофункции, что подтверждается уменьшением общего количества фолликулов и их морфометрических показателей. Изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и непосредственно в яичниках могут быть обусловлены дисфункцией желтого тела, апоптозом в клетках яичника, что приводит к дефициту питательных веществ в клетках яичников и вызывает метаболические нарушения в микроокружении яичников, тем самым усугубляя снижение функции яичников и приводя к снижению овариального резерва и преждевременному старению яичников [8, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что темновая депривация в течение 30 суток может ускорить старение яичников с помощью нескольких ключевых механизмов, включая апоптоз. Родственные антиоксиданты, такие как мелатонин, могут способствовать восстановлению функции яичников.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Демографический прогноз до 2035 года: Федеральная служба государственной статистики. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/EDN_06-2023.htm (дата обращения 19.09.2023).
2. Выборочное наблюдение репродуктивных планов населения в 2022 году: Федеральная служба государственной статистики. URL: rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/RPN22/reports.html (дата обращения 25.09.2023).
3. Wei T., Li C., Heng Y. et al. Association between night-shift work and level of melatonin: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2020;75:502–509. doi: 10.1016/j.sleep.2020.09.018.
4. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. СПб.: Издательство «Система», 2008. 44 с.
5. Reiter R.J., Tamura H., Tan D.X., Xu X.Y. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertility and Sterility.* 2014;102(2):321–328. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.014.
6. Кондакова Л.И., Калашникова С.А., Полякова Л.В., Букатин М.В. Морфофункциональные изменения семенников крыс при преждевременном старении, вызванном темновой

депривацией. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2022;19(4):123–127. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-123-127.

7. Кондакова Л.И., Багметова В.В., Сиротенко В.С., Доница А.Д. Влияние мелатонина на динамику массы тела и уровень белка Клото в крови у животных с преждевременным старением, вызванным темновой депривацией. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2022;19(4):110–117. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-110-117.

8. Wang H., Wang L. Xiang W. Mechanisms of ovarian aging in women: a review. *Journal of Ovarian Research.* 2023;16:67. doi: 10.1186/s13048-023-01151-z.

9. Yang X., Wang W., Zhang Y. et al. Moxibustion improves ovary function by suppressing apoptosis events and upregulating antioxidant defenses in natural aging ovary. *Life Sciences.* 2019;229:166–172. doi: 10.1016/j.lfs.2019.05.040.

REFERENCES

1. Demographic forecast until 2035: Federal State Statistics Service. (In Russ.) URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/EDN_06-2023.htm (accessed: 19.09.2023).
2. Selective surveillance of population reproductive plans in 2022: Federal State Statistics Service. (In Russ.) URL: rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/RPN22/reports.html (accessed: 25.09.2023).
3. Wei T., Li C., Heng Y. et al. Association between night-shift work and level of melatonin: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2020;75:502–509. doi: 10.1016/j.sleep.2020.09.018.
4. Anisimov V.N., Vinogradova I.A. Aging of the female reproductive system and melatonin. St. Petersburg; Sistema Publishing House, 2008. 44 p. (In Russ)
5. Reiter R.J., Tamura H., Tan D.X., Xu X.Y. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertility and Sterility.* 2014;102(2):321–328. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.014.
6. Kondakova L.I., Kalashnikova S.A., Polyakova L.V., Bukatin M.V. Morphofunctional changes in rat testes during premature aging caused by dark deprivation. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University.* 2022;19(4):123–127. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-123-127.
7. Kondakova L.I., Bagmetova V.V., Sirotenko V.S., Donika A.D. The effect of melatonin on the dynamics of body weight and the level of Klotho protein in the blood of animals with premature aging caused 110 by dark deprivation. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University.* 2022;19(4):110–117. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-110-117.
8. Wang H., Wang L. Xiang W. Mechanisms of ovarian aging in women: a review. *Journal of Ovarian Research.* 2023;16:67. doi: 10.1186/s13048-023-01151-z.
9. Yang X., Wang W., Zhang Y. et al. Moxibustion improves ovary function by suppressing apoptosis events and upregulating antioxidant defenses in natural aging ovary. *Life Sciences.* 2019;229:166–172. doi: 10.1016/j.lfs.2019.05.040.

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, заведующий кафедрой анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7688-9366>, kalashnikova-sa@yandex.ru;

Е.А. Калашникова – студентка 6-го курса 5-й группы лечебного факультета ВолГМУ; elenkalashnikova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 26.09.2023; одобрена после рецензирования 30.09.2023; принята к публикации 15.02.2024.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interests.

Information about the author

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>

E.A. Kalashnikova – 6th year student of the 5th group of the medical faculty of VolgSMU; elenkalashnikova@yandex.ru

The article was submitted 26.09.2023; approved after reviewing 30.09.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Анализ клинических особенностей и фармакотерапии пациентов различных фенотипов с хронической обструктивной болезнью легких в Астраханском регионе

В.И. Петров¹, Е.А. Орлова², И.П. Дорфман², М.А. Орлов², О.В. Шаталова¹✉, К.А. Татжилова²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Выполнено фенотипирование пациентов с выявлением четырех основных фенотипов и варианта фенотипа ХОБЛ + бронхиальная астма (БА). Для комплексной оценки состояния больных ХОБЛ были рассчитаны индексы тяжести заболевания – ADO и коморбидности – Charlson. Установлена умеренная положительная корреляционная связь между индексами ADO и Charlson у пациентов с эмфизематозным ($r = 0,407, p < 0,04$) и смешанным ($r = 0,537, p < 0,001$) фенотипами. Тяжелая степень заболевания ($p < 0,01$) отмечена при эмфизематозном и смешанном фенотипах, соответственно 65 и 54 %. При бронхитическом и ХОБЛ + БА фенотипах подобная тяжесть заболевания составила 31 и 28 %. При анализе особенностей построения персонализированной фармакотерапии у пациентов при разных фенотипах ХОБЛ установлены клинически значимые недостатки лечебного процесса в регионе. Стереотипной ошибкой в тактике назначения бронхолитических препаратов является недостаточность базисной терапии в амбулаторно-поликлинических условиях, составившей 34,7 % случаев, преимущественно в бронхитическом (42,9 %) и смешанном (54 %) фенотипах, что, в свою очередь, приводит к снижению основной цели лечения ХОБЛ. Персонализация фармакотерапии пациентов различных фенотипов с хронической обструктивной болезнью легких оптимизирует десятилетний прогноз выживаемости пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенотипирование, коморбидность, фармакотерапия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-130-140>

Analysis of clinical features and pharmacotherapy of patients different phenotypes with chronic obstructive pulmonary disease in the Astrakhan region

V.I. Petrov¹, E.A. Orlova², I.P. Dorfman², M.A. Orlov², O.V. Shatalova¹✉, K.A. Tatzhikova²

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Patients were phenotyped with the identification of four main phenotypes and a variant of the COPD + bronchial asthma (BA) phenotype. For a comprehensive assessment of the condition of COPD patients, the indices of disease severity – ADO and comorbidity – Charlson were calculated. A moderate positive correlation was established between the ADO and Charlson indices in patients with emphysematous ($r = 0.407, p < 0.04$) and mixed ($r = 0.537, p < 0.001$) phenotypes. The severe degree of the disease ($p < 0.01$) was noted in emphysematous and mixed phenotypes, respectively 65 and 54 %. With bronchitis and COPD+In the phenotypes, the similar severity of the disease was 31 and 28 %. When analyzing the features of the construction of personalized pharmacotherapy in patients with different COPD phenotypes, clinically significant disadvantages of the treatment process in the region were established. A stereotypical mistake in the tactics of prescribing bronchodilators is the insufficiency of basic therapy in outpatient settings, which amounted to 34.7 % of cases, mainly in bronchitic (42.9 %) and mixed (54 %) phenotypes, which, in turn, leads to a decrease in the main goal of COPD treatment. Personalization of pharmacotherapy of patients of various phenotypes with chronic obstructive pulmonary disease optimizes the ten-year prognosis of patient survival.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, phenotyping, comorbidity, pharmacotherapy

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением на фоне персистирующего ограничения воздушного потока, которое обычно сопровождается частыми обострениями и наличием сопутствующей патологии,

существенно утяжеляющей клиническую картину и прогноз. В последние годы для идентификации различных вариантов течения ХОБЛ в клинической практике рекомендуется использование такого термина, как фенотип [1]. Фенотип ХОБЛ представляется совокупностью клинических характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют выделить

различия между больными ХОБЛ на основе клинически значимых параметров: симптомов, частоты обострений, ответа на терапию, скорости прогрессирования заболевания и прогноза [1, 2]. Существуют предположения, что фенотипирование ХОБЛ способно улучшить прогнозирование течения заболевания и осуществление более эффективного контроля терапии [3]. В настоящее время активизировались исследования существующих и новых фенотипов ХОБЛ, имеющих перспективу повышения диагностики этого заболевания. В заключениях различных исследований и практике здравоохранения таких стран, как Китай, Норвегия, Великобритания, Чехия, Сербия и др. реализуются разные подходы к определению и систематизации фенотипов ХОБЛ [2, 3, 4, 5]. В научных исследованиях и практическом здравоохранении России наиболее часто используются следующие фенотипы ХОБЛ: эмфизематозный, бронхитический, ХОБЛ + бронхиальная астма (ХОБЛ + БА), ХОБЛ + бронхоэктазы, с частыми или редкими обострениями и смешанный тип [2, 6].

В последнее время внимание ученых сосредоточено на исследованиях по изучению причин гетерогенности клинической картины и прогрессирования ХОБЛ. В исследованиях осуществляется сравнительный анализ данных спирометрии, оцениваются состояние коморбидной патологии и назначения лекарственных препаратов с учетом клинических фенотипов ХОБЛ. По предварительным данным эти исследования оказали позитивное влияние на формирование подходов в рутинной практике лечения пациентов, позволяющих более эффективно прогнозировать их состояние [3, 4, 5, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких при различных фенотипах, охарактеризовать персонализированную терапию пациентов и индивидуальный прогноз их выживаемости в Астраханском регионе.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено ретроспективное, описательное исследование. Проанализирована медицинская документация стационарных больных ХОБЛ ($n = 219$), пролеченных в пульмонологическом отделении Александрo-Мариинской областной клинической больницы (АМОКБ) г. Астрахани за период 2020–2022 гг. Отбор больных осуществлялся методом сплошной выборки на основе верифицированного клинического диагноза ХОБЛ. Обработка данных вышеуказанной медицинской документации позволила разделить пациентов по принадлежности к конкретным фенотипам ХОБЛ, в ассоциации с которыми проанализированы данные анамнеза, тяжесть течения заболевания, частота его обострений, характер коморбидной патологии и проводимая фармакотерапия. Данные о фармакоте-

рапии в амбулаторных условиях изучались на основании сведений пациентов, полученных от них при поступлении.

Для проведения комплексной оценки состояния больных ХОБЛ для каждого исследуемого фенотипа нами рассчитывался индекс ADO, представляющий интегральную оценку полученной суммы баллов, исходящую из результатов анализа бронхиальной обструкции (Airflow Obstruction – A), диспноэ Dyspnea – D) и возраста больного (Old are – O) [8].

С помощью индекса коморбидности Charlson у больных ХОБЛ оценивалось наличие сопутствующих заболеваний с учетом определенного возраста пациента. Полученные результаты стали основой для составления десятилетнего прогноза выживаемости больных ХОБЛ с соответствующим изучаемым фенотипом. Средними расчетными показателями индекса Charlson явились: 1 балл соответствует вероятности выживания больного в 96 %, 2 балла – 90 %, 3 балла – 77 %, 4 балла – 53 %, 5 баллов – 21 %, при сумме баллов >5 будет составлять менее 20 % [9].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы StatPlus 7.0. Нормальность распределения признаков определяли с помощью теста Шапиро – Уилка. Количественные переменные в случае несоответствия данных нормальному распределению описывали в виде медианы (Me) с указанием межквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль], в случае нормального распределения величины – средним (M) и стандартным отклонением (SD). Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот, n (%). Для сравнения нескольких групп непараметрических переменных применялся критерий Краскела – Уоллиса. Качественные переменные сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. Силы связи между качественными признаками рассчитывалась с использованием критерия V-Крамера (интерпретация значений согласно рекомендациям Rea and Parker). Для анализа взаимосвязи между количественными показателями проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r). Сила корреляционной связи оценивалась как сильная, если коэффициент корреляции составлял от $\pm 0,7$ до ± 1 ; средняя: от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$; слабая: от 0 до $\pm 0,299$. Для количественного определения степени влияния исследуемых факторов было определено отношение шансов с расчетом 95 % ДИ. Различия и корреляции считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных позволил нам разделить пациентов с диагнозом ХОБЛ в соответствии с установленными фенотипами: эмфизематозный, бронхитический, смешанный и ХОБЛ + БА (табл. 1).

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов с различными фенотипами ХОБЛ

Фенотипы	Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ+БА	P-value
Количество пациентов, n (%)	48 (21,9)	35 (16)	50 (22,8)	86 (39,3)	–
Средний возраст, годы (M ± SD)	65,42 ± 8,17	62,40 ± 8,44	65,38 ± 7,52	62,98 ± 8,76	0,179
До 50 лет, n (%)	2 (4)	2 (6)	0	8 (9)	0,140
50–59, n (%)	9 (19)	11 (31)	11 (22)	19 (22)	0,580
60–69, n (%)	22 (45,8)	16 (45,7)	25 (50)	38 (44,1)	0,933
70–79, n (%)	14 (29,2)	6 (17,1)	13 (26)	21 (24,4)	0,651
Старше 80, n (%)	1 (2)	–	1 (2)	–	0,477
Мужчины, n (%)	47 (98)	35 (100)	49 (98)	76 (88)	0,015
Женщины, n (%)	1 (2)	–	1 (2)	10 (12)	–
Индекс курильщика, пачек-лет (Me [25; 75])	45 [30–50]	40 [30–50]	40 [30–45]	40 [30–50]	0,544
Активные курильщики, n (%)	21 (43,7)	14 (40)	20 (40)	24 (27,9)	0,233
Бывшие курильщики, n (%)	21 (43,7)	18 (51,4)	17 (34)	49 (56,9)	0,066

Из табл. 1 следует, что около 40 % пациентов относились к фенотипу ХОБЛ + БА. Их средний возраст составил 63,97 лет и не отличался в группах в зависимости от фенотипа ($p = 0,179$). Наибольшее количество пациентов во всех фенотипах было зарегистрировано в возрастной группе от 60 до 69 лет. Во всех фенотипах пациенты преимущественно были представлены мужчинами. В фенотипе ХОБЛ + БА было зарегистрировано 12 % женщин, что статистически значимо выше по сравнению с другими фенотипами ($p = 0,015$). Индекс курильщика составил 40 [30,0–50,0] пачек-лет, без значимых различий по фенотипам ($p = 0,544$). Во всех исследуемых группах отмечалось превышение допу-

стимого уровня индекса курильщика, представленного в клинических рекомендациях [6]. Это свидетельствовало о присутствии основного фактора риска ХОБЛ во всех фенотипах. Среди всех пациентов сохранялась высокая доля курящих, что обозначало увеличение рисков дальнейшего отягощения ХОБЛ в рамках исследуемых фенотипов. Вместе с тем большее число бывших курильщиков статистически значимо ($p = 0,066$) выявлено среди пациентов с фенотипом ХОБЛ + БА (56,9 %).

Клинико-функциональная характеристика пациентов и факторов, усугубляющих тяжесть течения ХОБЛ, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Клинические характеристики пациентов с различными фенотипами ХОБЛ

Фенотипы	Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ+БА	P-value
SAT, баллы (Me [25; 75])	29 [25,5–31,5]	28 [25,0–32,0]	27 [26,0–28,0]	27 [23,028,25]	0,085
<i>mRC</i>					
2 балла, n (%)	3 (6,2)	6 (17,1)	3 (6)	20 (23,3)	>0,05
3 балла, n (%)	31 (64,6)	19 (54,3)	34 (68)	50 (58,1)	
4 балла, n (%)	14 (29,2)	10 (28,6)	13 (26)	16 (18,6)	
С частыми обострениями, n (%)	43 (89,6)	30 (85,7)	46 (92)	85 (98,8)	0,038
С редкими обострениями, n (%)	5 (10,4)	5 (14,3)	4 (8)	1 (1,2)	
Степень тяжести	–	–	–	–	<0,01
2 ст., n (%)	3 (6)	8 (23)	5 (10)	19 (22)	
3 ст., n (%)	14 (29)	16 (46)	18 (36)	43 (50)	
4 ст., n (%)	31 (65)	11 (31)	27 (54)	24 (28)	

Окочание табл. 2

Фенотипы	Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ+БА	<i>P-value</i>
<i>Дыхательная недостаточность (ДН)</i>					
1 ст., <i>n</i> (%)	16 (33,3)	14 (40)	21 (42)	52 (60,5)	<0,05
2 ст., <i>n</i> (%)	28 (58,3)	19 (54,3)	26 (52)	34 (39,5)	
3 ст., <i>n</i> (%)	3 (6,3)	2 (5,7)	3 (6)	–	
4 ст., <i>n</i> (%)	1 (2,1)	–	–	–	
ХЛС, <i>n</i> (%)	26 (54,2)	19 (54,3)	34 (68)	26 (30,2)	<0,001
Индекс ADO, баллы (Ме [25; 75])	6[5,0–7,0]	5[4,0–5,5]	6[5,0–6,0]	5[4,25–6,0]	<0,001
Индекс Charlson, баллы (Ме [25; 75])	5[4,0–6,0]	5[4,0–7,0]	5[4,0–6,0]	5[4,0–6,0]	0,917
GOLD D, <i>n</i> (%)	43 (89,6)	30 (85,7)	46 (92)	85 (98,8)	0,038
GOLD B, <i>n</i> (%)	5 (10,4)	5 (14,3)	4 (8)	1 (1,2)	
Количество сопутствующих заболеваний (Ме [25; 75])	3 [2,75–5,0]	5[3,0–5,0]	3 [3,0–5,0]	4 [3,0–5,0]	0,226

Примечание: CAT (COPD Assessment Test – оценочный тест по ХОБЛ).

Многокомпонентный индекс ADO со статистической значимостью ($p < 0,001$) преобладал у пациентов эмфизематозного и смешанного фенотипов и меньше всего был у пациентов с бронхитическим фенотипом. Индекс коморбидности Charlson достигал 5 баллов и существенно не различался ($p = 0,917$) по фенотипам ХОБЛ. Медиана сопутствующих с ХОБЛ заболеваний у всех пациентов составила 4, с численным преобладанием в бронхитическом фенотипе 5, хотя и статистически незначимым ($p = 0,226$). Наиболее часто встречающаяся коморбидная патология представлена в табл. 3. На первом месте у пациентов всех фенотипов стоит артериальная гипертензия (АГ). У 63,9 % была зарегистрирована хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая наиболее часто выявлялась при бронхитическом (71,4 %) и смешанном (68 %) фенотипах ХОБЛ. В этих же фенотипах преобладала хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2-й степени тяжести.

У пациентов с бронхитическим фенотипом выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение хронической ишемии мозга (ХИМ) (31,4 %), сахарного диабета (СД) (28,5 %) и ишемической болезни сердца (ИБС) (25,7 %). Различий по другим заболеваниям не выявлено. По факту значение индекса коморбидности зависит как от сопутствующих заболеваний, так и от возраста. Данное предположение было реализовано при проведении анализа взаимосвязи этих факторов в различных фенотипах. У пациентов с эмфизематозным фенотипом преимущественное влияние на индекс коморбидности оказывал возраст ($r = 0,536$, $p < 0,001$), в то время как между сопутствующими заболеваниями и изучаемым индексом Charlson выявлена слабая прямая корреляция ($r = 0,357$, $p = 0,012$). При бронхитическом фенотипе, напротив, выявлена умеренная корреля-

ционная зависимость от сопутствующей патологии ($r = 0,559$, $p < 0,001$). У пациентов со смешанным фенотипом установлена умеренная взаимосвязь с возрастом пациентов ($r = 0,461$, $p < 0,001$), так и наличием сопутствующей патологии ($r = 0,474$, $p < 0,001$). У пациентов с фенотипом ХОБЛ+БА корреляций не обнаружено. При определении взаимосвязи между тяжестью заболевания и коморбидностью выявлена прямая умеренная корреляционная связь между значениями индексов ADO и Charlson у пациентов с эмфизематозным ($r = 0,407$, $p < 0,04$) и смешанным ($r = 0,537$, $p < 0,001$) фенотипами. У пациентов бронхитического и ХОБЛ + БА фенотипов подобных взаимосвязей не выявлено.

В соответствии с рекомендациями GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) пациентам проведено обоснованное разделение на категории, при которых учитываются количество обострений за 1 год и баллов по шкале mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и CAT (COPD Assessment Test) [10]. По расчетным значениям у всех пациентов по шкалам mMRC или CAT количество баллов находилось в параметрах ≥ 2 и ≥ 10 соответственно, то в зависимости от частоты обострений они получили уровень категории D и B.

Категория D с высоким риском обострений и выраженными симптомами заболевания являлась основной во всех фенотипах, при этом ее преобладание у 98 % пациентов с фенотипом ХОБЛ+БА было статистически значимым ($p = 0,038$). Пациенты категории B – с низким риском обострений, но с выраженными симптомами заболеваний чаще встречались в бронхитическом фенотипе (14,3 %).

Таблица 3

Распределение сопутствующих заболеваний у пациентов с разными фенотипами ХОБЛ

Сопутствующие заболевания	Общее количество, n (%)	Фенотипы ХОБЛ				P-value
		эмфизематозный	бронхитический	смешанный	ХОБЛ + БА	
АГ, n (%)	161 (73,5)	35 (70)	23 (65,7)	39 (78)	64 (74,4)	0,647
ХСН, n (%)	140 (63,9)	31 (64,5)	25 (71,4)	34(68)	50 (58,1)	0,481
1 ст., n (%)	55 (39,2)	12 (25)	8 (22,9)	9 (18)	26 (30,2)	0,099
2 ст., n (%)	85 (60,7)	19 (39,6)	17 (48,6)	25 (50)	24 (27,9)	
Хронический гастродуоденит, n (%)	95 (43,4 %)	23 (47,9 %)	10 (28,5 %)	24 (48 %)	38 (44,1 %)	0,264
СД, n (%)	33 (15,1)	3 (6,3)	10 (28,5)	6 (12)	14 (16,2)	0,039
ИБС, n (%)	29 (13,2)	2 (4,2)	9 (25,7)	5 (10)	13 (15)	0,031
ХИМ	25 (11,4)	3 (6,2)	11 (31,4)	3 (6)	8 (9,3)	<0,001
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	21 (9,6)	5 (10,4)	2 (5,7)	5 (10)	9 (10,5)	0,867
Фибрилляция предсердий, n (%)	15 (6,8)	4 (8,3)	4 (11,1)	5 (10)	4 (2,2)	0,183

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХИМ (хроническая ишемия мозга)

Во всех исследуемых фенотипах превалировали случаи тяжелого и крайне тяжелого течения ХОБЛ. Крайне тяжелая степень статистически значимо ($p < 0,01$) отмечалась при эмфизематозном (65 %) и смешанном (54 %) фенотипах. Аналогичное клиническое течение при бронхитическом и ХОБЛ+БА фенотипах составило соответственно 31 и 28 %. Дыхательная недостаточность (ДН) 1-й степени статистически значимо ($p < 0,05$) регистрировалась с большей частотой у пациентов фенотипа ХОБЛ+БА. К особенностям других фенотипов следует отнести преобладание случаев ДН 2-й степени. У 68 % пациентов со смешанным фенотипом по сравнению с другими фенотипическими вариантами ХОБЛ чаще диагностировалось ХЛС ($p < 0,001$).

Анализ фармакотерапии в амбулаторных условиях (табл. 4) показал, что из 219 только 143 (65,3 %) пациента с ХОБЛ получали регулярную базисную терапию. Из медицинской документации установлено, что по материальным и иным причинам без стандартной бронхолитической терапии оказались 39 (17,8 %) пациентов преимущественно бронхитического 11 (31,4 %) и смешанного 14 (28 %) фенотипов ($p = 0,005$). 37 (16,9 %) всех пациентов с ХОБЛ отдавали предпочтение короткодействующим бронхолитикам по требованию.

В проводимой симптоматической терапии в 29 (13,2 %) случаях использована комбинация КДБА/КДАХ, а в 8 (3,7 %) случаях – КДБА. Таким образом, 76 (34,7 %) пациентов не получали базисную терапию. В большинстве случаев это были пациенты бронхитического 15 (42,9 %) и смешанного 27 (54 %) фенотипов. Данные различия в отсутствии базисной терапии имели статистическую значимость ($p = 0,002$).

Базисную терапию в тройной комбинации (ДДБА + ДДАХ + ИГКС) в общей сложности получили 96 (67,1 %) пациентов с ХОБЛ. Ее максимальное применение отмечалось в терапии 49 (57 %) пациентов с фенотипом ХОБЛ+БА и, напротив, существенно меньше у 11 (22 %) пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ. Нами проанализированы не только частота применения, но и особенности комбинаций бронходилататоров при различных фенотипах ХОБЛ. Тройная комбинация достигалась различным сочетанием препаратов. Наиболее часто у 93 (65 %) пациентов использовалась фиксированная комбинация ДДБА + ИГКС с добавлением ДДАХ, представленной в большинстве случаев 76 (53,1 %) комбинацией будесонида и формотерола с тиотропия бромидом. Применение фиксированных комбинаций формотерол + беклометазон 12 (8,4 %) и салметерол + флутиказон 4 (2,8 %) с тиотропия бромидом высокой востребованности не имело. В амбулаторной практике к первой вышеуказанной комбинации были привлечены 12 (8,4 %) пациентов и ко второй – 4 (2,8 %). Фиксированная комбинация салметерол + флутиказон применялась только в фенотипе ХОБЛ+БА. Из табл. 4 следует, что тройная комбинация бронхолитиков у 3 (2,1 %) пациентов была представлена фиксированной комбинацией ДДАХ+ДДБА с ИГКС. 19 (13,3 %) пациентов получали комбинацию ИГКС + ДДБА без статистически значимого различия по фенотипам ($p = 0,841$). Комбинацию двух бронходилататоров (ДДБА+ДДАХ) в одном ингаляционном средстве доставки получали 13 (9,1 %) человек с одинаковой частотой во всех фенотипах ($p = 0,780$). Крайне редким

случаем явилось применение 1 (0,7 %) пациентом комбинации ИГКС с ДДАХ. В качестве базисной монотерапии 12 (8,4 %) пациентов с различными

фенотипами ХОБЛ получали только ДДАХ и только 2 (1,4 %) пациента со смешанным и ХОБЛ+БА фенотипами использовали ИГКС.

Таблица 4

Фармакотерапия пациентов с ХОБЛ в амбулаторных условиях

Варианты терапии	Фенотипы ХОБЛ				P-value
	эмфизематозный (n = 48)	бронхитический (n = 35)	смешанный (n = 50)	ХОБЛ + БА (n = 86)	
Без базисной терапии, n (%), из них:	14 (29,2) <i>p</i> ₃ *	15 (42,9) <i>p</i> ₄ *	27 (54) <i>p</i> ₁ *, <i>p</i> ₄ *	20 (23,3) <i>p</i> ₂ *, <i>p</i> ₃ *	0,002
Только КДБА/КДАХ, n (%)	8 (16,7)	4 (11,4)	13 (26)	12 (14)	0,238
Без бронхолитической терапии, n (%)	6 (12,5) <i>p</i> ₂ *, <i>p</i> ₃ *	11 (31,4) <i>p</i> ₁ *, <i>p</i> ₄ *	14 (28) <i>p</i> ₁ *, <i>p</i> ₄ *	8 (9,3) <i>p</i> ₂ *, <i>p</i> ₃ *	0,005
ИГКС, n (%)	–	–	1 (2)	1 (1,2)	0,688
ДДАХ, n (%)	2 (4,2)	2 (5,7)	5 (10)	3 (3,5)	0,425
ИГКС + ДДБА, n (%)	4 (8,3)	4 (11,4)	3 (6)	8 (9,3)	0,841
ИГКС + ДДАХ, n (%)	1 (2,1)	–	–	–	–
ДДБА + ДДАХ, n (%)	4 (8,3)	1 (2,9)	3 (6)	5 (5,8)	0,780
ИГКС + ДДБА + ДДАХ, n (%)	23 (47,9)	13 (37,1) <i>p</i> ₄ *	11 (22) <i>p</i> ₄ *	49 (57) <i>p</i> ₂ *, <i>p</i> ₃ *	<0,001

Примечание: КДБА – короткодействующие β2-агонисты, КДАХ – короткодействующие антихолинергетики, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики, ДДБА – длительнодействующие β2-агонисты. фенотипа ХОБЛ + БА. * *p* – уровень статистической значимости <0,05; *p*₁ – в сравнении с группой пациентов эмфизематозного фенотипа; *p*₂ – в сравнении с группой пациентов бронхитического фенотипа; *p*₃ – в сравнении с группой пациентов смешанного фенотипа; *p*₄ – в сравнении с группой пациентов.

Суммарное количество получивших ИГКС в качестве монотерапии или в комбинации составило 119 пациентов с различными фенотипами ХОБЛ. В этой связи, руководствуясь рекомендациями GOLD, мы проанализировали взаимосвязь уровня эозинофилов в периферической крови с назначением ИГКС. При уровне эозинофилов крови в диапазоне 100–300 клеток в 1 мкл допускается назначение ИГКС, при значении эозинофилов свыше 300 клеток в 1 мкл эти препараты рекомендуется включать в схему стандартной терапии [10]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями ИГКС назначают больным с ХОБЛ с частыми обострениями (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) [6].

Наряду с определением уровня эозинофилов в анализ было включено изучение влияния таких факторов, как частота обострений, фенотип и степень тяжести ХОБЛ. Априори влияние вышеперечисленных факторов должно учитываться при назначении ИГКС.

Содержание эозинофилов в интервале 100–300 клеток в 1 мкл при поступлении в стационар выявлено у 71 (32,4 %) пациентов, свыше этого показателя – у 10 (4,6 %). Учитывая малую частоту выявления уровня эозинофилов >300 клеток в 1 мкл, для работы принят вариант анализа, предусматривающий изучение взаимосвязи уровней эозинофилов (>100 клеток в 1 мкл) с назначением ИГКС. Расчет показал, что уровень эози-

нофилов, превышающий 100 клеток в 1 мкл, был зарегистрирован у 81 (37 %) пациентов. Следует отметить, что из них 45 (55,6 %) получали ИГКС. Оставшиеся 36 (44,4 %) пациентов аналогичную группу препаратов не использовали (ОШ 0,633; ДИ 0,369–1,086). На основании полученных данных следует считать, что статистически значимая связь между уровнем эозинофилов в периферической крови и назначением ИГКС отсутствовала (*V* = 0,019; *p* = 0,782).

Частые обострения отмечались у 204 (93,2 %) пациентов с ХОБЛ, из них только 117 (57,4 %) получали ИГКС (ОШ 8,741, ДИ 1,923–39,743). Среди 119 пациентов, получивших ИГКС, у 117 (98 %) отмечались частые обострения ХОБЛ, однако у пациентов без ИГКС аналогичные по частоте обострения достигали 87 (87 %). Между назначениями ИГКС и частотой обострений была выявлена средняя прямая статистически значимая связь (*V* = 0,22; *p* < 0,001). При анализе назначения ИГКС в зависимости от фенотипа заболевания также были выявлены статистически значимые различия (*p* < 0,001). Наибольшая частота назначения ИГКС (68,6 %) отмечалась у пациентов с фенотипом ХОБЛ+ БА. Применение ИГКС у пациентов с эмфизематозным и бронхитическим фенотипами составило соответственно 58,3 и 48,5 %. В группе пациентов со смешанным фенотипом ИГКС были назначены у 30 %. В итоге между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь (*V* = 0,17; *p* < 0,001).

Анализ фармакотерапии в условиях стационара показал, что все пациенты с различными фенотипами ХОБЛ получали короткодействующие бронхолитики (табл. 5). Средствами доставки КДАХ у 64,4 % пациентов являлись ДАИ, у 28,3 % – через небулайзер. У пациентов с эмфизематозным типом заболевания применение КДАХ в редких случаях осуществлялось в комбинации с КДБА, в то время как при других фенотипах КДБА использовались самостоятельно. Базисную терапию назначали 188 (85,8 %) пациентам всех фенотипов, при этом полный охват таковой терапией, был при эмфизематозном фенотипе. Возможности обеспечить госпитализированных пациентов трехкомпонентной базисной терапией составили 50,7 %. Статистически значимо ($P = 0,012$) данная терапия чаще (62,8 %) назначалась пациентам фенотипа ХОБЛ + БА, но значительно реже (34 %) при смешанном фенотипе. Более частое назначение тройной базисной терапии ассоциируется в нашем исследовании с преобладанием среди госпи-

тализированных больных с тяжелым течением ХОБЛ. По факту установлено, что при всех фенотипах ХОБЛ превалировала комбинация препаратов Будесонид + Формотерол + Тиотропия бромид. В качестве дополнительного препарата в программу терапии тяжелого обострения ХОБЛ у 134 (61,2 %) пациентов был включен аминофиллин. Для оптимизации эффектов противовоспалительной терапии у 175 (79,9 %) из числа госпитализированных пациентов использовали системные глюкокортикостероиды. С наибольшей частотой назначения эти препараты применялись при смешанном (82 %) и ХОБЛ + БА (88,4 %) фенотипах ($P = 0,006$).

Мукоактивная терапия была представлена у 161 (73,5 %) пациента преимущественно амброгексалом и в меньшей степени ацетилцистеином 12 (5,5 %). Препарат амброксол получил частое (90 %) назначение при смешанном фенотипе ($P = 0,012$), поэтому ацетилцистеин в терапии ХОБЛ с данным фенотипом не использовался.

Таблица 5

Фармакотерапия пациентов с ХОБЛ в условиях пульмонологического стационара

Препараты	Фенотипы				P-value
	эмфизематозный (n = 48)	бронхитический (n = 35)	смешанный (n = 50)	ХОБЛ + БА (n = 86)	
КДАХ, n (%)	40 (83,3) p_2^*, p_3^*, p_4^*	19 (54,3) p_1^*	30 (60) p_1^*	52 (60,5) p_1^{**}	0,018
КДАХ – небулайзер, n (%)	8 (16,7)	12 (34,3)	16 (32)	26 (30,2)	0,230
КДБА, n (%)	3 (6,25)	4 (11,4)	4 (8)	8 (9,3)	0,859
ИГКС, n (%)	4 (8,3)	–	8 (16)	9 (10,5)	0,101
ДДАХ, n (%)	3 (6,25)	4 (11,4)	6 (12)	4 (4,7)	0,358
ИГКС + ДДБА, n (%)	10 (20,8)	6 (17,4)	6 (12)	14 (16,3)	0,705
ИГКС + ДДАХ, n (%)	2 (4,9) p_4^*	2 (5,7) p_4^*	5 (10) p_4^*	–	0,04
ДДБА + ДДАХ, n (%)	5 (10,4)	2 (5,7)	3 (6)	5 (5,8)	0,747
ИГКС + ДДБА + ДДАХ, n (%)	24 (50)	16 (45,7)	17 (34) p_4^*	54 (62,8) p_3^*	0,012
Эуфиллин, n (%)	27 (56,3)	18 (51,4)	34 (68)	55 (64)	0,409
Системные ГКС, n (%)	35 (72,9) p_4^*	23 (65,7) p_4^*	41 (82)	76 (88,4) p_1^*, p_2^*	0,006
Амброксол, n (%)	31 (64,5) p_3^*	22 (62,9) p_3^*	45 (90) p_1^*, p_2^*, p_4^*	63 (73,3) p_3^*	0,012
Ацетилцистеин, n (%)	4 (8,3)	4 (11,4)	–	4 (4,7)	0,105

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты, КДАХ – короткодействующие антихолинергетики, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики, ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты. * p – уровень статистической значимости <0,05; p_1 – в сравнении с группой пациентов эмфизематозного фенотипа; p_2 – в сравнении с группой пациентов бронхитического фенотипа; p_3 – в сравнении с группой пациентов смешанного фенотипа; p_4 – в сравнении с группой пациентов фенотипа ХОБЛ + БА.

Таким образом, максимально распространенным фенотипом ХОБЛ в Астраханском регионе оказался ХОБЛ + БА. По результатам исследования его частота встречаемости в общей выборке пациентов значитель-

но превышала таковой показатель по итогам исследований, проведенных в России и Испании [7, 11]. Среди пациентов с вышеназванным фенотипом наиболее часто встречались женщины и бывшие курильщики, что

соответствовало аналогичным тенденциям в российском многоцентровом обсервационном исследовании SUPPORT [7].

У пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами отмечалось тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ, что явилось клиническим отличием от бронхитического и ХОБЛ + БА фенотипов. Сравнительный анализ позволил определить результаты интегральной оценки тяжести состояния пациентов на основе расчета индекса ADO, значение которого соответствовало меньшему количеству баллов при бронхитическом и ХОБЛ + БА фенотипах. Следует отметить, что при последнем фенотипе отмечалась менее выраженная ДН и, напротив, при остальных фенотипах преобладала ДН2. У пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ нередко диагностировалось ХЛС.

Анализ данных клинического ведения пациентов выявил у большинства пациентов с различными фенотипами наличие частых обострений ХОБЛ, что в целом согласуется с результатами исследования SUPPORT [7]. Определяющей причиной подобных особенностей течения ХОБЛ в нашем регионе может являться постоянство длительного активного курения. Пагубным примером выступает курение у 36 % пациентов с тяжелым течением ХОБЛ. Важным аргументом негативного влияния этого фактора является высокий индекс курильщика, составивший в общей группе 84 %.

Таким образом, все вышеизложенное позволило нам отнести 96 % пациентов с ХОБЛ в Астраханском регионе к категории D. При этом показатель нашего региона превысил аналогичное значение (74,3 %) в исследовании SUPPORT [7]. В то же время завершённые исследования в ряде зарубежных стран (Испания, Центральная и Восточная Европа) свидетельствуют о существенном снижении процентной доли больных ХОБЛ с категориями D и B [5, 11]. Различия результатов исследований можно связать с тем фактом, что мы изучали пациентов, находящихся в стационаре, а не в амбулаторных условиях, как в вышеуказанных исследованиях.

Использование полученных доказательств о различных клинических типах пациентов с ХОБЛ позволило нам расширить понимание роли коморбидной патологии. Из коморбидных заболеваний при всех фенотипах ХОБЛ у госпитализированных пациентов часто встречались АГ и ХСН. Полученные данные о преобладании коморбидной кардиоваскулярной патологии совпадают с результатами других исследований в России и за рубежом [11, 12]. Заболевания сердечно-сосудистой системы существенно отягощают тяжесть состояния и нарушения легочной вентиляции у пациентов с ХОБЛ, способствуя увеличению частоты госпитализаций и смертности [13, 14]. Региональным аспектом коморбидной патологии у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ может считаться высо-

кая частота встречаемости таких конкурирующих заболеваний как ХИМ, ИБС и СД.

Наряду с анализом структуры коморбидной патологии, рассчитан индекс коморбидности и определено его влияние на выживаемость пациента при различных клинических фенотипах ХОБЛ.

По расчетным данным медиана индекса коморбидности Charlson составила 5 баллов. Данное значение ассоциировалось с высоким риском смерти пациентов и определяло прогноз 10-летней выживаемости не более 21 %. Выявлено различное влияние его составляющих на общий показатель и соответственно на прогноз выживаемости. Сопутствующие заболевания оказывали большее влияние на увеличение индекса коморбидности и выживаемости при бронхитическом и смешанном фенотипах. Влияние возраста больше отмечалось при эмфизематозном и смешанном фенотипах ХОБЛ. Также нами было выявлено умеренное влияние тяжести заболевания на индекс коморбидности.

Исследование также выявило факты реальной клинической практики, которые нередко отличались от известных рекомендаций GOLD, на основе которых формируются национальные рекомендации Российского Респираторного Общества [6, 10]. Анализ базисной терапии ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических условиях выявил достаточно низкую приверженность к применению современных бронхолитических препаратов. Вместе с тем полученные данные явно не отличались от результатов исследований в других российских регионах. Так, по данным Архипова В.В. и соавторов, весомое количество пациентов, включая пациентов категории D, лечились только КДБА. По факту аналогичные результаты имели место и в других странах, где около половины пациентов с ХОБЛ получали поддерживающую терапию бронхолитиками [3, 5, 11]. Следует отметить, что подобную терапию чаще всего получали пациенты с бронхитическим и смешанным фенотипами. Возможно более «легкое» течение бронхитического фенотипа создает ощущение мнимого благополучия, в связи с чем пациенты долгое время используют только короткодействующие бронхолитики по требованию. Однако отсутствие базисной терапии создает условия для прогрессирования коморбидности.

Результаты исследования показали высокую частоту назначения ИГКС в монотерапии и в комбинации с бронхолитиками. В отличие от наших результатов в исследовании SUPPORT менее половины пациентов категории D получали ИГКС [7]. Как и в нашем исследовании частота назначения ИГКС превалировала у пациентов с фенотипом ХОБЛ + БА. Ученые, проводившие поперечное исследование по изучению фенотипов и лечения у пациентов с ХОБЛ в Китае, напротив, пришли к выводу о недостаточном использовании ИГКС в данном фенотипе [4].

Назначение ИГКС может приводить как к положительным, так и нежелательным эффектам, поэтому необходимо иметь обоснованные критерии для назначения препаратов этой группы. Необходимость применения ИГКС, согласно клиническим рекомендациям, зависит от трех основных факторов – выраженности симптомов ХОБЛ, частоты предшествующих обострений и уровня эозинофилов. По результатам исследования решающим фактором для назначения ИГКС являлась частота обострений ХОБЛ. ИГКС чаще всего комбинировались с двумя бронхолитиками в составе тройной терапии. Напротив, в исследовании SUPPORT пациенты в равном соотношении получали как двойную, так и тройную терапию. Согласно клиническим рекомендациям, добавление комбинации ИГКС/ДДБА к тиотропия бромиду приводит к улучшению легочной функции, качества жизни и к дополнительному уменьшению частоты обострений, особенно тяжелых [6]. В GOLD также приводятся данные рандомизированных контролируемых исследований, показывающие, что тройные комбинации ДДБА/ДАДХ/ИГКС снижают смертность по сравнению с ДДХА, ДДБА/ДДАХ или ДДБА/ИГКС [10, 15]. Преобладание в базисной терапии тройной комбинации препаратов особенно в эмфизематозном типе объясняется тяжестью течения этого фенотипа, а у пациентов ХОБЛ + БА необходимостью лечения БА. Обращает внимание низкая частота использования тройной терапии у пациентов смешанного фенотипа, и, напротив, преобладание назначения системных глюкокортикостероидов во время госпитализации.

Наибольшее назначение системных ГКС в стационаре отмечалось у пациентов смешанного и ХОБЛ+БА фенотипов, возможно, это можно объяснить преобладанием в этих группах пациентов категории D.

В заключение клинического разбора фармакотерапии следует отметить недостаточное назначение ацетилцистеина и карбоцистеина, которые наряду с изученными свойствами обладают антиоксидантным действием и способны уменьшать число обострений ХОБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования, были установлены 4 фенотипа ХОБЛ: эмфизематозный, бронхитический, смешанный и ХОБЛ + БА. Среди исследуемых пациентов, чаще всего (39,3 %) встречался фенотип ХОБЛ + БА, при этом наиболее тяжелое течение ХОБЛ было характерно для пациентов эмфизематозного и смешанного фенотипов, что в целом согласуется с результатами исследования SUPPORT в других регионах России.

Региональной особенностью течения ХОБЛ являлась высокая частота встречаемости у пациентов бронхитического фенотипа конкурирующих сосудистых заболеваний, таких как ХИМ, ИБС и СД.

Анализ проводимой фармакотерапии в амбулаторных и стационарных условиях показал ряд особенностей в лечении исследуемых пациентов. Выявлена низкая приверженность в применении базисной бронходилатационной терапии в амбулаторной практике, составившей 34,7 % случаев, преимущественно в бронхитическом (42,9 %) и смешанном (54 %) фенотипах. Недостаточное применение базисной терапии создает условия для прогрессирования коморбидности, тем самым существенно отягощая течение ХОБЛ, способствуя снижению выживаемости пациентов в перспективе ближайшего десятилетия, что требует дальнейшей интенсификации в обеспечении пациентов препаратами базисной терапии, в особенности препаратов, включающих тройную бронходилатационную терапию, что будет способствовать улучшению легочной функции, качества жизни и к дополнительному уменьшению частоты тяжелых обострений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Corlateanu A., Mendez Y., Wang Y. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. *Pulmonology*. 2020;26(2):95–100. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.006.
2. Трушенко Н.В., Сопова М.И., Сопова В.И. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких – путь к персонализированной терапии. *Практическая пульмонология*. 2019;3:32–39.
3. Lazić Z., Stanković I., Milinković B. et al. Characteristics of COPD Phenotypes in Serbia. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021;16(16):643–654. doi: 10.2147/COPD.S300693.
4. Bao H., Jia G., Cong S. et al. Phenotype and management of chronic obstructive pulmonary disease patients in general population in China: a nationally cross-sectional study. *Nature Partner Journals Primary Care Respiratory Medicine*. 2021; 31(1):32. doi: 10.1038/s41533-021-00243-x.
5. Kania A., Krenke R., Kuziemski K. et al. Distribution and characteristics of COPD phenotypes – results from the Polish sub-cohort of the POPE study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13:1613–1621. doi: 10.2147/COPD.S154716.
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
7. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:3255–3262. doi: 10.2147/COPD.S142997.
8. Кочетова Е.В. Комплексная оценка больных хронической обструктивной болезнью легких с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности

Charlson. *Медицинский совет*. 2018;12:182–184. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-182-184.

9. Charlson M.E., Pompei P. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

10. Halpin D.M.G., Krinner J.G., Papi A. et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(1):24–36. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO.

11. Miravittles M., Barrecheguren M., Roman-Rodriguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(8):992–998. doi: 10.5588/ijtld.15.0021.

12. Кузьмичев Б.Ю., Прокофьева Т. В., Полунина О.С., Воронина Л.П. Частота осложнений инфаркта миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в зависимости от уровня гомоцистеина. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;27(2):39–40. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16632.

13. Беккер К.Н., Мишланов В.Ю., Каткова А.В. и др. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(1):24–30. doi: 10.20969/VSKM.2019.

14. Карнаушкина М.А., Федосенко С.В., Сазонов А.Э. и др. Клинико-функциональные фенотипы хронической обструктивной болезни легких, их влияние на тяжесть течения заболевания и прогностическое значение при оценке риска прогрессирования болезни. *Клиническая медицина*. 2016;94(6):613–619. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-613-19

15. Terry P.D., Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Advances in Therapy*. 2020;37(5):1812–1828. doi: 10.1007/s12325-020-01289-y.

REFERENCES

1. Corlateanu A., Mendez Y., Wang Y. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. *Pulmonology*. 2020;26(2):95–100. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.006.

2. Trushenko N.V., Sopova M.I., Sopova V.I. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes – the way to personalized therapy. *Prakticheskaja pul'monologija = Practical pulmonology*. 2019;3:32–39. (In Russ.).

3. Lazić Z., Stanković I., Milinković B. et al. Characteristics of COPD Phenotypes in Serbia. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021;16(16):643–654. doi: 10.2147/COPD.S300693.

4. Bao H., Jia G., Cong S. et al. Phenotype and management of chronic obstructive pulmonary disease patients in general population in China: a nationally cross-sectional study. *Nature Partner Journals Primary Care Respiratory Medicine*. 2021;31(1):32. doi: 10.1038/s41533-021-00243-x.

5. Kania A., Krenke R., Kuziemski K. et al. Distribution and characteristics of COPD phenotypes – results from the Polish sub-cohort of the POPE study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13:1613–1621. doi: 10.2147/COPD.S154716.

6. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pul'monologija = Pulmonology*. 2022;32(3):356–392. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392..

7. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:3255–3262. doi: 10.2147/COPD.S142997.

8. Kochetova E.V. Comprehensive assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease using the multi-component ADO index and Charlson comorbidity index. *Meditsinskii sovet = Medical advice*. 2018;12:182–184. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-182-184.

9. Charlson M.E., Pompei P. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

10. Halpin D.M.G., Krinner J.G., Papi A. et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(1):24–36. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO.

11. Miravittles M., Barrecheguren M., Roman-Rodriguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(8):992–998. doi: 10.5588/ijtld.15.0021.

12. Kuzmichev B.Y., Prokofieva T.V., Polunina O.S., Voronina L.P. The frequency of complications of myocardial infarction against the background of various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease depending on the level of homocysteine. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij = Herald of New Medical Technologies*. 2020;27(2):39–40. (In Russ.) doi: 10.24411/1609-2163-2020-16632.

13. Becker K.N., Mishlanov V.Y., Katkova A.V. et al. Prevalence of cardiovascular pathology in patients with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019;12(1):24–30. (In Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2019.

14. Karnauškina M.A., Fedosenko S.V., Sazonov A.E. et al. Clinical and functional phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease, their effect on the severity of the course of the disease and prognostic significance in assessing the risk of disease progression. *Clinical medicine = Clinical medicine*. 2016;94(6):613–619. (In Russ.) doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-613-19.

15. Terry P.D., Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Advances in Therapy*. 2020;37(5):1812–1828. doi: 10.1007/s12325-020-01289-y.

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

Информация об авторах

Владимир Иванович Петров – академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; brain@sprintnet.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5177-846X>

Екатерина Алексеевна Орлова – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии Астраханского государственного медицинского университета, Астрахань, Россия, eorlova56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>

Инна Петровна Дорфман – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; inna1977@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1561-0592>

Михаил Александрович Орлов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; orlovdoc56@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8995-6572>

Ольга Викторовна Шаталова – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; shov_med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>

Кристина Александровна Татжикина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; tatzhikova_k_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3757-8757>

Статья поступила в редакцию 06.09.2023; одобрена после рецензирования 21.12.2023; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Vladimir I. Petrov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; brain@sprintnet.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5177-846X>

Ekaterina A. Orlova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology of Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, eorlova56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>

Inna P. Dorfman – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; inna1977@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1561-0592>

Mikhail A. Orlov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; orlovdoc56@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8995-6572>

Olga V. Shatalova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; shov_med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>

Kristina A. Tatzhikova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; tatzhikova_k_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3757-8757>

The article was submitted 06.09.2023; approved after reviewing 21.12.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Влияние острой и хронической алкоголизации крыс на показатели окислительного стресса и метаболической активности печени в условиях *in vitro*

Владимир Иванович Петров, Назар Андреевич Осадченко ✉

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Алкогольное похмелье требует изучения и разработки терапии. Окисление этанола под действием алкогольдегидрогеназы приводит к уменьшению количества восстановленного глутатиона. Целью работы стала *in vitro* валидация методов острой и хронической алкоголизации. В экспериментах использовали крыс линии Вистар, у которых после острой или хронической алкоголизации с лечением ацетилцистеином или без него проводили оценку состояния печени в ее перфузатах и гомогенате. Установили, что введение ацетилцистеина после острого отравления этанолом улучшало состояние антиоксидантных систем печени, активности перекисного окисления липидов и повреждение печени. В условиях хронической алкоголизации усиливалась экспрессия S9, но ацетилцистеин не оказывал влияния на это изменение. Таким образом, однократное введение этанола увеличивает содержание биохимических маркеров повреждения печени в ее перфузате, а при хроническом введении этанола – увеличивает активность фракции S9 выделенной из печени животных.

Ключевые слова: похмелье, фракция S9, крысы

Acute and chronic alcoholization impact on the oxidative stress and metabolic activity markers of rats' liver *in vitro*

Vladimir I. Petrov, Nazar A. Osadchenko ✉

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Hangover is a wide medical and social problem requiring exploration. The oxidation of ethanol under the action of alcohol dehydrogenase leads to a decrease in the amount of reduced glutathione. The aim of the study was an *in vitro* validation of methods for acute and chronic alcoholization in rats. We used acute or chronically alcoholised Wistar rats, that were treated with ACC. The state of the liver was assessed in its perfusates and homogenate. The introduction of ACC after acute ethanol poisoning improves the state of the antioxidant systems of the liver, LPO activity and liver damage. Under conditions of chronic alcoholization, S9 expression increased, but ACC did not affect this change. Thus, a single administration of ethanol increases the content of biochemical markers of liver damage in its perfusate, and chronic administration of ethanol increases the activity of the S9 fraction isolated from the liver of animals.

Keywords: hangover, S9 fraction, rats

Алкогольное похмелье – это состояние, требующее изучения и разработки терапии, так как похмелье является широко распространенным состоянием, снижающим некоторые аспекты качества жизни и создающее риск травм, как у человека, испытывающего его, так и у окружающих его людей. Синдром алкогольного похмелья определяют как «совокупность психических и физиологических симптомов, которые испытывает человек после однократного эпизода употребления алкоголя в большом количестве, развивающихся на фоне отсутствия этанола в крови» [1]. По данным отчета Всемирной организации здравоохранения о глобальном статусе потребления этанола на 2018 г. 18,2 % населения мира потребляет алкоголь в количестве, достаточном для развития похмелья [2].

Алкогольное похмелье является потенциально опасным состоянием, увеличивающим риск травматизации при управлении автомобилем или другим сложным механизмом. Люди, употреблявшие этанол перед тестовым заездом на велосипеде, показывали результаты, сопоставимые с людьми, концентрация алкоголя в крови которых составляла 0,3 г/кг [3]. Алкогольное похмелье также оказывает влияние на качества сна, недостаток которого также усиливает неврологический и когнитивный дефицит [4]. Состояние алкогольного похмелья у человека характеризуется возможным наличием 47 симптомов [5], поэтому при моделировании алкогольного похмелья у животных для последующей оценки влияния лекарственных средств на данное состояние следует использовать большое количество валидационных методов [6].

Окисление этанола под действием алкогольдегидрогеназы приводит к образованию ацетальдегида, который превращается в ацетат; обе эти последовательные и потом параллельные реакции уменьшают запасы никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и увеличивают концентрацию НАДН, снижая количество восстановленного глутатиона (GSH) [7]. Этанол подавляет синтез GSH, потеря этого соединения в митохондриях печени способствует повреждению органелл гепатоцитов и снижению их эффективности в отношении утилизации ксенобиотиков [7, 8]. Повышение концентрации НАДН вызывает ряд метаболических нарушений, включая гиперлактацидемию, которая способствует ацидозу и снижает экскрецию мочевой кислоты с мочой.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние введения ацетилцистеина на показатели метаболической активности печени *in vitro*, в условиях острой и длительной алкоголизации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Провели 2 эксперимента с использованием крыс линии Вистар (масса тела 280–350 г). В первом эксперименте животных распределили на 3 группы по 10 особей. Крысам из первой группы (отрицательный контроль) вводили физиологический раствор (сначала внутривенно, а через 3 ч – внутривенно); крысам из второй группы (опытная) и третьей группы (положительный контроль) однократно внутривенно вводили 20%-й раствор этанола в дозе 3 г/кг, а затем (после пробуждения) однократно внутривенно вводили водный раствор ацетилцистеина в дозе 1 г/кг или физиологический раствор (в соответствии с группой). Объем растворов при внутривенном и внутривенном введении составлял 15 и 5 мл/кг соответственно. Проводили перфузию печени с помощью стандартной методики. Животных наркотизировали при помощи внутривенной инъекции хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг, после чего проводили лапаротомию и выделяли воротную вену и нижнюю полую вену, которые фиксировали канюлями 14 Fr. На протяжении перфузии из перфузионного контура выполняли отбор проб перфузата для общего и биохимического анализа. Изолированную печень подключали к перфузионной установке в порядке – воротная вена, нижняя полая вена. Базовый раствор для перфузии содержал: NaCl 120 ммоль/л, K_2HPO_4 1,2 ммоль/л, MgSO_4 1,2 ммоль/л, CaCl_2 2,6 ммоль/л, NaHCO_3 25 ммоль/л. Водородный показатель (pH) раствора составил 7,4, раствор при 37° обогащали газовой смесью, содержащей 95%-й O_2 и 5%-й CO_2 [9].

Во втором эксперименте у всех животных, кроме интактных, в качестве единственного источника жидкости использовали 15%-й раствор этанола. В течение

1 недели животные получали стандартное питание и раствор этанола (положительный контроль, опыт) или обычную питьевую воду. Начиная со 2-й недели эксперимента животным из опытной группы ежедневно начинали вводить внутривенно ацетилцистеин в дозе 500 мг/кг/сут. в течение 1 недели. Животным из обеих контрольных групп вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Для отбора образцов печени животных наркотизировали однократным внутривенным введением хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг, после чего брюшную полость вскрывали, порталную вену изолировали и катетеризировали для подключения перфузионной системы, состоящей из перистальтического насоса, емкости с перфузионным раствором, который представлял собой 0,1 М фосфатно-солевой буфер (pH = 7,4). Об эффективности перфузии судили по изменению окраски и консистенции печени. По окончании перфузии животных умерщвляли, печень извлекали, измельчали и гомогенизировали в фосфатно-солевом буфере (1 : 4), после чего полученные гомогенаты центрифугировали при 9000 g в течение 20 мин. Определение активности ферментативных систем проводили в 96-луночных планшетах, в лунки которых вносили по 50 мкл супернатанта и 200 мкл среды RPMI, содержащей феноловый красный в качестве кислотно-основного индикатора. В качестве отрицательного контроля использовали супернатант, прокипяченный при 100 °C в течение 20 мин [10]. Планшеты помещали в шейкер-инкубатор (500 об./мин, 37 °C) на 30 минут, затем определяли абсорбцию образцов при 415 нм, что близко к максимуму поглощения кислотной формы фенолового красного.

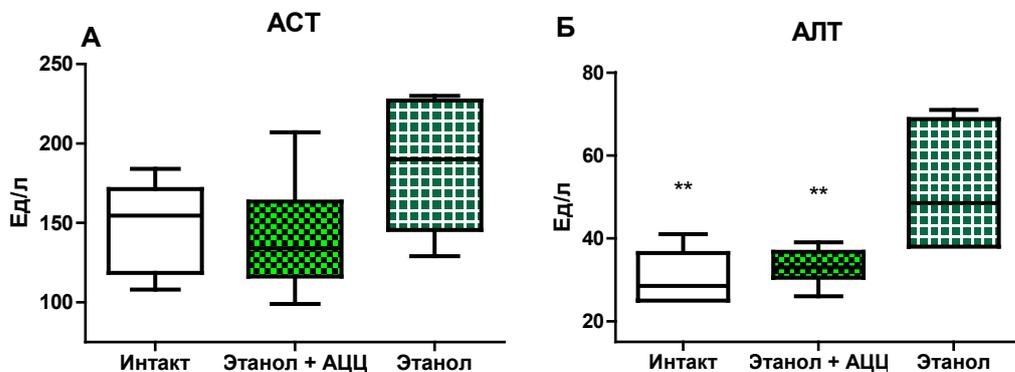
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Не выявили статистически значимых отличий между показателями активности АСТ в перфузате печени крыс из групп положительного, отрицательного контроля и из опытной группы (рис. 1 А). Активность АЛТ у животных из группы положительного контроля ($52,00 \pm 15,14$) Ед/л и у животных, которым после интоксикации вводили ацетилцистеин ($33,17 \pm 4,36$) Ед/л оказалась статистически значимо ($p < 0,01$) ниже, чем у животных, которым после интоксикации вводили физиологический раствор ($30,50 \pm 6,38$) (рис. 1 Б).

Не выявили статистически значимых отличий между показателями концентрации ТГ в перфузате печени крыс из групп положительного, отрицательно контроля и из опытной группы (рис. 2 А). Концентрация глутатиона в перфузате печени крыс, получавших только этанол без лечения, была статистически значимо ниже ($p < 0,01$), чем у животных из группы отрицательного контроля. Данный показатель также был статистически значимо ниже ($p < 0,05$) у животных, получавших ацетилцистеин после

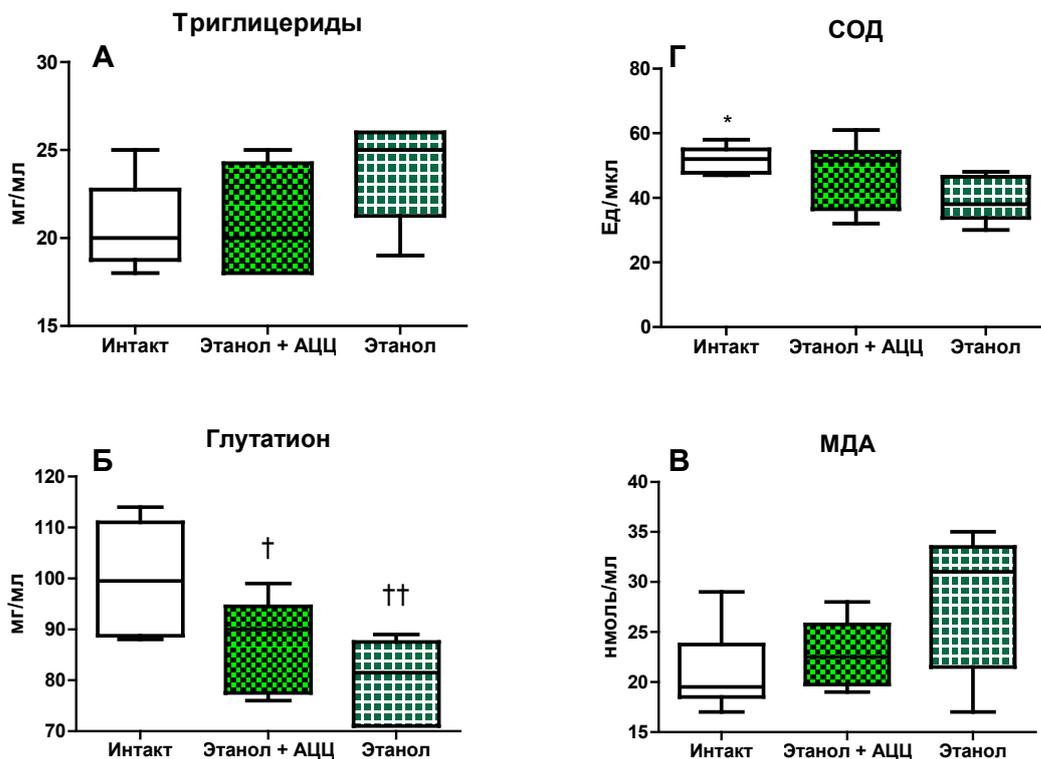
интоксикации этанолом (рис. 2 Б). Не обнаружили статистически значимых отличий между показателями концентрации МДА у животных всех исследуемых групп (рис. 2 В). Обнаружили статистически значимое отличие показателей активности СОД у интактных животных при

сравнении с показателями у животных, которым вводили этанол без лечения ($p < 0,05$). Показатель у животных, получавших ацетилцистеин, не отличался статистически значимо от показателей у животных из групп положительного и отрицательного контроля (рис. 2 Г).



** Статистически значимое отличие при сравнении с показателями у животных из группы положительного контроля при $p < 0,01$; данные представлены в виде среднего значения, минимума-максимума (усы) и интерквартильного размаха (короб).

Рис. 1. Активность аспаратаминотрансферазы (А) и аланинаминотрансферазы (Б) в перфузате печени крыс: АЦЦ – ацетилцистеин; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза



* Статистически значимое отличие при сравнении с показателями у животных из группы положительного контроля при $p < 0,05$; † статистически значимое отличие при сравнении с показателями у животных из группы отрицательного контроля при $p < 0,05$; †† статистически значимое отличие при сравнении с показателями у животных из группы отрицательного контроля при $p < 0,01$; данные представлены в виде среднего значения, минимума-максимума (усы) и интерквартильного размаха (короб).

Рис. 2. Результаты измерения концентрации триглицеридов (А), глутатиона (Б) и малонового диальдегида (В) и активности супероксиддисмутазы (Г) в перфузате печени:

АЦЦ – ацетилцистеин; СОД – супероксиддисмутаза; МДА – малоновый диальдегид

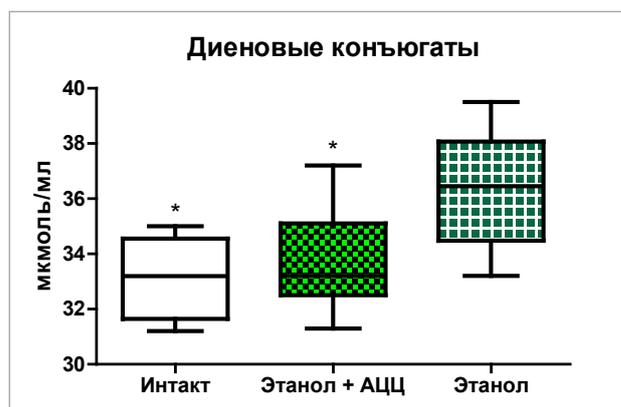
Введение этанола с последующим введением ацетилцистеина или физиологического раствора не оказывало влияния на активность АСТ концентрацию ТГ и МДА. Выявили, что активность СОД в перфузате статистически значимо, но несущественно уменьшалась у животных, получавших этанол без последующего лечения относительно значений у интактных животных. Влияния введения ацетилцистеина на данный показатель не выявили.

Активность АЛТ в перфузате животных, которым после интоксикации этанолом вводили ацетилцистеин, оказалась статистически значимо ниже, чем у животных с похмельем без лечения. Таким образом, введение ацетилцистеина снижало активность АЛТ в перфузате печени крыс, подвергнутых острой алкоголизации. Концентрация глутатиона, наоборот, существенно снижалась, как при введении этанола без последующего лечения, так и при введении этанола с последующим введением ацетилцистеина. Тем не менее, среднее значение концентрации глутатиона было выше ($87,67 \pm 9$) мг/мл, чем у животных из группы положительного контроля ($80,17 \pm 7,86$) мг/мл.

Концентрация диеновых конъюгатов при индукции отравления этанолом увеличивалась статистически значимо ($p < 0,05$), при сравнении с показателями, полученными у интактных животных. Концентрация диеновых конъюгатов в перфузате животных, которым вводили ацетилцистеин, была сопоставима с показателем у животных из группы отрицательного контроля и была статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем показатель у животных из группы положительного контроля (рис. 3).

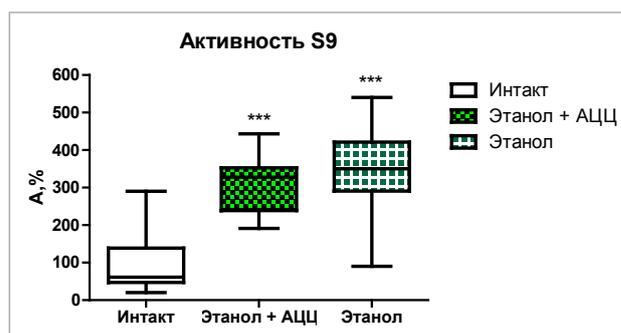
Таким образом, концентрация диеновых конъюгатов в перфузате существенно увеличивалась при алкогольной интоксикации и приближалась к значениям у интактных животных при введении ацетилцистеина в постинтоксикационном периоде.

В ходе оценки активности ферментативных систем гепатоцитов на фоне хронической алкоголизации обнаружили статистически значимое увеличение в 3,5 раза абсорбции кислотной формы фенолового красного в лунках планшета, содержащих фракцию S9 крыс, подвергнутых алкоголизации, и в 3 раза – в лунках, содержащих фракцию S9 крыс, которых подвергли алкоголизации, после чего ввели ацетилцистеин (рис. 4, $p < 0,001$ в обоих случаях). Данные изменения связаны с индукцией цитоплазматических оксидаз, а также митохондриальных оксигеназ и ряда изоферментов систем цитохрома P450, которая наблюдается как при острой, так и при хронической алкоголизации.



* Статистически значимое отличие при сравнении с показателями у животных из группы положительного контроля при $p < 0,05$; данные представлены в виде среднего значения, минимума-максимума (усы) и интерквартильного размаха (короб).

Рис. 3. Концентрация диеновых конъюгатов в перфузате печени крыс: АЦЦ – ацетилцистеин



*** $p < 0,001$ (U-критерий Манна – Уитни).

Рис. 4. Относительная ферментативная активность фракции S9 печени крыс. Данные нормализованы по среднему значению Ar в контроле, данные представлены в виде среднего значения, минимума-максимума (усы) и интерквартильного размаха (короб): АЦЦ – ацетилцистеин

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение ацетилцистеина после острого отравления этанолом благоприятно сказывалось на состоянии антиоксидантных систем печени (глутатион), активности перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов) и токсическом повреждении печени (АЛТ).

Хроническая же алкоголизация приводила к изменению экспрессии и усилению активности оксидоредуктаз в печени. Активность S9 при использовании АЦЦ хоть и не отличалась от показателя у животных без лечения статистически значимо, была заметно ниже.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Van Schrojenstein Lantman M., van de Loo A.J., Mackus M., Verster J.C. Development of a definition for the alcohol hangover: consumer descriptions and expert consensus. *Current drug abuse reviews*. 2016;9(2):148–54.
2. Global status report on alcohol and health [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 21]. URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565639>.
3. Hartung B., Schwender H., Mindiashvili N. et al. The effect of alcohol hangover on the ability to ride a bicycle. *International journal of legal medicine*. 2015;129(4):751–758.
4. Devenney L.E., Coyle K.B., Roth T., Verster J.C. Sleep after Heavy Alcohol Consumption and Physical Activity Levels during Alcohol Hangover. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(5).
5. Penning R., McKinney A., Verster J.C. Alcohol hangover symptoms and their contribution to the overall hangover severity. *Alcohol and alcoholism*. 2012;47(3):248–52.
6. Palmer E., Arnoldy L., Ayre E. et al. Proceedings of the 11th Alcohol Hangover Research Group Meeting, in Nadi, Fiji. *Proceedings*. 2020;43:1.
7. Cederbaum A.I. Alcohol metabolism. *Clinical Liver Disease*. 2012;16(4):667–685.
8. Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014;141(2):150–159.
9. Морковин Е.И., Доценко А.М., Стрыгин А.В., Тарасов А.С. Оптимизация метода выделения микросомальной фракции печени крыс. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2017;1(53):42–44. URL: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1506585534-bulletin-2017-1-2966.pdf>.
10. Benford D.J., Reavy H.J., Hubbard S.A. Metabolizing systems in cell culture cytotoxicity tests. *Xenobiotica*. 1988; 18(6):649–656

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

Информация об авторах

В.И. Петров – академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; brain@sprintnet.ru

Н.А. Осадченко – очный аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ n.a.osadchenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7398-2186>

Статья поступила в редакцию 17.12.2023; одобрена после рецензирования 10.02.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

V.I. Petrov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; brain@sprintnet.ru

N.A. Osadchenko – a full-time postgraduate student at the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care at Volgograd State Medical University, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ n.a.osadchenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7398-2186>

The article was submitted 17.12.2023; approved after reviewing 10.02.2024; accepted for publication 15.02.2024.

Морфофункциональные изменения первичной соматосенсорной коры головного мозга при экспериментальном сахарном диабете I-го типа

А.В. Смирнов^{1,2} ✉, А.И. Бисинбекова^{1,2}, Д.А. Бакулин¹, И.Н. Тюренков¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Изучены морфологические особенности внутреннего пирамидного слоя первичной соматосенсорной коры головного мозга (ГМ) в условиях экспериментального сахарного диабета (СД) 1-го типа и при фармакологической коррекции производным циклической гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – сукцикардом. СД моделировали у белых беспородных лабораторных крыс посредством введения стрептозотоцина (60 мг/кг, в/б). Через 6 месяцев после моделирования животные были разделены на 3 группы: интактная (без СД), группа с СД без лечения и группа с СД, которой вводили сукцикард. Лечение продолжалось 30 дней. Далее при морфометрическом исследовании коры ГМ у крыс с СД без лечения были обнаружены патоморфологические изменения в структурах первичной соматосенсорной коры, которые были наиболее выражены в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях и сопровождались увеличением количества поврежденных гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов. В группе, получавшей исследуемое соединение, отмеченные нарушения были менее выражены, что свидетельствует о частичном восстановлении структурных характеристик нейронов и нейропилия в коре ГМ.

Ключевые слова: сахарный диабет, гамма-аминомасляная кислота, кора головного мозга, стрептозотозин

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 21-15-00192.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Morphofunctional changes in the primary somatosensory cortex of the brain in experimental type I diabetes mellitus

A.V. Smirnov^{1,2} ✉, A.I. Bisinbekova^{1,2}, D.A. Bakulin¹, I.N. Tyurenkov¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. Morphological characteristics of the internal pyramidal layer of the primary somatosensory cortex of the brain under conditions of experimental type I diabetes mellitus (DM) and with pharmacological correction using a cyclic GABA derivative – succinylsuccinyl, were studied. DM was induced in white non-breed laboratory rats by administering streptozotocin (60 mg/kg, i.p.). Six months post-induction, the animals were divided into three groups: intact (no DM), a group with DM without treatment, and a group with DM that received succinylsuccinyl. Treatment lasted for 30 days. Subsequent morphometric analysis of the brain cortex in rats with untreated DM revealed pathomorphological changes in the structures of the primary somatosensory cortex, most pronounced in the external granular and external pyramidal layers, accompanied by an increase in the number of damaged hyperchromic and shrunken hyperchromic neurons. In the group treated with the studied compound, these alterations were less pronounced, indicating a partial restoration of the structural characteristics of neurons and neuropil in the brain cortex.

Keywords: diabetes mellitus, GABA, cerebral cortex, streptozotocin

Funding. The work was carried out with the financial support of the RNF grant No. 21-15-00192.

Сахарный диабет (СД) является одним из числа самых распространенных хронических заболеваний в мире. В РФ на 01.01.2023 г. общая численность пациентов с СД составила 4 962 762 человека – это 3,31 % населения РФ. СД является одной из основных причин сокращения продолжительности жизни и инвалидизации, так как приводит к развитию многочисленных осложнений, в том числе связанных с центральной нервной системой (ЦНС) [1].

Считается, что сенсомоторные нарушения являются следствием как периферической, так и центральной нейродегенерации. Имеются данные о том, что люди, страдающие СД, не осложнившимся диабетической полиневропатией (ДПН), все равно имеют такие двигательные нарушения, как нарушение равновесия, походки, нарушение контроля хвата. Это связано с нейродегенеративными процессами в проекции сенсомоторной коры и, как следствие, с нарушением

проведения импульсов по кортикоспинальному тракту (CST). Это подтверждено замедлением скорости проведения импульсов по CST у людей с СД и при экспериментальном СД у грызунов [2].

Первичная соматосенсорная кора обеспечивает активацию моторной коры у крыс. Данные, полученные с помощью различных методов, указывают на то, что диабет влияет как на структуру, так и на функцию сенсомоторного серого вещества коры головного мозга (ГМ) и проекционных волокон, связанных с подкорковыми и спинномозговыми структурами. Дегенерация сенсомоторной коры ГМ, в том числе связанная с диабетом, может повлиять на поведение, поддерживаемое этими областями во время осуществления сенсомоторной функции [3, 4].

ГАМК-ергическая система рассматривается как перспективная мишень для поиска подходов к профилактике осложнений СД, поскольку у гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) отмечена способность снижать повышенную при длительной гипергликемии экспрессию провоспалительных цитокинов посредством модуляции ряда сигнальных белков (белок Клото, SIRT, PI3K/Akt, CREB-IRS2, NF- κ B, Nrf2 и др) [5]. По ранее проведенным исследованиям производное циклической ГАМК – сукцикард, оказывая влияние на регуляцию тормозных нейронов ЦНС, стимулирует метаболизм в ГМ, улучшает кровоснабжение и утилизацию глюкозы, а также оказывает антиоксидантное действие [6], что указывает на целесообразность исследования его церебропротекторного потенциала в условиях длительной гипергликемии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить морфологические особенности внутреннего пирамидного слоя первичной соматосенсорной коры ГМ в условиях экспериментального СД 1-го типа и при фармакологической коррекции сукцикардом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование проведено на 15 белых беспородных лабораторных крысах-самках, в возрасте 12 мес. Животные были разделены на 3 группы по 5 животных в каждой группе: группа интакта, группа СД без лечения, группа фармакоррекции. Животные содержались в условиях вивария (ГОСТ Р 51849-2001) со свободным доступом к питьевой воде и пище (ООО «Лабораторкорм», Москва). Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ВолГМУ, протокол № 2022/116 от 04.03.2022 г.

В качестве патологии была выбрана экспериментальная модель, рекомендованная для изучения отдаленных последствий СД, в которой с целью формирования его осложнений используют крыс со стрептозотоциновым диабетом длительностью 6 месяцев. Стрептозотоцин-индуцированный СД моделировали

однократным внутрибрюшинным введением растворенного в цитратном буфере (0,1 М, pH 4,5) стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 60 мг/кг после пищевой депривации. В исследование брали животных с уровнем тощаковой (забор корма за 4 часа до измерения) гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л через 3 дня и 6 месяцев после инъекции. Для измерения уровня гликемии использовали глюкометр Contour TS и соответствующие тест-полоски (Bayer). Забор крови производили из подязычной вены [7]. Лечение начинали через 6 месяцев после моделирования СД. Группе негативного контроля вводили физиологический раствор (крысы с СД без лечения). Исследуемое вещество, сукцикард, вводили перорально в течение 30 дней в дозе 50 мг/кг. В качестве позитивного контроля использовали крыс без СД (группа интакта) той же партии животных.

После курсового 30-дневного лечения проводили эвтаназию (декапитация под хлоралгидратным наркозом, 450 мг/кг) с последующим забором образцов тканей ГМ. Материал фиксировали в течение 24 часов в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4), обезвоживали и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. На роторном микротоме изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм. Окрашивали парафиновые срезы тионином по методу Ниссля.

Расположение теменной коры в гистологических препаратах ГМ крыс определяли с помощью стереотаксического атласа. У каждого животного оценивали не менее 200 нейронов ганглионарного слоя первичной сенсомоторной коры ГМ, то есть в каждой экспериментальной группе оценивали не менее 1000 нейронов, что обеспечивало достаточный объем выборки для анализа.

Гистологические срезы фотографировали цифровой камерой AxioCam 305 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) на базе микроскопа AxioImager A2 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с использованием объективов x40. Для анализа абсолютных и относительных морфометрических показателей производили измерения показателей в первичной соматосенсорной коре в случайном порядке.

Среди нейронов дифференцировали клетки по интенсивности окраски цитоплазмы (хроматофилии): нормохромные нейроны – умеренно окрашенные; гиперхромные нейроны – темные; гиперхромные сморщенные нейроны – очень темные, с деформированными перикарионами; гипохромные нейроны – светло окрашенные; клетки-тени – почти прозрачные, а также гиперхромные сморщенные с перичеллюлярным отеком [8].

Статистическую обработку результатов проводили методами описательной и аналитической статистики с применением Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Распределение количественных показателей оценивали

с использованием критерия Шапиро – Уилка. Межгрупповые различия оценивали при помощи анализа непараметрических данных с использованием критерия Манна – Уитни. Результаты представлены в виде Ме (LQ; UQ), где Ме – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нормальных условиях в ГМ человека и животных встречаются единичные «темные» гиперхромные и гиперхромные сморщенные нейроны. При патологических состояниях их количество может увеличиваться. Гиперхромные нейроны нужно рассматривать как нейроны с увеличенным содержанием рибосом и как следствие с высоким синтезом белка. Это можно рассматривать как гиперфункцию нейронов и их обратимое состояние. Сморщивание нейронов возникает в результате нарушения водно-солевого обмена, в результате чего происходит дегидратация клетки, увеличение плотности рибосом в нейроне и их гиперхроматоз. Сморщивание нейронов следует рассматривать как патологическое необратимое состояние нейронов, ведущее к их гибели [8].

При гистологическом исследовании первичной соматосенсорной коры интактных крыс встречались единичные гиперхромные и единичные гиперхромно-сморщенные нейроны во всех слоях (рис. 1).

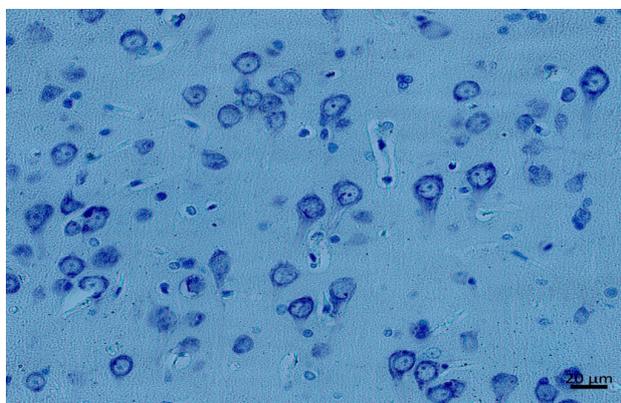


Рис. 1. Группа интакта. Внутренний пирамидный слой представлен крупными нейронами (клетки Беца, клетки Мейнерта) и небольшим количеством звездчатых клеток

В группе крыс с СД без лечения во всех слоях наблюдается гиперхромия и изменение формы нейронов от слабой до выраженной. Также встречаются гипохромные нейроны и клетки-тени. Местами обнаруживается сателлитоз (глиальные элементы расположены на теле нейрона) и локусы выпадения нейронов. Наиболее выражены патологические изменения в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях бочковой зоны в первичной соматосенсорной коре (рис. 2).

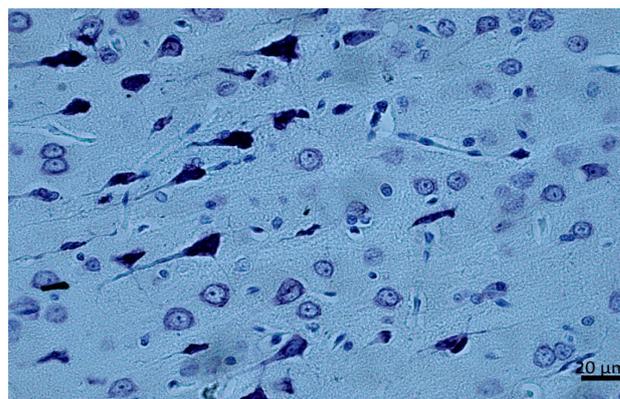


Рис. 2. Группа крыс с СД, не получавших лечение. Внутренний пирамидный слой первичной соматосенсорной коры. Наличие в пирамидном слое значительного количества сморщенных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы

В коре ГМ крыс, получавших сукцикард, обнаружена слабовыраженная гиперхромия в стволовой и бочковой области во 2–3 слоях, отсутствуют зоны выпадения. Во внутреннем пирамидном слое – единичные гиперхромные нейроны (рис. 3).

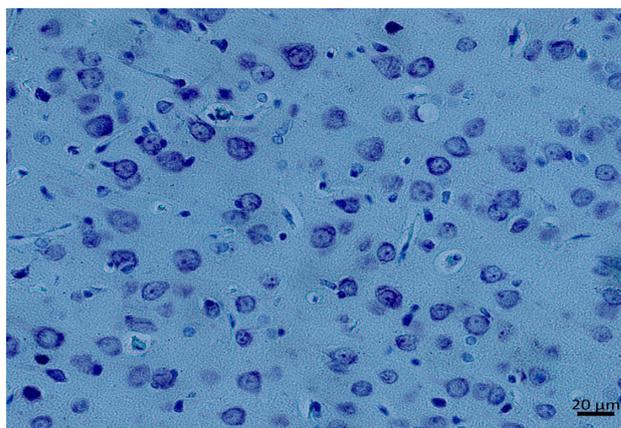
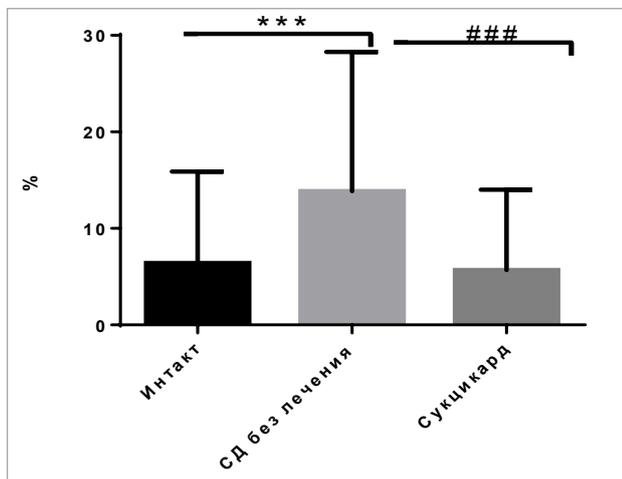


Рис. 3. Группа фармакоррекции сукцикардом. Внутренний пирамидный слой представлен крупными нейронами преимущественно овальной формы. Встречаются единичные гиперхромные нейроны

При исследовании внутреннего пирамидного слоя первичной соматосенсорной коры в группе интакта было обнаружено удельное количество обратимо поврежденных нейронов, среднее значение которого равно 6,4 %, Ме 0 % [0; 10], необратимо поврежденных 4,9 %, Ме 0 % [0; 10], в группе животных без лечения – соответственно гиперхромных 13,8 % Ме 10 % [0; 20], ГХС 14,2 % Ме 10 % [0; 20], в группе фармакоррекции среднее значение относительного количества ГХ нейронов было равно 5,7 %, Ме 0 % [0; 10], ГХС соответственно 2,3 % ($p < 0,001$), Ме [0; 10]. Таким образом, в группе СД без лечения по сравнению

с группой интакта количество ГХ нейронов возросло на 7,4 % ($p < 0,001$), ГХС на 9,3 % ($p < 0,001$). В группе фармакоррекции в сравнении с СД без лечения количество ГХ нейронов уменьшилось на 8,1 %, ГХС на 11,9 % ($p < 0,001$) (рис. 4).



*** $p < 0,001$ – различия между группами СД без лечения и интакта достоверны (критерий Манна – Уитни),

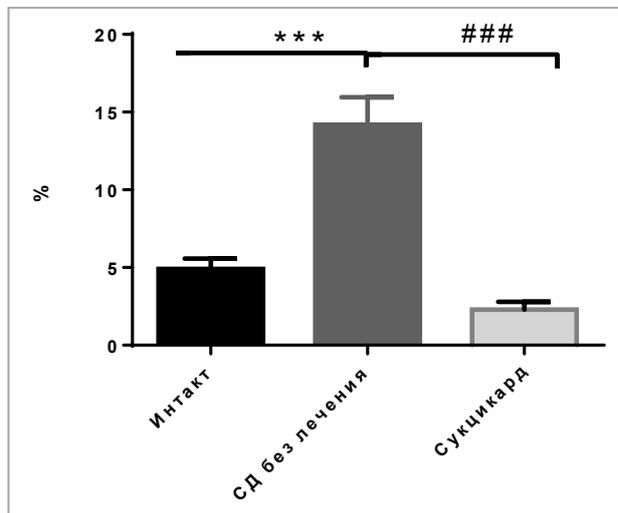
$p < 0,001$ – различия между группами СД без лечения и группой сукцикарда достоверны (критерий Манна – Уитни).

Рис. 4. Удельное количество гиперхромных нейронов во внутреннем пирамидном слое первичной соматосенсорной коры

При морфометрии нейронов внутреннего пирамидного слоя первичной соматосенсорной коры у животных группы с СД без лечения наблюдалось значительное снижение размеров их перикарионов, они становились более вытянутыми и менее округлыми. Оценка абсолютных морфометрических показателей во внутреннем пирамидном слое в первичной соматосенсорной коре продемонстрировала уменьшение площади ядер нейронов на 56,6 % (при $p < 0,001$) (рис. 5), площади перикарионов на 51,5 % (при $p < 0,001$) (рис. 6), и цитоплазмы нейронов на 31,3 % (при $p < 0,001$) группы СД без лечения в сравнении с интактом. При сравнении абсолютных морфометрических показаний во внутреннем пирамидном слое в первичной соматосенсорной коры группы фармакоррекции и группы СД без лечения наблюдались следующие изменения: увеличение площади ядер нейронов на 42,2 % (при $p < 0,001$), площади перикарионов на 33,1 % (при $p < 0,001$), и цитоплазмы нейронов на 12,3 % (при $p < 0,001$) в группе фармакоррекции.

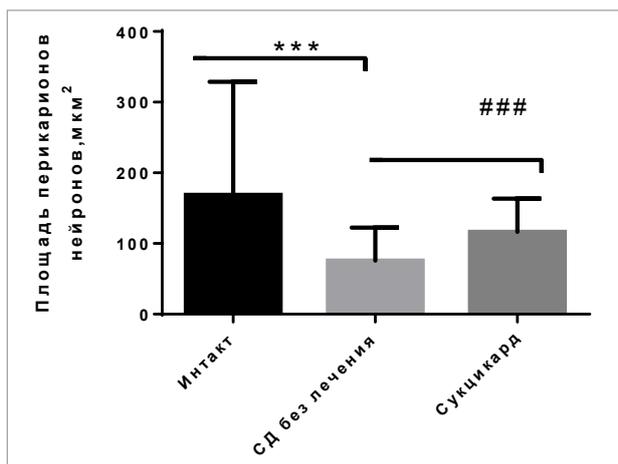
Достоверные различия относительных морфометрических показателей обнаруживались при сравнении группы интакта и СД без лечения: относительная площадь ядер нейронов снизилась на 52 % (при $p < 0,001$), относительная площадь перикарионов

снизилась на 43,5 % (при $p < 0,001$), относительная площадь цитоплазмы перикарионов нейронов – на 20,6 % (при $p < 0,001$), отношение относительной площади перикарионов нейронов к нейропиллю снизилось на 53,8 % (при $p < 0,001$), снижение ядерно-цитоплазматического соотношения – на 19 % (при $p < 0,001$).



*** $p < 0,001$ – различия между группами СД без лечения и интакта достоверны (критерий Манна – Уитни), ### $p < 0,001$ – различия между группами СД без лечения и группой сукцикарда достоверны (критерий Манна – Уитни).

Рис. 5. Удельное количество гиперхромно-сморщенных нейронов во внутреннем пирамидном слое первичной соматосенсорной коры



*** $p < 0,001$ – различия между группами СД без лечения и интакта достоверны (критерий Манна – Уитни), # $p < 0,001$ – различия между группами СД без лечения и группой сукцикарда достоверны (критерий Манна – Уитни).

Рис. 6. Площадь перикарионов нейронов во внутреннем пирамидном слое первичной соматосенсорной коры в исследуемых группах

Также достоверные различия наблюдались при сравнении относительных показателей в группе фармакоррекции и контроля: увеличение относительной площади ядер нейронов снизилось на 52 % (при $p < 0,001$), относительной площади перикарионов нейронов – на 48,25 % (при $p < 0,001$), относитель-

ной площади цитоплазмы перикарионов нейронов – на 20,6 % (при $p < 0,001$), отношение относительной площади перикарионов нейронов к нейропиллю увеличилось на 53,8 % (при $p < 0,001$), увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения – на 19 % (при $p < 0,001$) (таблица).

Морфометрические изменения во внутреннем пирамидном слое первичной соматосенсорной коры при моделировании СД

Морфометрические показатели	Интакт	СД без лечения	Сукцикард
Площадь ядер нейронов, мкм ²	102,7 (80,25–132,18)	44,54 (22,22–65,97) ***	78,36 (61,42–96,49) ###
Площадь перикарионов нейронов, мкм ²	150,04 (119,12–191,53)	72,72 (37,59–100,46) ***	108,19 (85,137) ###
Площадь цитоплазмы перикарионов нейронов, мкм ²	37 (24,53–55,26)	25,41(14,6–37,82) ***	29,19 (20,67–43,68) ###
Относительная площадь ядер нейронов, %	8,59 (7,29–10,63)	3,84 (3,22–4,78) ***	8,35 (6,94–9,65) ###
Относительная площадь перикарионов нейронов, %	11,57 (10,58–14,89)	6,21 (5,15–7,51) ***	12,04 (9,71–13,86) ###
Относительная площадь цитоплазмы перикарионов нейронов, %	3,37 (2,89–4,20)	2,38 (1,92–2,8) ***	3,73 (2,76–4,4) ###
Относительная Площадь нейропиля, %	88,31 (85,04–89,22)	93,78 (92,48–94,84) ***	87,95 (86,13–90,28) ###
Ядерно-цитоплазматическое отношение, число	2,64 (1,93–3,81)	1,62(1,14–2,23) ***	2,45 (1,81–3,44) ###
Отношение относительной площади перикарионов нейронов к нейропиллю, число	0,13 (0,11–0,17)	0,06 (0,05–0,08) ***	0,13 (0,10–0,16) ###

*** $p < 0,001$ – различия достоверны по сравнению с группой интакта; ### $p < 0,001$ – различия достоверны по сравнению с экспериментальной группой (использован критерий Манна – Уитни).

Цитопатологические изменения нейронов при СД 1-го типа имеют два патогенетически различных проявления – гиперхроматоз и гиперхроматоз с деформацией нейрона и с деструкцией ядра [8]. Обнаруженные нами морфологические изменения в первичной соматосенсорной коре ГМ крыс при экспериментальном СД (модель СД 1-го типа) были наиболее выражены в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях и сопровождалась увеличением количества поврежденных гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов. По-видимому, эти изменения могут быть основой нарушения сенсорной интеграции и снижения когнитивных функций.

При изучении абсолютных и относительных показателей площадей ядра, перикарионов, цитоплазмы, нейропиля, ядерно-цитоплазматического отношения внутреннего пирамидного слоя первичной соматосенсорной коры, наблюдались достоверные различия между исследуемыми группами, которые свидетельствуют о развитии атрофических процессов в первичной соматосенсорной коре ГМ крыс при экспериментальном СД.

Известно, что при сахарном диабете производные ГАМК положительно влияют на структуру ГМ путем подавления Fas-зависимого и митохондриально-зависимого пути апоптоза [9]. Полученные нами

результаты согласуются с данными литературы о том, что производные ГАМК оказывают нейропротекторное действие на кору ГМ, выражающееся в уменьшении удельного количества нейронов в состоянии дистрофии и гиперхроматоза [10].

По данным нашего исследования в коре ГМ в группе животных с СД при фармакологической коррекции сукцикардом наиболее выраженные признаки повреждения нейронов обнаружены в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях первичной соматосенсорной коры. При этом в группе животных с СД при фармакологической коррекции сукцикардом изменения вышеуказанных абсолютных и относительных показателей были менее выражены по сравнению с группой СД без лечения, что свидетельствует о частичном восстановлении структурных характеристик нейронов и нейропиля в коре ГМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, производное циклической ГАМК – сукцикард в монотерапии проявил выраженные нейропротекторные свойства и может представлять интерес в рамках разработки нового терапевтического подхода для профилактики диабетической энцефалопатии и полинейропатии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035
2. Ferris J.K., Inglis J.T., Madden K.M., Boyd L.A. Brain and Body: A Review of Central Nervous System Contributions to Movement Impairments in Diabetes. *Diabetes*. 2020;69(1):3–11. doi: 10.2337/db19-0321.
3. Halley A.C., Baldwin M.K.L., Cooke D.F. et al. Distributed Motor Control of Limb Movements in Rat Motor and Somatosensory Cortex: The Sensorimotor Amalgam Revisited. *Cerebral Cortex*. 2020;30(12):6296–6312. doi: 10.1093/cercor/bhaa186.
4. Антошкин О.Н., Загребин В.Л., Волотова Е.В. и др. Протеинопатия и апоптоз нейронов головного мозга при экспериментальной нейродегенерации у крыс. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;1(53):122–124.
5. Тюренков И.Н., Файбисович Т.И., Дубровина М.А. и др. ГАМК-ергическая система в регуляции функционирования бета-клеток поджелудочной железы в условиях нормы и при сахарном диабете. *Успехи физиологических наук*. 2023;54(2):86–104. doi: 10.31857/S030117982302008X
6. Смирнов А.В., Тюренков И.Н., Замлелов А.А. и др. Морфологические преобразования в зонах CA2 и CA4 гиппокампа крыс при моделировании хронической алкогольной интоксикации и фармакологической коррекции соединениями сукцикард и цитрокард. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2019;3:8–14.
7. Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Bakulin D.A. et al. Chemistry and hypoglycemic activity of GPR119 agonist ZB-16. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:543. doi: 10.3389/fendo.2018.00543
8. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Зиматкин С.М. Строение и развитие коры головного мозга крысы: монография. Гродно: ГрГМУ, 2019. 156 с.
9. Ngo D.H., Vo T.S. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*. 2019;24(15):2678. doi: 10.3390/molecules24152678
10. Тюренков И.Н., Бородкина Л.Е., Воронков А.В. и др. Перспектива поиска нейропротекторных средств для лечения ишемического инсульта в ряду новых производных ГАМК. *Успехи современного естествознания*. 2004;12:79–79.

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

Информация об авторах

Алексей Владимирович Смирнов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий лабораторией патоморфологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; ✉ alexeysmirnov.volggmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Айслу Ильнуровна Бисинбекова – ассистент, кафедра патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет; младший научный сотрудник, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; aandm08@mail.ru

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Saharnyj diabet = Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) doi: 10.14341/DM13035.
2. Ferris J.K., Inglis J.T., Madden K.M., Boyd L.A. Brain and Body: A Review of Central Nervous System Contributions to Movement Impairments in Diabetes. *Diabetes*. 2020;69(1):3–11. doi: 10.2337/db19-0321.
3. Halley A.C., Baldwin M.K.L., Cooke D.F. et al. Distributed Motor Control of Limb Movements in Rat Motor and Somatosensory Cortex: The Sensorimotor Amalgam Revisited. *Cerebral Cortex*. 2020;30(12):6296–6312. doi: 10.1093/cercor/bhaa186.
4. Antoshkin O.N., Zagrebina V.L., Volotova E.V. et al. Amyloidogenesis and apoptosis of cerebral neurons under experimental neurodegeneration in rats. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2015;1(53):122–124. (In Russ.).
5. Tyurenkov I.N., Faibisovich T.I., Dubrovina M.A. et al. Gabaergic System in the Regulation of the Functioning of Pancreas Beta-Cells in Normal Physiological Conditions and in Diabetes. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2023;54(2):86–104. (In Russ.) doi: 10.31857/S030117982302008X.
6. Smirnov A.V., Tyurenkov I.N., Zamblelov A.A. et al. Morphological transformations in rats CA2 and CA4 hippocampus of rats at modeling of chronic alcohol intoxication and pharmacological correction by succinyl and citrocard compounds. *Volgogradskij nauchno-meditsinskij zhurnal = Scientific and medical journal*. 2019;3:8–14. (In Russ.).
7. Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Bakulin D.A. et al. Chemistry and hypoglycemic activity of GPR119 agonist ZB-16. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:543. doi: 10.3389/fendo.2018.00543
8. Zimatkin S.M., Bonh E.I. Zimatkin S.M. Structure and development of rat cortex: monograph. Grodno; GrGMU, 2019. 156 p. (In Russ.).
9. Ngo D.H., Vo T.S. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*. 2019;24(15):2678. doi: 10.3390/molecules24152678.
10. Tyurenkov I.N., Borodkina L.E., Voronkov A.V. et al. The prospect of finding neuroprotective agents for the treatment of ischemic stroke in a series of novel GABA derivatives. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in current natural sciences*. 2004;12:79–79. (In Russ.).

Иван Николаевич Тюренков – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией фармакологии сердечно-сосудистых средств, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>; fibfuv@mail.ru

Дмитрий Александрович Бакулин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>; mbfdoc@gmail.com

Статья поступила в редакцию 29.09.2023; одобрена после рецензирования 26.12.2023; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Alexey V. Smirnov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University; Head of the Laboratory of Pathomorphology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; alexeysmirnov.volggu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Aislu I. Bisinbekova – Assistant, Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University; Junior Researcher, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; aandm08@mail.ru

Ivan N. Tyurenkov – Doctor of Medical Sciences, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs, Scientific center of innovative medicines, Volgograd State Medical University; fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Dmitry A. Bakulin – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs of Scientific center of innovative medicines, Volgograd State Medical University; mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

The article was submitted 29.09.2023; approved after reviewing 26.12.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Анализ тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом и новой коронавирусной инфекции COVID-19

Б.С. Суковатых¹, Н.В. Боломатов², А.В. Середицкий^{3,4},
Д.В. Сидоров^{2,3,4}, М.А. Затолокина^{1,4}✉, А.В. Тверская⁵

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

² Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Курск, Россия

³ Орловская областная клиническая больница, Орел, Россия

⁴ Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

⁵ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Аннотация. Цель: анализ тромботических послеоперационных осложнений у больных с острым коронарным синдромом на фоне коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** Проведен анализ хирургического лечения 150 пациентов с острым коронарным синдромом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Все пациенты были разделены на 3 равные статистические однородные группы. В 1-ю группу вошли пациенты с локальными стенозами коронарных артерий, которым с целью профилактики тромбоза стентированного сегмента назначалась стандартная двойная антиагрегантная терапия. Вторая группа состояла из пациентов с пролонгированными стенозами коронарных артерий, которым помимо стандартной дезагрегантной проводилась антикоагулянтная терапия в течение месяца. В 3-й группе были пациенты с диффузным многососудистым поражением коронарных артерий. Кроме дезагрегантной терапии пациенты получали антикоагулянтную терапию в течение года. Результаты оценивали по количеству неблагоприятных событий, возникших после операции. **Результаты.** В первой группе тромбоз реваскуляризированной артерии развился у 6 %, во второй – у 4 %, в третьей – у 10 % больных. Повторный инфаркт миокарда зафиксирован в первой и во второй группах у 4 % пациентов, в третьей – у 8 % больных. Повторное экстренное вмешательство выполнено в первой – у 8 %, во второй 6 %, в третьей группах у 16 % больных. В первой умерло 4 %, во второй – у 2 % и в третьей – у 8 % больных. **Заключение.** Сочетание двойной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии позволяет снизить количество неблагоприятных событий у больных с локальными стенозами коронарных артерий.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, коронавирусная инфекция, коронарная артерия, локальный стеноз, диффузное поражение, чрескожное коронарное вмешательство, тромбоз, стент

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-153-159>

Analysis of thrombotic complications in patients with acute coronary syndrome and new coronavirus infection COVID-19

B.S. Sukovatykh¹, N.V. Bolomatov², A.V. Serednitsky^{3,4},
D.V. Sidorov^{2,3,4}, M.A. Zatolokina^{1,4}✉, A.V. Tverskaya⁵

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

² Kursk City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Kursk, Russia

³ Orel Regional Clinical Hospital, Orel, Russia

⁴ I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

⁵ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Abstract. The aim of the study was to analyze thrombotic postoperative complications in patients with acute coronary syndrome against the background of coronavirus infection. **Materials and methods:** The analysis of surgical treatment of 150 patients with acute coronary syndrome and new coronavirus infection COVID-19 was carried out. All patients were divided into 3 equal statistical homogeneous groups. Group 1 included patients with local coronary artery stenosis who were prescribed standard double antiplatelet therapy in order to prevent thrombosis of the stented segment. The second group consisted of patients with prolonged coronary artery

stenosis, who received anticoagulant therapy for a month in addition to standard disaggregant therapy. In group 3, there were patients with diffuse multivessel coronary artery disease. In addition to the disaggregant therapy, patients received anticoagulant therapy for a year. The results were evaluated by the number of adverse events that occurred after surgery. **Results:** In the first group, thrombosis of the revascularized artery developed in 6 %, in the second – 4 %, in the third – in 10 % of patients. Repeated myocardial infarction was recorded in the first and second in 4 %, in the third in 8 % of patients. Repeated emergency intervention was performed in the first group in 8 %, in the second 6 %, and in the third group in 16 % of patients. In the first 4 % died, in the second 2 % and in the third 8 % of patients. **Conclusion:** The combination of dual disaggregant and anticoagulant therapy allows reducing the number of adverse events in patients with local coronary artery stenosis.

Keywords: acute coronary syndrome, coronavirus infection, coronary artery, local stenosis, diffuse lesion, percutaneous coronary intervention, thrombosis, stent

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) до сих пор занимает лидирующие позиции по инвалидизации и смертности среди взрослого населения в развитых странах мира, в том числе в России. При этом основным виновником сердечно-сосудистых катастроф по праву можно считать острый коронарный синдром (ОКС) [1, 2]. Одной из главных причин возникновения ОКС является острая окклюзия венечной артерии из-за формирования тромботических масс в просвете сосуда. Решающее значение в возникновении тромбоза (причем как стентированного сегмента, так и участка, не покрытого стентом) принадлежит тромбоцитам и гиперкоагуляционному синдрому. Как известно, тромбоциты – это безъядерные клетки крови дисковидной формы диаметром 1,5–3,0 мкм, имеющие довольно сложную структуру цитоплазмы. В норме они свободно циркулируют в кровеносном русле и не прилипают к неповрежденному эндотелию. Однако, в случае нарушения его целостности (в результате «надрыва» атеросклеротической бляшки, возникновения диссекции и т.д.), происходит адгезия тромбоцитов к пораженной сосудистой стенке, а также агрегация тромбоцитов друг с другом, что, в свою очередь, приводит к формированию тромба в просвете сосуда [3, 4]. Ведущим способом лечения ОКС является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) результаты которого, свидетельствуют о достаточной эффективности лечения острого инфаркта миокарда у больных без коронавирусной инфекции [5].

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии инфекции COVID-19. С течением времени стало понятно, что одним из признаков тяжёлого течения COVID-19 является коагулопатия, которая получила название сепсис-индуцированной коагулопатии, сопровождающаяся высоким уровнем D-димера, повышенным уровнем фибриногена, а также тромбоцитопенией, но без гипофибриногенемии. В основе коагулопатии лежит инфекционно-индуцированная системная воспалительная реакция, эндотелиальная дисфункция и микротромбоз с органной недостаточностью, но без кровоизлияния [6]. Основной причиной нарушения микроциркуляции является эндотелиальная дисфункция, приводящей к вазоконстрикции, ишемии, воспалению, прокоагулянтному состоянию, периваскулярному отёку и отёку тканей [7]. В настоящее время

проблеме тромботических осложнений COVID-19 у больных ОКС на фоне коронавирусной инфекции посвящено небольшое количество рандомизированных клинических исследований, которые носят неоднозначный, а временами противоречивый характер [8]. До настоящего времени не установлена частота и причины тромбозов стентов на разных сроках после проведения ЧКВ, не определена оптимальная схема профилактики тромботических осложнений [9]. Согласно клиническим рекомендациям по лечению коронавирусной инфекции больные должны получать антикоагулянтную терапию в независимости от степени поражения коронарных артерий до купирования воспалительного процесса. Однако постковидные изменения системы гемостаза могут сохраняться длительное время и оказывать отрицательное влияние на течение атеросклеротического процесса в коронарных артериях [10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ тромботических послеоперационных осложнений у больных с острым коронарным синдромом на фоне коронавирусной инфекции

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ хирургического лечения и послеоперационного наблюдения 150 пациентов с острым коронарным синдромом, которым в период с 2020 по 2022 г. в условиях отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Орловской областной клинической больницы была выполнена коронароангиография (КАГ), баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий. Пациенты поступали в сосудистый центр с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST на фоне коронавирусной инфекции. Пациенты были разделены на 3 статистически однородные группы. В 1-ю группу вошли пациенты с локальным повреждением коронарной артерии. По данным КАГ пациенты имели локальные атеросклеротические бляшки в симптом-зависимой артерии (СЗА) и в других артериях коронарного русла. После имплантации стента просвет артерии был полностью восстановлен без остаточного стеноза. С целью профилактики тромбоза стентированного сегмента пациентам этой группы назначалась стандартная

антиагрегантная терапия: клопидогрел 75 мг/сут. в течение не менее 1 года в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 100–150 мг/сут. неопределенно долго.

Во 2-ю группу вошли пациенты, которые по данным КАГ имели пролонгированные атеросклеротические бляшки в СЗА. С целью профилактики тромбоза стентированного сегмента пациентам этой группы помимо стандартной дезагрегантной терапии (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота в стандартных дозировках) назначался также новый оральный антикоагулянт ривароксабан по 10 мг/сут. в течение 1 месяца.

3-ю группу составили пациенты, у которых по данным КАГ имело место диффузное многососудистое поражение коронарных артерий. С целью профилактики тромбоза стентированного сегмента пациентам этой группы кроме дезагрегантной терапии (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота в стандартных дозировках) также назначался ривароксабан с начала по 10 мг в течение месяца, а затем по 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 1 года.

Основные характеристики и наличие сопутствующих заболеваний в обеих группах пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, абс. (%)

Параметры	1-я группа 50 (50 %) пациентов	2-я группа 50 (50 %) пациентов	3-я группа (50 %) пациентов
Средний возраст, лет	68,5 ± 3,7	67,7 ± 5,1	68,1 ± 1,2
Возраст более 70 лет	35 (70)	37 (74)	39 (78)
Мужчины	32 (64)	30 (60)	33 (62)
Курение	29 (58)	32 (64)	34 (68)
Злоупотребление алкоголем	26 (52)	25 (50)	24 (48)
Предшествующий инфаркт миокарда	7 (14)	5 (10)	10 (20)
Сахарный диабет	23 (46)	26 (52)	28 (56)
Прием антикоагулянтных препаратов	0	0	0
Тромболитическая терапия на догоспитальном этапе	1 (2)	3 (6)	2 (4)
Средние показатели ФВ ЛЖ, %	50,8 ± 4,3	48,1 ± 5,7	46,4 ± 6,5
Средние показатели систолического АД, мм рт. ст.	151,0 ± 5,7	155,0 ± 4,1	160,0 ± 5,8
АКШ/ ЧКВ в анамнезе	1 (2)	2 (4)	1 (2)
Среднее количество имплантируемых стентов 1 пациенту, шт.	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,3	2,4 ± 0,4
Средняя длина стентируемого сегмента артерии, мм	38,7 ± 2,2	41,5 ± 2,3	42,7 ± 2,5
Бифуркационное поражение инфаркт зависимой артерии	23 (46)	25 (50)	29 (58)

В исследование были включены, как женщины, так и мужчины, преимущественно пожилого и старческого возраста, злоупотреблявшие курением и алкоголем. Большинство из них страдали гипертонической болезнью, сахарным диабетом, а около 15 % перенесли инфаркт миокарда. Ни один пациент не принимал антикоагулянтные препараты, а на догоспитальном этапе тромболитическая терапия проводилась в единичных случаях. Большинство больных подавалось в рентгенооперационную в стабильном состоянии гемодинамики. Предшествующие операции на коронарных артериях выполнялись очень редко. Количество имплантированных стентов колебалось от 1 до 3, при средней его длине от 35 до 45 мм. Бифуркационное поражение инфаркт-зависимой артерии было у половины больных. Об эффективности проведенного эндоваскулярного лечения судили по оценки скорости кровотока в ревааскуляризированной артерии. Скорость кровотока

в ревааскуляризированной артерии определялась согласно методике оценки количества кадров (TFC – TIMI frame count или «количество временных кадров»). Ее суть заключается в подсчете количества ангиографических кадров, во время которых происходит полное заполнение венечной артерии. Нормальные показатели для TFC – менее 20 кадров, то есть в норме артерия полностью заполняется контрастным веществом к 20-му кадру по данным КАГ. В случаях частичного восстановления просвета артерии развивается замедленный кровоток с заполнением артерии контрастным веществом в течение 20–40 кадров. При медленном, невосстановленном кровотоке для заполнения артерии нужно более 40 кадров [11]. В исследовании использовали классификацию тромбозов стентов от 2006 года: острый – в пределах 24 часов, подострый – от 24 часов до 30 суток, поздний – от 30 суток до 12 месяцев и очень поздний – после 12 месяцев после проведения

процедуры. Тромбоз стента определяли следующим образом: рецидив развития ОКС и ангиографическое подтверждение тромбоза или окклюзии стента.

Статистическую обработку материала проводили с использованием методов однофакторного дисперсного и корреляционного анализа и критерия согласия Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Интенсивность коронарного кровотока после эндоваскулярного лечения представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Интенсивность коронарного кровотока
после выполнения чрескожного
коронарного вмешательства, абс. (%)**

Вид кровотока	1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 50)	3-я группа (n = 50)
Удовлетворительный	30 (60)*	29 (58)*	25 (50)
Замедленный (синдром slow-reflow)	15 (30)	15 (30)	16 (32)
Невосстановленный (синдром no-reflow)	5 (10)*	6 (12)*	9 (18)

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями третьей группы.

На фоне коронавирусной инфекции полностью восстановить кровоток в коронарных артериях удалось у 84 (56 %) , частично – у 46 (30,7 %) , у 20 (13,3 %) больных кровоток восстановить не удалось. Степень восстановления коронарного кровотока зависела от степени поражения коронарных артерий. При локальных формах поражения сосудов восстановить кровоток частично или полностью удалось в первой группе у 90 %, во второй – у 88 %, а при диффузных поражениях в третьей группе больных – лишь у 82 % пациентов.

В первые сутки после ЧКВ у 3 больных (у одного в 1-й и у двух в 3-й группах) рецидивировали клинические и ЭКГ-признаки ишемии миокарда. Больным было выполнено повторное экстренное вмешательство. Острый тромбоз ревааскуляризированной артерии диагностирован в 2 случаях. Выполнена повторная ревааскуляризация с благоприятным исходом. У одного больного рецидив ишемии был связан с недостаточной сатурацией кислорода на фоне коронавирусной инфекции. Стентированный сегмент артерии был проходим. В первые 24 часа умерло 4 пациента по одному в 1-й и 2-й и два в 3-й группе. Причиной смерти была острая дыхательная недостаточность. В течение первых 30 суток после ЧКВ еще у 6 больных по 2 в каждой группе рецидивировали признаки ишемии миокарда. Больным было выполнено повторное экстренное вме-

шательство, во время которого у 3 пациентов по одному в каждой группе диагностирован подострый тромбоз ревааскуляризированной артерии. Выполнена ревааскуляризация, кровоток восстановлен. У остальных трех больных развился повторный инфаркт миокарда, который был обусловлен атеросклеротическим поражением в смежном бассейне коронарного русла. Выполнена ревааскуляризация пораженной артерии с благоприятным исходом. На этом сроке умер еще один пациент в первой группе на фоне острой дыхательной недостаточности.

Спустя 12 месяцев после проведенного оперативного лечения показатель летальности в 1-й и 2-й группах остался без изменений, в 3-й группе умер еще один пациент на фоне повторного ИМ. Повторное экстренное вмешательство было выполнено еще 3 пациентам: 1 пациенту из первой группы и 2 больным из 3-й группы. Во всех случаях причиной этому послужили вновь возникшие изменения на ЭКГ, загрудинные боли. При проведении КАГ у 2 пациентов (по одному пациенту в 1-й и 3-й группах) подтвердился поздний тромбоз стентированного сегмента. Была выполнена ревааскуляризация с положительной динамикой. У 1 пациента из 3-й группы стентированный сегмент оставался проходим. Спустя 18 месяцев после оперативного лечения показатель летальности среди наблюдаемых пациентов 1-й и 2-й групп остался без изменений, в 3-й группе умер еще один пациент из-за повторного инфаркта миокарда. Однако еще 3 пациента (1 больной во 2-й группе и 2 пациента в 3-й группе) вновь обратились в больницу в связи с рецидивирующими загрудинными болями: 1 пациенту в 3-й группе был выставлен диагноз острый инфаркт миокарда, остальным больным – нестабильная стенокардия. В экстренном порядке больные были поданы в рентгеноперационную: где у них был выявлен очень поздний тромбоз стентированного ранее сегмента, выполнена ревааскуляризация с положительной динамикой. Окончательные результаты проведенного исследования спустя 18 месяцев после проведенной операции представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Суммарная частота неблагоприятных событий
через 18 месяцев после проведенного
исследования, абс. (%)**

Неблагоприятные события	1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 50)	3-я группа (n = 50)
Тромбоз ревааскуляризированной артерии	3 (6)*	2 (4)*	5 (10)
Повторный инфаркт миокарда	2 (4)*	2 (4)*	4 (8)
Повторное экстренное вмешательство	4 (8)*	3 (6)*	8 (16)
Летальный исход	2 (4)*	1 (2)*	4 (8)

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями третьей группы.

Тромбоз реваскуляризированной артерии возник у 10 (6,7 %): острый – у 2 (1,3 %), подострый – у 3 (2 %), поздний – у 2 (1,3 %), очень поздний – у 3 (2 %) больных. Основными причинами ранних (острых и подострых) тромбозов реваскуляризированных артерий являлась гиперкоагуляция и эндотелиальная дисфункция, развившаяся на фоне коронавирусной инфекции. Поздние и очень поздние тромбозы развились у пациентов на фоне диффузного поражения коронарных артерий. Повторный инфаркт миокарда возник у 7 (4,7 %) больных. Основными его причинами были острая окклюзия коронарных артерий в смежном бассейне и недостаточное насыщение кислородом крови на фоне инфекции при восстановленном кровотоке. Повторное экстренное оперативное вмешательство выполнено у 15 (10 %) больных: у 10 (6,7 %) с тромбозами реваскуляризированной артерии и у 5 (3,3 %) с новой окклюзией в смежном сосудистом бассейне. В течение 18 месяцев после ЧКВ умерло 7 (4,7 %) больных. Пять смертей развились на ранних сроках до 1 месяца после вмешательства, и их причиной была острая дыхательная недостаточность на фоне коронавирусной инфекции. Два пациента умерло от повторного инфаркта миокарда спустя год после ЧКВ, и их летальность связана с диффузным поражением коронарного русла. Всего неблагоприятные события развились у 40 (26,7 %) больных. В 1-й группе они развились у 11 (22 %) пациентов, из которых тромбоз реваскуляризированной артерии на ранних сроках (до 6 месяцев) возник у 3 (6 %) больных и был ассоциирован с коронавирусной инфекцией.

Наилучшие результаты лечения оказались во второй группе больных. Неблагоприятные события развились у 8 (16 %) пациентов, из которых у 2 (4 %) их причиной был тромбоз реваскуляризированной артерии на поздних сроках после выполнения ЧКВ и последний не был ассоциирован с коронавирусной инфекцией. Наихудшие результаты зарегистрированы у пациентов 3-й группы. Неблагоприятные события развились у 21 (42 %) больного, из которых у 5 был тромбоз реваскуляризированной артерии. Последний развивался как на ранних, так и на поздних сроках после проведенного вмешательства. На ранних сроках он был ассоциирован с коронавирусной инфекцией, а на поздних – с диффузным поражением коронарных артерий.

Согласно Национальным клиническим рекомендациям от 2020 г. по ведению пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, в дополнение к стандартной антиагрегантной терапии, допускается назначение ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки сроком на 1 год у пациентов с высоким риском ишемических событий и низким риском кровотечения. Однако данная рекомендация носит II класс доказательности и необходимо проведение дальнейших

исследований для изучения этого вопроса. Результаты нашего исследования показали, что сочетание двойной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии позволяет снизить количество тромботических осложнений у больных с локальными стенозами коронарных артерий. При диффузном многососудистом поражении коронарного русла эта терапия не позволяет предупредить тромбозы артерий. Согласно литературным данным в этом случае необходимо проводить после купирования инфекционного процесса второй этап лечения – аорто-коронарное шунтирование [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромботические осложнения на фоне коронавирусной инфекции развиваются у 6,7 % пациентов поровну на ранних и поздних сроках после экстренного чрескожного коронарного вмешательства. Ранние тромбозы ассоциированы с негативным влиянием коронавирусной инфекции, а поздние – с диффузным поражением коронарного русла. Оптимальным способом профилактики тромботических осложнений у пациентов с локальными стенозами коронарных артерий является сочетание двойной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии. У пациентов с диффузным многососудистым поражением коронарных артерий такая терапия не позволяет предупредить поздние тромбозы реваскуляризированных артерий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Алшибая М.М., Коваленко О.А., Никифорова М.А., Месхия М.О. Отдаленные результаты хирургического лечения ИБС у женщин. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2010;11(6):65.
2. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П. и др. Современные тенденции в коронарной хирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(36):34–44.
3. Ganiukov V.I., Shilov A.A., Bokhan N.S. The Causes of Thrombosis in the Coronary Artery Stent. *International Journal of Cardiovascular Interventions*. 2012;28:26–30.
4. Григорян М.В., Рябинина М.Н., Булаева Н.И. Прогностическое значение реактивности тромбоцитов, маркеров воспаления и генотипирования у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства. *Креативная кардиология*. 2014;4:28–43.
5. Михайлова З.Д., Клишкин П.Ф. Синдром холестериновой атероземболии: современное состояние проблемы. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(4):272–280. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-272-280.
6. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect*. 2020;20(5):533–534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
7. Smadja D.M., Guerin C.L., Chocron R. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*. 2020;27:1–10. doi: 10.1007/s10456-020-09730-0.

8. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic character-ization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574.

9. McBane R.D. 2nd. Arterial thrombosis and coronavirus disease 2019. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(2):274–276. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.12.009.

10. Chiffa A., Stefanini G.G., Price S. et al. Statement of the EAPCI position on the invasive treatment of acute coronary syndromes during the COVID-19 pandemic. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1839–1851. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa381.

11. Герасимов А.М., Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Феномен невосстановленного коронарного кровотока (NO-REFLOW) в практике эндоваскулярного хирурга. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014;1:51–55.

12. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Эндотелий как мишень патологического воздействия вирусной инфекции. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2022;17(2):11–16.

REFERENCES

1. Alshibaya M.M., Kovalenko O.A., Nikiforova M.A., Meskhiya M.O. Long-term results of surgical treatment of coronary artery disease in women. *Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya = Bulletin of the Bakulev Center of Cardiovascular Surgery. Cardiovascular Diseases*. 2010;11:6:65. (In Russ.).

2. Akchurin R.S., Shiryayev A.A., Vasiliev V.P. et al. Modern trends in coronary surgery. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija = Pathology of blood circulation and cardiac surgery*. 2017;21(36):34–44 doi: 10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44 (In Russ.).

3. Ganiukov V.I., Shilov A.A., Bokhan N.S. The Causes of Thrombosis in the Coronary Artery Stent. *International Journal of Cardiovascular Interventions*. 2012;28:26–30.

4. Grigoryan, M.V., Ryabinina M.N., Bulaeva N.I. Prognostic value of platelet reactivity, markers of inflammation

and genotyping in patients with ischemic heart disease after percutaneous coronary intervention. *Kreativnaja kardiologija = Creative Cardiology*. 2014;4:28–43. (In Russ.).

5. Mikhailova Z.D., Klimkin P.F. Cholesterol atheroembolism syndrome: current state of the problem. *Arhiv vnutrennej mediciny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(4):272–280. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-272-280.

6. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect*. 2020;20(5):533–534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.

7. Smadja D.M., Guerin C.L., Chocron R. Angiotensin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*. 2020;27:1–10. doi: 10.1007/s10456-020-09730-0.

8. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic character-ization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574.

9. McBane R.D. 2nd. Arterial thrombosis and coronavirus disease 2019. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(2):274–276. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.12.009.

10. Chiffa A., Stefanini G.G., Price S. et al. Statement of the EAPCI position on the invasive treatment of acute coronary syndromes during the COVID-19 pandemic. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1839–1851. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa381.

11. Gerasimov A.M., Tereshchenko A.S., Merkulov E.V., Samko A.N. The phenomenon of non-restored coronary blood flow (NO-REFLOW) in the practice of an endovascular surgeon. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletin of Radiology and Radiology*. 2014;1:51–55. (In Russ.).

12. Shevchenko Yu.L., Stoiko Yu.M., Gudymovich V.G. Endothelium as a target of pathological effects of viral infection. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2022;17(2):11–16. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Борис Семенович Суковатых – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; SukovatykhBS@kursksmu.net, <http://orcid.org/0000-0003-2197-8756>

Николай Владимирович Болوماتов – заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Курская городская больница скорой медицинской помощи, Курск, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0590-2225>

Алексей Викторович Середицкий – кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоваскулярной хирургии, Орловская областная клиническая больница, Орел, Россия; dralex979@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3303-1308>

Дмитрий Викторович Сидоров – кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Орловская областная клиническая больница, Орел, Россия; D7600S@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8964-5937>

Мария Алексеевна Затолокина – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет, Курск; заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия; marika1212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>

Анастасия Владимировна Тверская – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; tverskaya@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2663-8569>

Статья поступила в редакцию 09.01.2024; одобрена после рецензирования 28.02.2024; принята к публикации 01.03.2024.

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

Information about the authors

Boris S. Sukovatykh – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; SukovatykhBS@kursksmu.net, <http://orcid.org/0000-0003-2197-8756>

Nikolay V. Bolomatov – Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Kursk City Emergency Hospital, Kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0590-2225>

Alexey V. Sereditsky – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Endovascular Surgery, Orel Regional Clinical Hospital, Orel, Russia; dralex979@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3303-1308>

Dmitry V. Sidorov – Candidate of Medical Sciences, Doctor of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Orel Regional Clinical Hospital, Orel, Russia; D7600S@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8964-5937>

Maria A. Zatolokina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, Kursk; Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, I.S. Turgenev Oryol State University, Orel, Russia; marika1212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>

Anastasia V. Tverskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; tverskaya@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2663-8569>

The article was submitted 09.01.2024; approved after reviewing 28.02.2024; accepted for publication 01.03.2024.

Фармакоэпидемиологический мониторинг терапии аллергического ринита у детей

М.Л. Науменко ✉, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, Ю.В. Пономарева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В статье представлены результаты фармакоэпидемиологического мониторинга терапии аллергического ринита (АР) у детей. **Цель.** Выявление современных тенденций диагностики и терапии аллергического ринита у детей, сравнение результатов фармакоэпидемиологического исследования с данными, полученными в 2001 и 2009 гг. в Волгоградской области. **Материалы и методы.** Проведено двухэтапное ретроспективное исследование. На первом этапе проанализированы данные Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) Волгоградской области о количестве первичных и повторных обращений в течение 2019–2020 гг. пациентов в возрасте до 17 лет включительно с диагнозом аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3 J30.4). Проводилась оценка структуры обращаемости пациентов к специалистам разных профилей. На втором этапе фармакоэпидемиологического исследования проведено ретроспективное описательное исследование с использованием данных 280 амбулаторных карт пациентов, наблюдающихся у врачей аллергологов в 7 детских поликлиниках г. Волгограда в период с января по декабрь 2020 года, в возрасте от 1 года до 17 лет с диагнозом аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3 J30.4). **Результаты.** По данным ТФОМС, среди детского населения Волгоградской области с первичными обращениями с диагнозом аллергический ринит зарегистрировано 2,2 % (в 2019 году) и 2,4 % (в 2020 году). Отмечалась низкая (менее 40 %) повторная обращаемость пациентов с аллергическим ринитом к специалистам амбулаторного звена в течение 2 лет. Среди лекарственных средств, рекомендованных для лечения аллергического ринита, наиболее часто назначались антигистаминные препараты (АГП) – 91,6 % пациентов (по сравнению с 56 % в 2009 году) и интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС) – 86,6 % пациентов (по сравнению с 22 % в 2009 году). При этом рациональная продолжительность лечения отмечена у 52,1 % пациентов, рациональный выбор комбинированной терапии, соответствующий тяжести течения заболевания, – у 46,8 % пациентов. **Заключение.** В результате фармакоэпидемиологического мониторинга были установлены положительные тенденции в выборе препаратов для терапии аллергического ринита. Врачи стали чаще назначать АГП 2-го поколения и ИНГКС. При этом сохраняются проблемы фармакотерапии – отмечена тенденция к длительному назначению АГП 1-го поколения, краткосрочная терапия ИНГКС, редкое использование комбинированной терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АР.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, аллергический ринит, дети, фармакотерапия, антигистаминные препараты, интраназальные глюкокортикостероиды

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Pharmacoepidemiological monitoring of allergic rhinitis therapy in children

M.L. Naumenko ✉, I.N. Shishimorov, O.V. Magnitskaya, Yu.V. Ponomareva

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Abstract. The article presents the results of pharmacoepidemiological monitoring of allergic rhinitis (AR) therapy in children. **Aim:** Identification of current trends in the diagnosis and therapy of allergic rhinitis in children, comparison of the results of a pharmacoepidemiological study with data obtained in 2001 and 2009 in the Volgograd region. **Materials and methods:** A two-stage retrospective study was conducted. At the first stage, data from the Territorial Compulsory Medical Insurance Fund (hereinafter TCMIF) of the Volgograd region on the number of primary and repeated referrals during 2019–2020 of patients under the age of 17 years with a diagnosis of allergic rhinitis (J30.1, J30.2, J30.3 J30.4) were analyzed. The structure of patients' referral to specialists was assessed different profiles. At the second stage of the pharmacoepidemiological study, a retrospective descriptive study was conducted using data from 280 outpatient records of patients observed by allergists in 7 children's polyclinics in Volgograd in the period from January to December 2020, aged 1 to 17 years with a diagnosis of allergic rhinitis (J30.1, J30.2, J30.3 J30.4). **Results:** According to the TCMIF data, 2.2 % (in 2019) and 2.4% (in 2020) were registered among the children's population of the Volgograd region with primary complaints diagnosed with allergic rhinitis. There was a low (less than 40%) repeated referral of patients with allergic rhinitis to outpatient specialists for 2 years. Among the medicines recommended for the treatment of allergic rhinitis, antihistamines (AHD) were most often prescribed – 91.6 % of patients (compared with 56 % in 2009) and intranasal glucocorticosteroids (INGCS) – 86.6 % of patients (compared with 22% in 2009). At the same time, the rational duration of treatment was noted in 52.1 % of patients, and the rational choice of combination therapy corresponding to the severity of the disease was noted in 46.8% of patients. **Conclusion:** As a result of pharmacoepidemiological monitoring, positive trends in the selection of drugs for the treatment of allergic rhinitis were established. Doctors began to prescribe AHD of the 2nd

generation and INGCS more often. At the same time, problems of pharmacotherapy remain – there is a tendency towards long-term administration of AGP of the 1st generation, short-term therapy with INGCS, and the rare use of combination therapy in patients with moderate to severe AR.

Keywords: pharmacoepidemiology, allergic rhinitis, children, pharmacotherapy, antihistamines, intranasal glucocorticosteroids

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) является широко распространенным заболеванием и представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной аллергологии. В разных странах мира аллергическим ринитом страдают в среднем 40 % населения, в России, по официальным данным, распространенность АР составляет 10–24 % населения, что возможно связано с несвоевременной диагностикой на фоне низкого уровня обращаемости пациентов с АР на ранних стадиях заболевания¹. При этом рост аллергической заболеваемости в последнее время ежегодно наблюдается во всем мире. АР, хотя и является широко распространенной проблемой в педиатрии, недооценивается и часто воспринимается как обычная «простуда». В действительности же ринит отрицательно влияет на физическое, социальное и психологическое состояние пациентов и их семей [1].

Несмотря на то, что аллергические заболевания являются результатом взаимодействия индивидуальной генетической восприимчивости с факторами окружающей среды, в большей степени оценивается генетический вклад как причина развития данных заболеваний. Частота наследования при АР может варьировать от 33 до 91 %. Кроме того, факторы, связанные с развитием ребенка в утробе матери и послеродовыми условиями, могут способствовать увеличению распространенности аллергических заболеваний верхних дыхательных путей. Питание матери во время беременности, включая различные добавки (такие как железо, витамин D, фолиевая кислота и другие), может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на развитие атопических заболеваний у детей. Использование различных лекарственных препаратов во время беременности также может влиять на распространенность аллергических заболеваний [2].

Согласно проведенному исследованию [3] у 48,3 % детей в возрасте 12–15 месяцев был отмечен хотя бы один эпизод чихания, ринореи или затрудненного носового дыхания без наличия острого респираторного заболевания. Кроме того, четверть детей развивали повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания, с увеличением их частоты при наличии симптомов АР. С особым вниманием нужно относиться к диагностике АР у детей раннего возраста, так как она имеет свои особенности. Так, при сборе анамнеза родители крайне редко отмечают регулярно повторяющееся чихание или целенаправленное

желание ребенка устранить зуд в области носа или глаз. Характерные жалобы, указывающие на наличие у пациента АР, – постоянная заложенность носа, нередко с динамикой в течение суток (в большей степени затрудненное дыхание приходится на ночное и утреннее время); храп и шумное дыхание во сне; прерывающийся прием пищи и беспокойство ребенка во время кормления; поверхностный длительный кашель, не приносящий облегчения. По данным А.Н. Greiner и др., наличия двух или более симптомов, таких как затрудненное носовое дыхание, ринорея, зуд и чихание более 1 часа за 2 дня, достаточно для постановки клинического диагноза АР [3]. Ринит у новорожденных и грудных детей требует особой осторожности и внимания, так как воспалительные изменения слизистой оболочки верхних дыхательных путей могут привести к нарушению нормальной механики дыхания и, следовательно, нарушению гемодинамики, в более старшем возрасте – к нарушению формирования лицевого скелета.

Чаще всего аллергический ринит начинается в возрасте от 1 до 3 лет из-за увеличения контакта ребенка с новыми аллергенами, такими как изменение диеты, начало посещения детских дошкольных учреждений и т. д. [4]. Пик заболеваемости аллергическим ринитом приходится на 4-летний возраст [1]. Начало аллергического ринита в возрасте до 6 лет отмечено у 70 % больных. Однако первое обращение к аллергологу у половины из числа этих детей случается только в возрасте 10–12 лет, то есть через 5–6 лет после начала заболевания [5]. Чаще аллергический ринит встречается у мальчиков [6]. АР у детей довольно часто представляет собой стадию «атопического марша» (возрастные аспекты дебюта клинических проявлений различных аллергических заболеваний и последовательность их манифестации, в первую очередь атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы). В современных публикациях часто указывается на «омоложение» стадий «атопического марша», в частности на все более раннюю регистрацию симптомов АР у детей. АР вызывает развитие других заболеваний дыхательных путей и уха, в частности, почти в $\frac{1}{4}$ случаев приводит к развитию острого и хронического отита, у $\frac{1}{3}$ больных возникает хронический риносинусит. По причине взаимосвязи АР и БА отмечаются нарушения бронхиальной проходимости у пациентов при введении причинно-значимого аллергена и медиаторов воспаления в полость носа [7]. Следовательно,

¹ Клинические рекомендации [Аллергический ринит]. Ред. совет: Н.Г. Астафьева, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева и др. М., 2020. С. 9.

гиподиагностика аллергического ринита и отсутствие своевременного назначения необходимой терапии приводят к усилению тяжести клинического течения АР, значительному ухудшению качества жизни пациентов и возможному присоединению сопутствующих патологий.

Самым распространенным аллергическим заболеванием среди жителей Волгоградского региона, обратившихся к врачам, является аллергический ринит. В Волгоградской области наиболее часто встречающейся формой АР является сезонный АР, что связано с климатическими особенностями этого региона².

Учитывая значимость аллергического ринита, высокую распространенность в стране и широкий спектр сенсibilизации в регионе, сотрудниками Волгоградского государственного медицинского университета проводились фармакоэпидемиологические исследования по вопросам диагностики и лечения аллергического ринита у детей в течение последних 20 лет [8]. В ходе выполненных исследований было выявлено несоответствие врачебной тактики ведения пациентов с АР международным и отечественным клиническим рекомендациям.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление современных тенденций диагностики и терапии АР и проведение дальнейшего регионального фармакоэпидемиологического мониторинга.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе эпидемиологического исследования был осуществлен письменный запрос в Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Волгоградской области с целью получения данных о количестве первичных и повторных обращений пациентов педиатрического профиля с диагнозом аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3 J30.4) за 2019–2020 гг. Полученные данные были проанализированы и проведена оценка обращаемости пациентов к специалистам разных профилей.

На втором этапе было проведено ретроспективное описательное фармакоэпидемиологическое исследование с использованием данных 280 амбулаторных карт пациентов, которые наблюдались в течение 2020 г. у врачей аллергологов в 7 детских поликлиниках г. Волгограда с диагнозом аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3 J30.4). Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета. Доступ к амбулаторным картам получен по согласованию с главными врачами лечебных учреждений. Выбор амбулаторных карт проводился случайным обра-

зом. На каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта. Параметры, которые в нее вносились, были выбраны в соответствии с критериями, оцениваемыми в фармакоэпидемиологическом исследовании, выполненного коллективом авторов Волгоградского государственного медицинского университета в 2009 году (Н.В. Малюжинская, И.Н. Шишиморов, А.В. Разваляева, А.В. Шаталин):

1. Возраст пациента на момент исследования.
2. Пол пациента.
3. Клинический диагноз, указанный врачом в амбулаторной карте.
4. Кратность обращений к врачу по поводу аллергического ринита в течение последнего года.
5. Сопутствующие аллергологические заболевания.
6. Возраст пациента при появлении первых симптомов аллергического ринита.
7. Возраст пациента при постановке диагноза «аллергический ринит».
8. Специальность врача, выставившего диагноз «аллергический ринит».
9. Сведения о повторных обращениях по поводу АР.
10. Назначенные лекарственные препараты для терапии аллергического ринита на момент последнего визита пациента (международное непатентованное название, торговое название, лекарственная форма, кратность назначения, длительность приема).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Территориального фонда обязательного медицинского страхования Волгоградской области в течение 2019 года зарегистрировано 11777 случаев первичных обращений пациентов в возрасте от 1 до 17 лет с диагнозом аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3 J30.4), что составляет 2,4 % детского населения Волгоградской области (490709 человек). Врачами аллергологами-иммунологами был впервые установлен диагноз аллергический ринит у 2,9 % (6228/11777) пациентов; реже этот диагноз выставляли оториноларингологи и педиатры: 27,8 % (3270/11777) и 19,3 % (2278/11777) случаев соответственно. Несмотря на то, что дети чаще обращаются к педиатрам, их участие в первичной диагностике аллергического ринита значительно меньше по сравнению с участием врачей аллергологов-иммунологов и оториноларингологов.

Среди пациентов данной возрастной группы было зарегистрировано 4533 повторных обращения с диагнозом аллергического ринита, что составляет 38,5 % от числа первичных обращений. Последующую диагностику и терапию АР проводили аллергологи-иммунологи в 86,2 % (3909/4533) случаев.

² <http://volgazdrav.ru/index.php/struktura-ministerstva/informatsiya-o-deyatelnosti/item/13679-problemyi-allergologii-obsudyat-v-volgograde-v-preddverii-sezona-tsveteniya.html>.

К оториноларингологам повторных обращений совершено 7,4 % (336/4533); 6,4 % (288/4533) – к педиатрам. Все направления на госпитализацию ($n = 584$) были с целью проведения аллерген-специфической иммунотерапии по ускоренной схеме.

В 2020 году выявлено 10750 первичных обращений пациентов в возрасте от 1 до 17 лет, у которых установлен диагноз аллергический ринит, что составило 2,2 % детского населения Волгоградской области. Наиболее часто данный диагноз впервые был выставлен аллергологами-иммунологами – 46,9 % (5041/10750) случаев; реже оториноларингологами и педиатрами: 26,6 % (2857/10750) и 26,5 % (2850/10750) случаев соответственно.

Значительное снижение повторных обращений пациентов с АР к специалистам, 36,8 % от числа первичных обращений (3959/10750), наблюдалось и в 2019 году. При этом 83,6 % (3309/3959) повторных обращений были к аллергологам-иммунологам; 7 % (277/3959) – к оториноларингологам; 9,4 % (373/3959) – к педиатрам. Количество госпитализаций с целью получения курса аллерген-специфической иммунотерапии составило 543 случая (рис. 1) [9].

Массовая реклама, доступность препаратов для лечения АР на фармацевтическом рынке и безрецептурная продажа позволяют предположить, что пациенты после первичной постановки диагноза часто самостоятельно принимают решение о дальнейшей терапии АР.

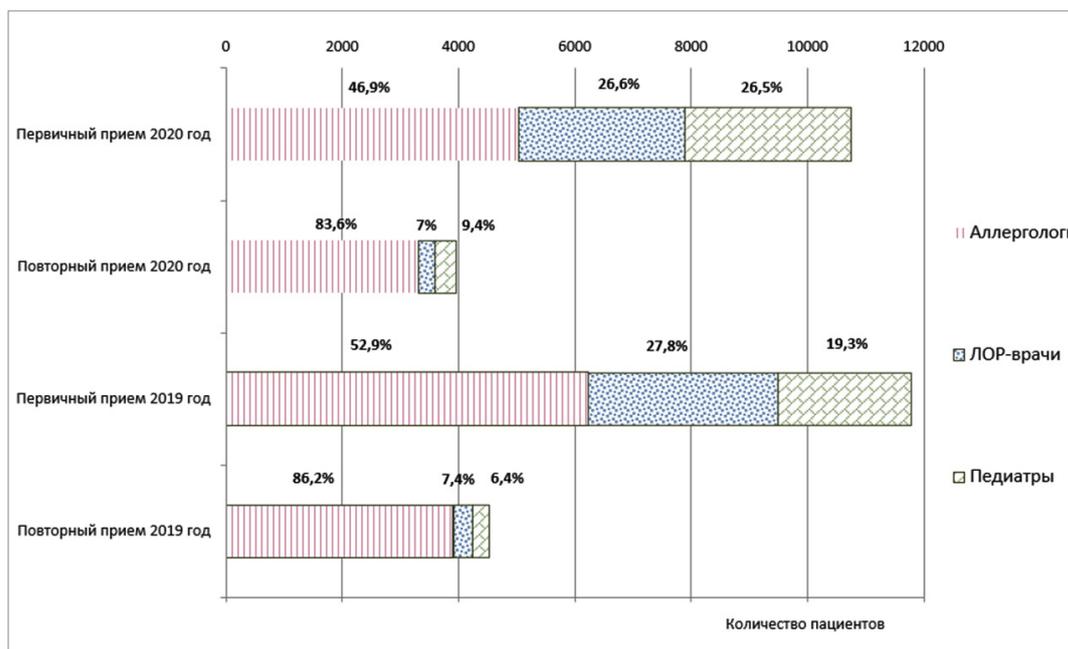


Рис. 1. Структура обращаемости пациентов с диагнозом аллергический ринит в 2019 и 2020 гг.

На втором этапе при выполнении фармакоэпидемиологического исследования терапии АР были получены следующие результаты. Информация о появлении первых симптомов аллергического ринита была указана только в 39,3 % (110/280) амбулаторных карт. При этом можно отметить увеличение частоты описания начальных симптомов врачами в сравнении с результатами, полученными в исследовании 2009 г., 24 % амбулаторных карт (80/330).

Средний возраст верификации диагноза у детей, включенных в исследование, составил $(10 \pm 0,24)$ года.

Длительность периода до постановки диагноза АР в среднем составила 3,5 года в сравнении с продолжительностью 5,5 лет ранее в 2009 году.

В 7,3 % (20/280) амбулаторных карт информация о специалисте, выставившем впервые диагноз АР, отсутствовала. Преимущественно изначально диагноз АР выставлен пациентам врачами-аллергологами: в 56,4 %

(158/280) случаев. Реже в постановке диагноза принимали участие оториноларингологи и педиатры, 25,3 % (71/280) и 11 % (31/280) соответственно, что совпадает с официальными данными Территориального фонда обязательного медицинского страхования Волгоградской области при оценке структуры обращаемости пациентов с диагнозом аллергический ринит. Однако роль врача-педиатра в первичной диагностике АР у детей в течение 10 лет значительно возросла (рис. 2).

Современная классификация АР, в которой отражается длительность и тяжесть симптомов, была предложена международными сообществами и используется успешно в нашей стране уже многие годы [10]. В соответствии с этой классификацией (ARIA-2019), принято выделять интермиттирующий (симптомы сохраняются менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году) и персистирующий (симптомы сохраняются более 4 дней в неделю и более 4 недель в году) АР;

по стадии заболевания: период обострения и ремиссии [11]. По степени тяжести выделяют легкую (у пациента имеются слабовыраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон), среднюю (симптомы ринита препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента) и тяжелую (симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие терапии не может нор-

мально работать, учиться, заниматься спортом; значительно нарушается ночной сон) форму АР.

Проведенный анализ первичной медицинской документации показал, что только в 53,3 % (149/280) амбулаторных карт формулировка диагноза была с указанием характера течения и степени тяжести АР. Сезонность заболевания была указана в 22,8 % (64/280) амбулаторных карт (табл. 1).

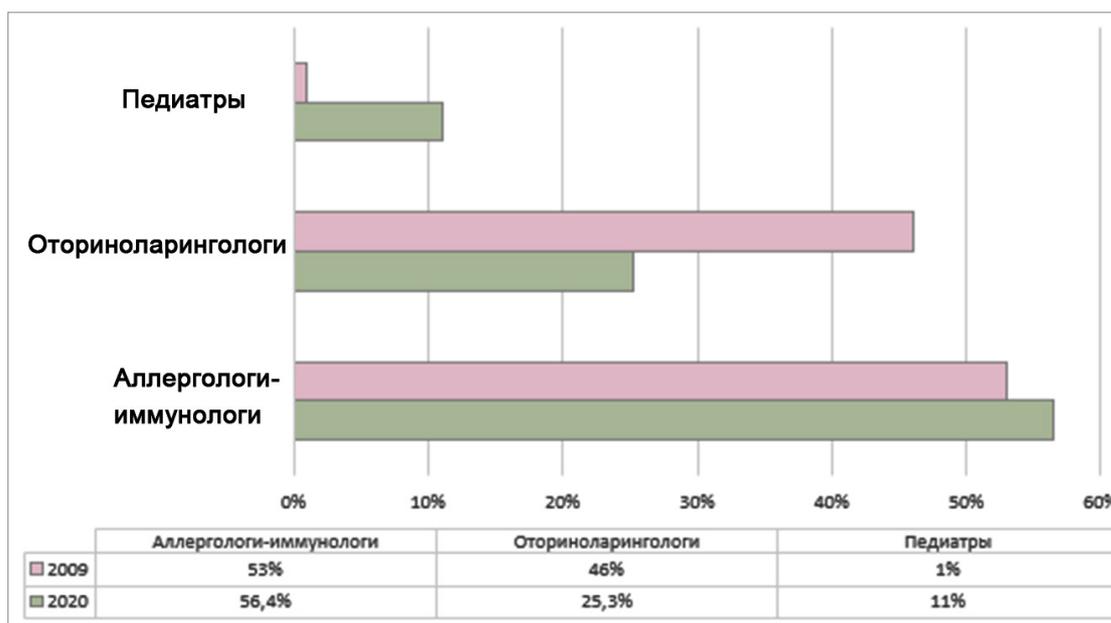


Рис. 2. Частота первичной верификации диагноза АР врачами разных специальностей

Таблица 1

Частота использования различных характеристик при формулировании диагноза АР

Период		Характер течения		Сезонность			Степень тяжести			Характер течения + степень тяжести
		интермиттирующий	персистирующий	сезонный	круглогодичный	круглогодичный с сезонными обострениями	легкая	средняя	тяжелая	
2009 год	% от общего числа амбулаторных карт	7	20	26	23	5	21	6	1	10
2020 год		18,2	43,9	17,5	4,6	0,7	28,9	33,6	12,5	53,3

Корректная формулировка диагноза является ключевым элементом тактики ведения пациентов с АР, поскольку она позволяет врачу своевременно выбрать необходимую ступень терапии для дальнейшего полного контроля симптомов аллергического ринита и предотвратить риск развития осложнений [11].

Сочетание АР с другими аллергологическими заболеваниями отмечалось в 68,3 % случаев: в 36,7 % – с бронхиальной астмой (БА), в 35 % – с atopическим

дерматитом; в 6,7 % – с острой крапивницей; в 3,3 % случаев в анамнезе у пациентов отмечалась лекарственная аллергия. Среди амбулаторных карт, где отмечался диагноз бронхиальная астма, в 45,5 % случаев диагноз АР был верифицирован только при обращении пациентов к врачу с целью терапии БА. Эти данные указывает на продолжающуюся проблему недостаточной диагностики АР, самолечении и несвоевременном обращении пациентов к специалистам

(табл. 2). В 65 % амбулаторных карт были выявлены эпизоды продолжительностью в несколько лет отсутствия наблюдения за пациентом в связи с неявкой в установленный врачом-аллергологом срок для своевременной коррекции назначенной терапии, что также подтверждает предположение о самолечении.

Анализ структуры назначения лекарственных средств для терапии АР у детей проведен с 10-летним интервалом в сравнении с результатами предыдущих фармакоэпидемиологических исследований, выполненных рабочей группой Волгоградского государственного медицинского университета в 2009 и 2001 гг. (рис. 3).

Таблица 2

Коморбидность аллергического ринита с другими аллергическими заболеваниями и последовательность верификации сопутствующих аллергических диагнозов.

Сопутствующая патология	Абсолютное число	%	Время верификации сопутствующего диагноза					
			до верификации АР, n	%	одновременно с АР, n	%	после верификации АР, n	%
Бронхиальная астма	103	36,7	19	18,4	45	45,6	38	36,9
Атопический дерматит	98	35	51	52	23	23,4	23	23,4
Лор-патология	19	6,7	14	30,9	0	42,9	5	26,1
Лекарственная аллергия	10	3,6	5	50	5	50	0	0

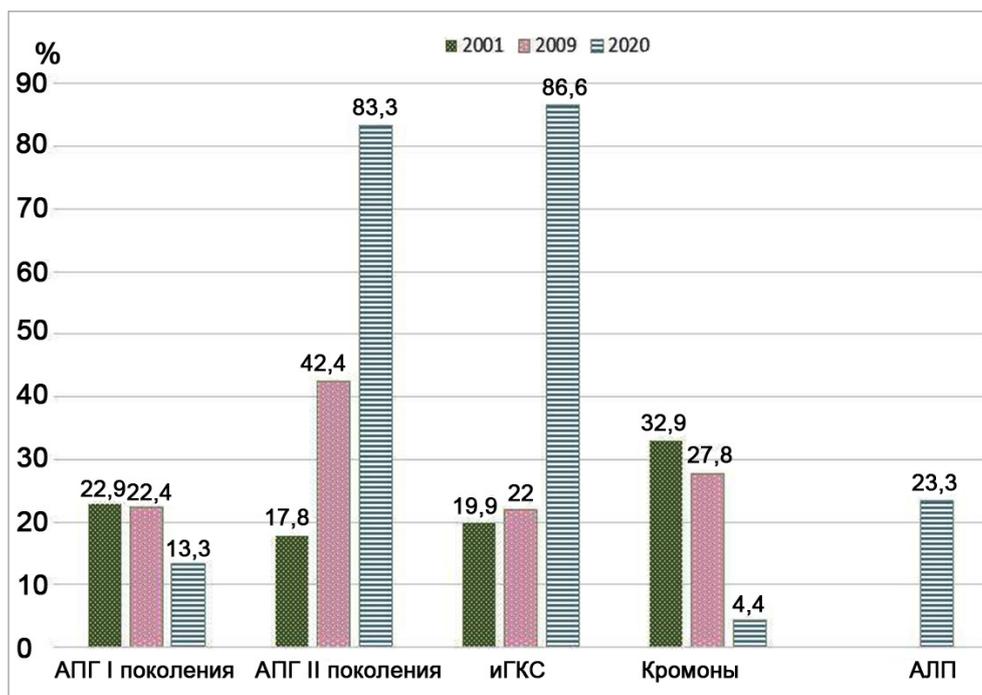


Рис. 3. Структура назначения лекарственных средств для терапии АР

Анализ амбулаторных карт показал, что наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения АР являются антигистаминные препараты (АГП). Они были назначены 91,6 % пациентов. Среди АГП преимущественно назначались АГП II поколения. Данная группа препаратов стала назначаться в 2 раза чаще – в 83,3 % случаев по сравнению с 42,4 % назначений в 2009 г. и в 4 раза чаще – по сравнению с 17,8 % назначений в 2001 г. Согласно данным клинических исследований [12, 13, 14, 15, 16] АГП системного действия без седативного эффекта (последнего поколения) рекомен-

дуются всем пациентам с АР с целью уменьшения зуда в полости носа, чихания, ринореи, заложенности носа. Данные препараты имеют ряд преимуществ над АГП I поколения: имеют селективное воздействие на H-рецепторы, обеспечивают быстрое наступление клинического эффекта и продолжительную эффективность в течение 24 часов и даже больше, не вызывают тахифилаксии (привыкание) и обладают высоким уровнем безопасности, не взаимодействуют с пищей и другими лекарственными препаратами, что упрощает их использование.

Наиболее часто из АГП II поколения по данным анализа амбулаторных карт назначались цетиризин (Зодак®, Санофи Россия, РФ; Цетрин®, Dr. Reddy's, LTD, Индия), дезлоратадин (Эриус®, Байер, Россия) и левоцетиризин (Ксизал®, UCB Farmchim, S.A., Швейцария; Супрастинекс®, EGIS Pharmaceuticals, PLC, Венгрия) – 26,5; 28,7 и 31,2 % (соответственно в 2020 г., 50; 16 и 8 % в 2009 г.) от всех назначений данной группы препаратов. биластин (Никсар®, Берлин-Хеми/А. Менарини, Россия) и рупатадин (Рупафин®, J.Ugiach & Cia, S.A., Испания) составляют только 6,3 % от всех назначений АГП II поколения (рис. 4).

Частота назначений АГП 1-го поколения снизилась по сравнению с предыдущими исследованиями (13,3; 22,4 и 22,9 % соответственно в 2020, 2009 и 2001 гг.). Однако врачи продолжают рекомендовать пациентам данную группу лекарственных средств, несмотря на доказанную большую эффективность и безопасность АГП 2-го поколения. Из АГП 1-го поколения были назначены хифенадин (Фенкарол®, АО «Олайнфарм», Латвия) и хлоропирамин (Супрастин®, EGIS Pharmaceuticals, PLC, Венгрия) длительно в течение 10 дней, что не соответствует данным действующих клинических рекомендаций по лечению АР.

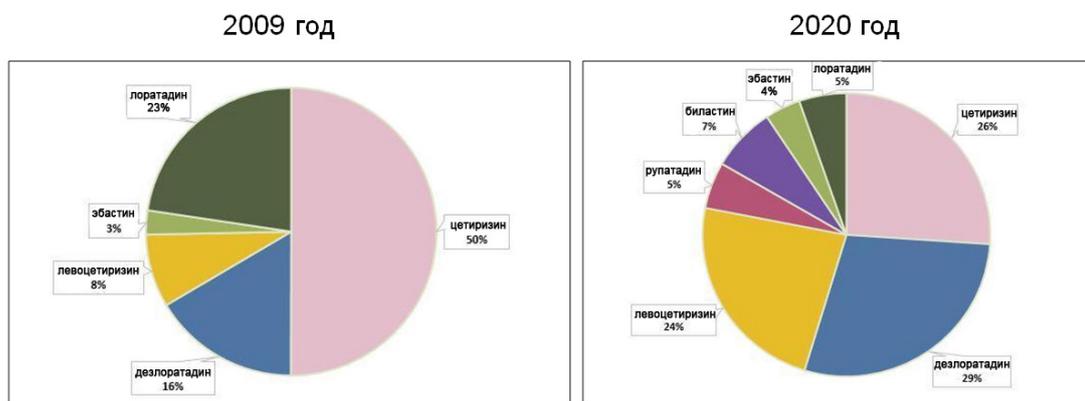


Рис. 4. Структура назначения АГП II поколения детям с АР

Вторыми по частоте назначений являются интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС) – 86,6 % пациентов. В соответствии с современными клиническими рекомендациями ИНГКС являются препаратами выбора при среднетяжелом и тяжелом АР, так как превосходят по силе действия антигистаминные средства системного действия, эффективно уменьшают выраженность таких симптомов, как заложенность носа, зуд, чихание, ринорея за счет выраженного противовоспалительного, противовоспалительного и сосудосуживающего действия. Также отмечено положительное действие ИНГКС на глазные симптомы у пациентов с АР в сочетании с аллергическим конъюнктивитом [14,

17, 18, 19, 20]. Среди ИНГКС наиболее часто врачами рекомендовалось применение флутиказона пропионата (Фликсоназе®, GlaxoSmithKline, Италия; Назарел®, TEVA Czech Industries, Чешская Республика) и мометазона фууроата (Назонекс®, Schering-Plough Labo N.V., Бельгия; Мометазон Сандоз®, Sandoz, Словения) – 27,1 и 25,8 % соответственно от всех назначений данной группы препаратов (рис. 5).

Значительное увеличение частоты применения (в сравнении с 22 % пациентов в 2009 г. и 19,9 % пациентов в 2001 г.). ИНГКС возможно свидетельствует о более глубоком понимании специалистами их безопасности и высокой эффективности.

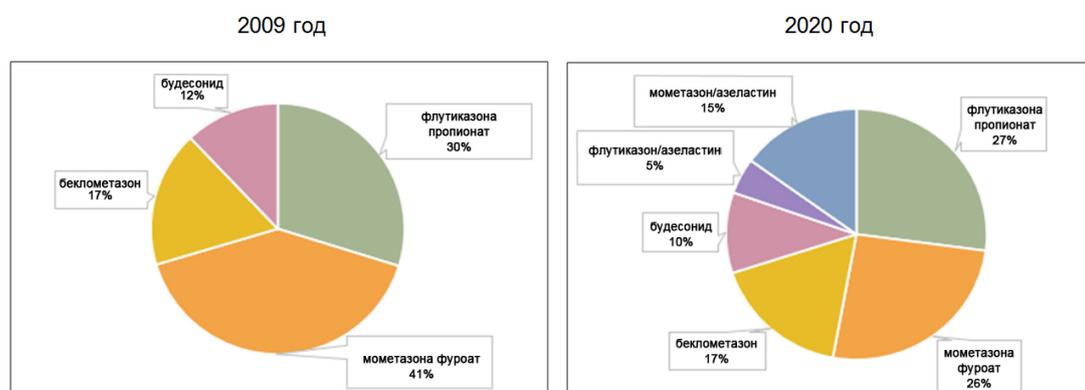


Рис. 5. Структура назначения врачами ИНГКС детям с АР

В предыдущих фармакоэпидемиологических исследованиях антилейкотриеновые препараты для лечения АР не назначались. Появление в 2020 году в клинических рекомендациях по лечению аллергического ринита доказательной базы по эффективному применению антилейкотриеновых препаратов у больных АР различной степени тяжести, а также в сочетании с БА, привело к активному использованию данных препаратов для лечения АР. По данным нашего фармакоэпидемиологического исследования 2020 года, антилейкотриеновые препараты были назначены 23,3 % пациентов в комбинации с другими лекарственными средствами.

В проведенных ранее фармакоэпидемиологических исследованиях не была получена информация о частоте назначения пациентам аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). АСИТ является основным методом патогенетического лечения, связанным с IgE-опосредованным механизмом аллергического ринита и рекомендован всем пациентам с данным диагнозом в период ремиссии, в том числе медикаментозной [21, 22, 23, 24, 25], имеет доказанную эффективность у пациентов в случае точного выявления причинно-значимых аллергенов (после проведения АСИТ отмечаются уменьшение продолжительности обострения аллергического ринита, снижение потребности в препаратах для симптоматического и базисного применения), разрешен к применению у детей. Существование взаимосвязи аллергического ринита и бронхиальной астмы является важнейшим обоснованием для своевременного проведения рациональной АСИТ. Риск формирования бронхиальной астмы у пациентов с аллергическим ринитом существенно снижается при многолетнем проведении аллерген-специфической иммунотерапии. Несмотря на вышеперечисленное, только 9,3 % пациентов (26/280) были направлены на проведение курсов АСИТ причинно-значимыми аллергенами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологический и фармакоэпидемиологический мониторинг позволяет определить тенденции в принципах диагностики и терапии аллергического ринита, что способствует своевременному предотвращению действий врачей, отличающихся от алгоритмов, указанных в отечественных и международных согласительных документах.

В результате эпидемиологического исследования были установлены следующие проблемы диагностики аллергического ринита. Данные анамнеза аллергического ринита во многих амбулаторных картах указаны в недостаточном объеме. Более чем в половине анализируемых карт пациентов диагноз указывался врачами некорректно. Отмечается гиподиагностика аллергического ринита, а также длительный временной промежуток между появлением первых симптомов заболевания

и верификацией диагноза. Педиатрам следует обращать более пристальное внимание на симптомы пациентов и незамедлительно направлять к врачам-аллергологам для своевременной диагностики заболевания.

В результате фармакоэпидемиологического мониторинга (2001–2020 гг.) были установлены положительные тенденции в выборе препаратов для терапии аллергического ринита. С момента предыдущих фармакоэпидемиологических исследований, проведенных в Волгоградской области, изменились подходы к лечению аллергического ринита у детей. Врачи стали чаще назначать АГП 2-го поколения и ИНГКС, в назначениях появились антилейкотриеновые препараты.

При этом сохраняются проблемы фармакотерапии – отмечена тенденция к длительному назначению АГП 1-го поколения, краткосрочная терапия ИНГКС, редкое использование комбинированной терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением аллергического ринита, недостаточное использование АСИТ.

Несмотря на многочисленные данные об опасности длительного применения антигистаминных препаратов 1-го поколения, специалисты продолжают их нерациональное назначение. Современные антигистаминные препараты с противовоспалительной активностью (рупатадин, биластин) назначаются врачами редко, несмотря на их доступность на фармацевтическом рынке РФ. Можно сделать предположение о том, что безрецептурная продажа антигистаминных препаратов позволяет пациентам принять решение о терапии аллергического ринита самостоятельно и не посещать специалистов регулярно для контроля над заболеванием.

Интраназальные ГКС стали применяться чаще, но короткими курсами из-за ложных опасений врачей и пациентов о развитии осложнений, связанных с их длительным назначением. Отмечается очень редкое назначение АСИТ, предположительно связанное с гиподиагностикой АР и отсутствием выявления причинно-значимых аллергенов для пациентов, а также ограниченными в проведении АСИТ возможностями лечебных учреждений в регионе.

Использование комбинированной терапии АР также остается на недостаточном уровне. Во многом это связано с отсутствием зарегистрированных комбинированных назальных спреев в Российской Федерации на момент проведения исследования. Только в январе 2023 года был зарегистрирован комбинированный препарат азеластин + мометазон. Появление более удобных для пациента комбинированных форм будет способствовать более широкому назначению комбинированной терапии врачами и повысит комплаентность пациентов к лечению АР.

Для повышения эффективности диагностики и лечения аллергического ринита целесообразно продолжить дальнейшее проведение фармакоэпидемиологического мониторинга в регионе.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M. et al. Pediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
2. Mastrorilli C., Posa D., Cipriani F. et al. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. *Pediatr. The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;27:795–803. doi: 10.1111/pai.12681.
3. Chong Neto H.J., Rosario C.S., Rosario B.A. et al. Allergic rhinitis in preschool children from southern Brazil. *Allergy*. 2014;69:545–547. doi: 10.1111/all.12372.
4. Нестерова А.В., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Современное состояние проблемы аллергического ринита у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5.
5. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Артамонова П.С., Шевчик Е.А. Современные возможности патогенетической терапии больных аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2020;6:101–106. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-101-106.
6. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польнер С.А. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(4):43–53.
7. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Местная терапия инфекционных осложнений аллергического ринита у больных. *Вестник оториноларингологии*. 2013;5:73–76.
8. Малюжинская Н.В., Шишиморов И.Н., Разваляева А.В., Шаталин А.В. Современные аспекты фармакоэпидемиологии аллергического ринита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6:60–65.
9. Науменко М.Л., Магницкая О.В., Шишиморов И.Н., Пономарева Ю.В. Особенности фармакоэпидемиологии аллергического ринита у детей волгоградской области. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;4:188–189.
10. Ненашева Н.М. Лечение аллергического ринита с позиции новых международных руководств: роль топической комбинированной терапии. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2018;6:40–46.
11. Озерская И.В., Геппе Н.А., Малявина У.С. Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Доктор.Ру*. 2018;(11):50–56. doi: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-50-56.
12. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А. и др. Аллергический ринит. *Российский аллергологический журнал*. 2022;19(1):100–141. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1524>.
13. Старостина С.В., Толданов А.В. Значение современных антигистаминных препаратов в лечении пациентов с аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2022;16(20):140–148. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-20-140-148.
14. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *International forum of allergy & rhinology*. 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alar.22073.
15. Хаитов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И. и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *Российский аллергологический журнал*. 2020;17(1):7–22. doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001.
16. Okubo K., Suzuki T., Tanaka A., Aoki H. Efficacy and safety of rupatadine in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. *Allergy international*. 2019;68(2):207–215. doi: 10.1016/j.alit.2018.08.011.
17. Wu E.L., Harris W.C., Babcock C.M. et al. Epistaxis Risk Associated with Intranasal Corticosteroid Sprays: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2019;161(1):18–27. doi: 10.1177/0194599819832277.
18. Павлова К.С., Мдинарадзе Д.С. Новые возможности в терапии аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2021;(18):118–124. doi: 10.21518/2079-701X-2021-18-118-124.
19. May J.R., Dolen W.K. Evaluation of Intranasal Corticosteroid Sensory Attributes and Patient Preference for Fluticasone Furoate for the Treatment. *Clinical Therapeutics*. 2019;41(8):1589–1596. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.05.017.
20. Бодня О.С., Ненашева Н.М. Место интраназальных глюкокортикостероидов в лечении аллергического ринита. *Практическая аллергология*. 2021;1: 78–82. doi: 10.46393/2712-9667_2021_1_78-82.
21. Breiteneder H., Diamant Z., Eiwegger T. et al. Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patient care. *Allergy*. 2019;74:2293–2311 doi: 10.1111/all.13851.
22. Жукова Н.В., Килесса В.В., Костюкова Е.А., Шкадова М.Г. Аллерген-специфическая иммунотерапия. *Крымский терапевтический журнал*. 2021;3:11–15.
23. Mösges R., Santiago V.A., Allekotte S. et al. Subcutaneous immunotherapy with depigmented-polymerized allergen extracts: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Allergy*. 2019;9(29). doi: 10.1186/s13601-019-0268-5.
24. Li Y., Yu S.Y., Tang R. et al. Sublingual Immunotherapy Tablets Relieve Symptoms in Adults with Allergic Rhinitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Chinese Medical Journal*. 2018;131(21):2583–2588. doi: 10.4103/0366-6999.244108.
25. Zielen S., Devillier P., Heinrich J. et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018; 73(1):165–177. doi: 10.1111/all.13213.

REFERENCES

1. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M. et al. Pediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
2. Mastrorilli C., Posa D., Cipriani F. et al. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. *Pediatr. The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;27:795–803. doi: 10.1111/pai.12681.

3. Chong Neto H.J., Rosario C.S., Rosario B.A. et al. Allergic rhinitis in preschool children from southern Brazil. *Allergy*. 2014;69:545–547. doi: 10.1111/all.12372.
4. Nesterova A.V., Potaturkina-Nesterova N.I., Nesterov A.S. The current state of the problem of allergic rhinitis in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2015;5. (In Russ.).
5. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Artamonova P.S., Shevchik E.A. Modern possibilities of pathogenetic therapy of patients with allergic rhinitis. *Meditsinskii sovet = Medical advice*. 2020;6:101–106. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-101-106.
6. Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Polner S.A. Allergic rhinitis. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2018;15(4):43–53. (In Russ.).
7. Karpova E.P., Tulupov D.A. Local therapy of infectious complications of allergic rhinitis in patients. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;5:73–76. (In Russ.).
8. Malyuzhinskaya N.V., Shishimorov I.N., Krasavyayeva A.V., Shatalin A.V. Modern aspects of the pharmacoepidemiology of allergic rhinitis in children. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2009;6:60–65. (In Russ.).
9. Naumenko M.L., Magnitskaya O.V., Shishimorov I.N., Ponomareva Yu.V. Features of pharmacoepidemiology of allergic rhinitis in children of the Volgograd region. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatric*. 2021;4:188–189. (In Russ.).
10. Nenasheva N.M. Treatment of allergic rhinitis from the perspective of new international guidelines: the role of local/intranasal combination therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya = Effective pharmacotherapy. Allergy and Immunology*. 2018;6:40–46. (In Russ.).
11. Ozerskaya I.V., Geppe NA, Malyavina U.S. Features of respiratory epithelium in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Doctor.Ru*. 2018;(11):50–56. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-50-56.
12. Astafieva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A. et al. Allergic rhinitis. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):100–141. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1524>.
13. Starostina S.V., Toldanov A.V. Significance of modern antihistamines in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinskii sovet = Medical advice*. 2022;16(20):140–148. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-20-140-1488.
14. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *International forum of allergy & rhinology*. 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alf.22073.
15. Khaitov M., Namazova-Baranova L., Ilyina N. et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2020; 17(1):7–22. (In Russ.) doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001.
16. Okubo K., Suzuki T., Tanaka A., Aoki H. Efficacy and safety of rupatadine in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. *Allergology international*. 2019;68(2):207–215. doi: 10.1016/j.alit.2018.08.011.
17. Wu E.L., Harris W.C., Babcock C.M. et al. Epistaxis Risk Associated with Intranasal Corticosteroid Sprays: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2019;161(1):18–27. doi: 10.1177/0194599819832277.
18. Pavlova K.S., Mdinardze D.S. New possibilities in the therapy of allergic rhinitis. *Meditsinskii sovet = Medical advice*. 2021;(18):118–124. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-18-118-124.
19. May J.R., Dolen W.K. Evaluation of Intranasal Corticosteroid Sensory Attributes and Patient Preference for Fluticasone Furoate for the Treatment. *Clinical Therapeutics*. 2019;41(8):1589–1596. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.05.017.
20. Bodnya OS, Nenasheva NM Place of intranasal glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Prakticheskaya allergologiya = Practical allergology*. 2021;1: 78–82. (In Russ.) doi: 10.46393/2712-9667_2021_1_78-82.
21. Breiteneder H., Diamant Z., Eiwegger T. et al. Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patient care. *Allergy*. 2019;74:2293–2311 doi: 10.1111/all.13851.
22. Zhukova N.V., Kilessa V.V., Kostyukova E.A., Shkadova M.G. Allergen-specific immunotherapy. *Krymskii terapevicheskii zhurnal = Crimean Journal of Internal Diseases*. 2021; 3:11–15. (In Russ.).
23. Mösges R., Santiago V.A., Allekotte S. et al. Subcutaneous immunotherapy with depigmented-polymerized allergen extracts: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Allergy*. 2019;9(29). doi: 10.1186/s13601-019-0268-5.
24. Li Y., Yu S.Y., Tang R. et al. Sublingual Immunotherapy Tablets Relieve Symptoms in Adults with Allergic Rhinitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Chinese Medical Journal*. 2018;131(21):2583–2588. doi: 10.4103/0366-6999.244108.
25. Zielen S., Devillier P., Heinrich J. et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018; 73(1):165–177. doi: 10.1111/all.13213.

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

Информация об авторах

Маргарита Леонидовна Науменко – ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; naumargret@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2703-8619>

Иван Николаевич Шишиморов – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; drshishimorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6098-7028>

Ольга Валерьевна Магницкая – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; magol1704@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6670-9029>

Юлия Владимировна Пономарева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ju.ponomareva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8348-2329>

Статья поступила в редакцию 28.11.2023; одобрена после рецензирования 26.01.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Margarita L. Naumenko – Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; naumargret@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2703-8619>

Ivan N. Shishimorov – MD, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; drshishimorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6098-7028>

Olga V. Magnitskaya – MD, Associate Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; magol1704@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6670-9029>

Yulia V. Ponomareva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ju.ponomareva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8348-2329>

The article was submitted 28.11.2023; approved after reviewing 26.01.2024; accepted for publication 15.02.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.65-007.61+616-056.52:[616.65:612.135]-076.4

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-171-177>

Особенности микроциркуляторного русла предстательной железы у мужчин с избыточной массой тела при доброкачественной гиперплазии предстательной железы по данным иммуногистохимического выявления CD34

Иван Константинович Нотов ✉, Светлана Васильевна Залавина,
Светлана Васильевна Позднякова

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Аннотация. Проводили иммуногистохимическое выявление CD34 позитивных микрососудов в простате мужчин с различной массой тела. Фрагменты простаты были получены при выполнении трансуретральной энуклеации предстательной железы по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Выявлено уменьшение плотности сосудистой сети и в мышечно-фиброзном, и в железистом компонентах простаты по мере увеличения массы тела.

Ключевые слова: эндотелиальный фактор CD34+, ожирение, простата, микрососуды, доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-171-177>

Features of the microcirculatory bed of the prostate gland in overweight men with benign prostatic hyperplasia according to immunohistochemical detection of CD34

Ivan K. Notov ✉, Svetlana V. Zalavina,
Svetlana V. Pozdnyakova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract. Immunohistochemical detection of CD34 positive microvessels in the prostate of men with different body weights was performed. Prostate fragments were obtained during transurethral enucleation of the prostate gland for benign prostatic hyperplasia. A decrease in the density of the vascular network in both the muscular-fibrous and glandular components of the prostate was revealed as body weight increased.

Keywords: endothelial factor CD34+, obesity, prostate, microvessels, benign prostatic hyperplasia

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста. По современным статистическим данным у мужчин к 80 годам ДГПЖ встречается в среднем у 80 % [1]. В настоящее время принято считать, что ДГПЖ – это системное многофакторное гормонально-метаболическое заболевание, в основе развития которого лежит сочетание различных патогенетических механизмов, ведущими являются гормонально-метаболический дисбаланс, генетическая предрасположенность, нерациональное питание, развитие метаболического синдрома и ожирение [2]. В научной литературе широко обсуждаются факторы патогенеза ДГПЖ, в том числе зависимость ее развития от избыточной массы тела [3, 4]. Сочетание возрастного андрогенного дефицита (дефицит те-

стостерона), на фоне изменения уровня эстрогенов и возрастного феномена гиперинсулинемии/инсулинорезистентности приводит к прогрессированию ожирения, развитию эндотелиальной дисфункции и системному хроническому воспалению [5]. При этом усугубляется клеточная и тканевая гипоксия, активируется железисто-стромальная простатическая пролиферация, что морфологически проявляется усиленной пролиферацией эпителиальных клеток концевых отделов желез и компонентов стромы переходной зоны простаты [6]. Понимание этих факторов привело к формированию в современной урологии взгляда на ДГПЖ как на гормонально-метаболическое заболевание с системным патогенезом и преимущественно локальными клиническими проявлениями, однако тонкие патогенетические механизмы и их взаимосвязи нуждаются в дальнейшем изучении.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести определение плотности микрососудов по выявлению экспрессии CD34 на эндотелии сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в предстательной железе мужчин с разной массой тела.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводили исследование структуры фрагментов предстательной железы, удаленной в результате хирургического лечения ДГПЖ. Трансуретральное вмешательство выполнялось двумя методами: 17 пациентам выполнена лазерная и 14 пациентам плазменная энуклеация. В соответствии с показателем индекса массы тела (ИМТ) согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пациенты были разделены на 3 группы. 1-я группа ($n = 6$, 19,4 % от всех пациентов) – мужчины с нормальной массой тела, ИМТ в этой группе составил 18–24,9. 2-я группа ($n = 15$, 46,88 % от всех наблюдений) – мужчины с избыточной массой тела (предожирение), ИМТ находится в цифровом интервале от 25 до 29,9. 3-я группа ($n = 10$, 31,25 % от всех пациентов) – мужчины с ожирением 1-й степени, у которых ИМТ составил 30–34,9. Для расчета ИМТ использовали стандартную формулу: $\text{ИМТ} = \text{Вес (кг)} : \text{Рост (м)}^2$.

Фрагменты предстательной железы фиксировали в забуференном формалине, подвергали стандартной проводке и заливали в гистомикс. Изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эндотелиального фактора CD34+, клон QVEnd-10 проводили с использованием готовых к использованию первичных моноклональных антител (Dako Cytomation, Дания), по инструкции производителя. АГ-позитивные эндотелиоциты в составе МЦР простаты определяли по коричневому окрашиванию на светооптическом уровне при увеличении микроскопа $\times 100$ Primo Star (Zeiss, Германия). Обсчет количества сосудов проводили методом точечного счета в квадратной тестовой системе на 88 точек в 40 изображениях на группу. Морфометрическое исследование проводилось в 2 структурных компонентах простаты: в фиброзно-мышечной

строме простаты, где учитывалась относительная площадь МЦР и площадь мышечно-фиброзной стромы и в железисто-мышечных комплексах, где определялись относительные площади четырех структурных компонентов: сосудов МЦР, просвета желез, эпителиальной выстилки желез и мышечно-соединительнотканного компонента, окружающего базальную мембрану желез.

Статистическую обработку данных морфометрического исследования проводили с использованием лицензионного пакета Excel MS Office-2016 и SPSS Statistics 22. Полученные показатели проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При негауссовом распределении показателей выборки использовали U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Количественные показатели на графиках представлены в процентах в виде среднего значения, медианы, межквартильного интервала (Q1, Q3 – 25-й, 75-й квартили), минимальных и максимальных значений выборки. При проведении статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Исследование микрососудистого русла предстательной железы проводили методом ИГХ выявления молекулы клеточной адгезии CD34. По химической природе CD34 является собой трансмембранный фосфогликопротеин, впервые обнаруженный на гемопоэтических стволовых и прогениторных клетках. CD34 экспрессируют эндотелиальные клетки кровеносных и лимфатических сосудов [7]. При выявлении CD34 положительных сосудов МЦР в соединительной ткани, окружающей концевые отделы простатических желез, были выявлены три характерных варианта плотности расположения сосудов (МЦР) русла. Выявлялись концевые отделы желез, окруженные микрососудами, расположенными в два яруса, при этом первый ярус был приближен к базальной мембране. Второй слой гемокapилляров располагался в наружных слоях соединительной ткани, окружающей концевые отделы желез (рис. 1).

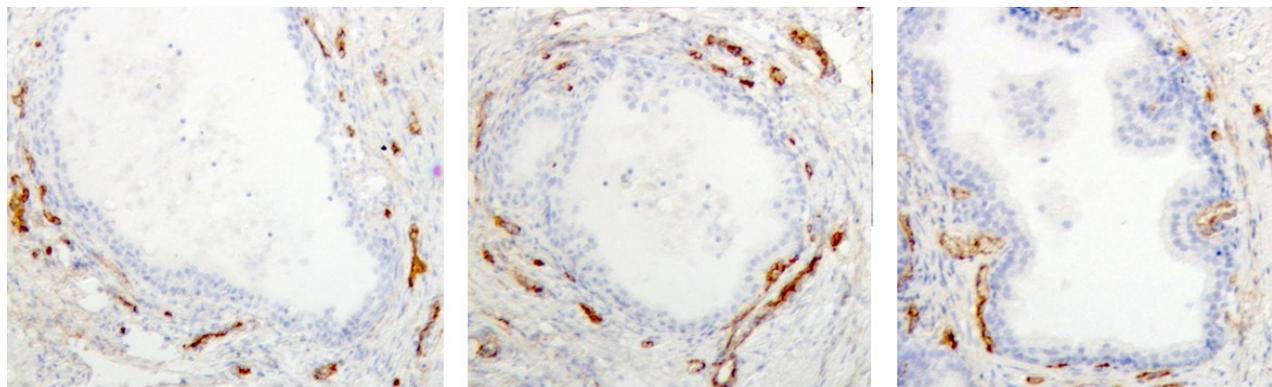


Рис. 1. Расположение сосудов МЦР в два слоя вокруг концевых отделов простатических желез. ИГХ исследование экспрессии маркера CD34, докраска ядер гематоксилином Майера, $\times 100$

Такие морфологические картины МЦР наиболее часто выявлялись в предстательных железах пациентов 1-й группы с нормальной массой тела. Кроме этого варианта расположения микрососудов во всех группах выявлялись концевые отделы с обедненным количеством сосудов МЦР вокруг концевых отделов желез, когда выявляются вместо двухэтажных сосудистых разветвлений определялись одноэтажные с редким расположением сосудов МЦР (рис. 2).

Вокруг кистозно-расширенных концевых отделов с частичной атрофией эпителия и истончением стенки железы, а также вокруг желез, в просвете которых происходит сгущение секрета и образование конкреций, также наблюдается изменение рисунка микрососудистого русла. Отмечается разрежение сосудов МЦР. Вместо двухэтажных, разветвленных сетей формируются одноэтажные капиллярные сети с очень редким расположением микрососудов под базальной мембра-

ной концевых отделов желез, более того выявляются лишенные сосудов бессосудистые участки (рис. 3).

Общее количество концевых отделов желез с обеднением микрососудистого русла увеличивается во 2-й и 3-й группах. Такие преобразования МЦР приводят к значимому снижению удельной площади гемокapилляров в группах мужчин с избыточной массой тела (рис. 4).

Морфометрия таких структур железистого компонента простаты, как просвет желез и эпителий, выстилающий концевые отделы желез, показала, что достоверных различий в показателях их относительных площадей, во всех трех группах нет. Определение относительной площади соединительной ткани, окружающей концевые отделы желез, выявила значимое увеличение доли соединительной ткани во 2-й группе на 25 % и тенденцию к увеличению ее площади в 3-й группе на 16 % по сравнению с показателями 1-й группы (рис. 5).

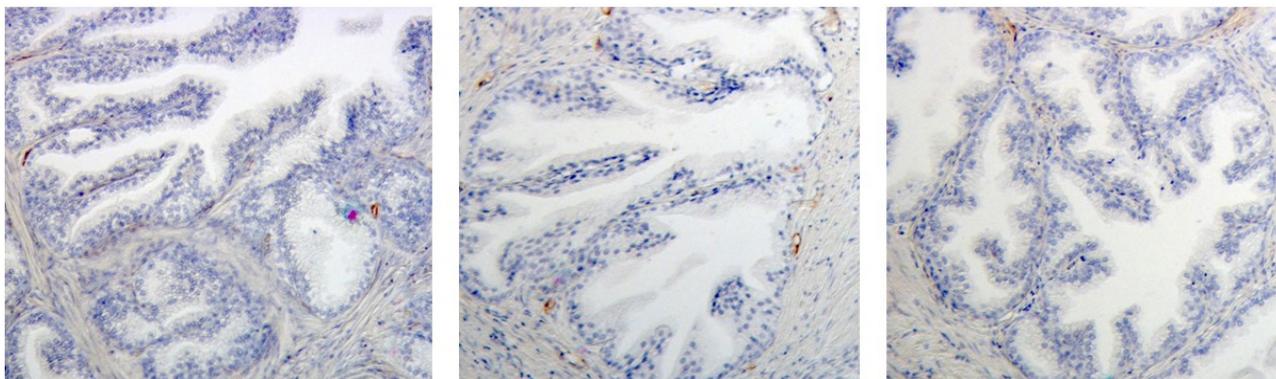


Рис. 2. Единичные сосуды МЦР вокруг концевых отделов желез простаты. ИГХ исследование экспрессии маркеров CD34, докраска ядер гематоксилином Майера, $\times 100$

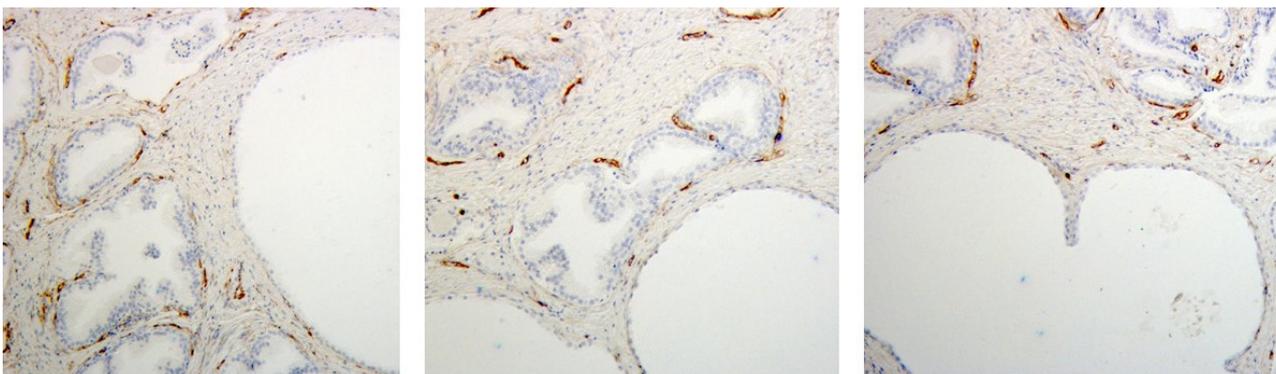


Рис. 3. Бессосудистые пространства вокруг концевых отделов желез с признаками сгущения секрета и кистозно расширенных концевых отделов простатических желез. ИГХ исследование экспрессии маркеров CD34, докраска ядер гематоксилином Майера, $\times 100$

В процессе возрастной инволюции простаты гемомикроциркуляторное русло видоизменяется и строение железисто-микрососудистых комплексов напоминает таковое у детей, то есть становится однослойным. Эти преобразования многослойных периацинарных капиллярно-посткапиллярных сетей в однослойные в пожилом

и старческом возрастах соответствуют периодам редукции многослойной конструкции периацинарной мышечной ткани [8]. В нашем исследовании средний возраст мужчин с нормальной массой тела (1-я группа) составил $(65,7 \pm 3,4)$ года, а из сопутствующей патологии у 33,3 % мужчин зарегистрировано гипертоническая болезнь.

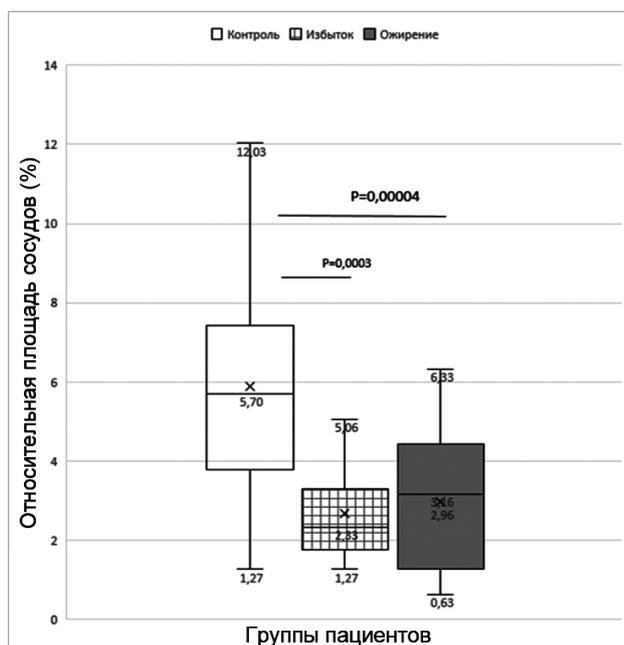


Рис. 4. Относительная площадь сосудов МЦР в мышечно-железистом компоненте предстательной железы в группах мужчин с разной массой тела

Мужчины 2-й группы (предожирение) в среднем старше на 2 года пациентов 1-й группы, их средний возраст составил $(67,7 \pm 2,25)$ года. Самой частой сопутствующей патологией у них является гипертоническая болезнь, которая имела у 46,6 % мужчин, а 20 % пациентов поставлен диагноз хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС). Таким образом, в этой группе патология сердечно-сосудистой системы составляет более 60 %.

Средний возраст мужчин 3-й группы (ожирение 1-й степени) меньше, чем у пациентов 1-й группы на 2 года, а в сравнении с мужчинами 2-й группы меньше на 4 года и составляет $(63,7 \pm 1,03)$ года. При этом 90 % пациентам этой группы поставлен диагноз заболеваний сердечно-сосудистой системы, из которых 80 % составляет гипертоническая болезнь и 10 % приходится на ХИБС. Кроме того, у 40 % пациентов выявлен сахарный диабет 2-го типа. Исходя из возрастных показателей мужчин в нашем исследовании, нельзя все выявленные перестройки в структуре простаты, в частности обеднение сосудистого русла, увеличение доли соединительной ткани, объяснять только возрастными инволютивными процессами в предстательной железе. Высказывается мнение, что первичным патогенетическим фактором инициации патологического процесса в предстательной железе являются нарушения системной гемодинамики вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы – атеросклероз сосудов малого таза, гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция, гормональные нарушения и избыточная

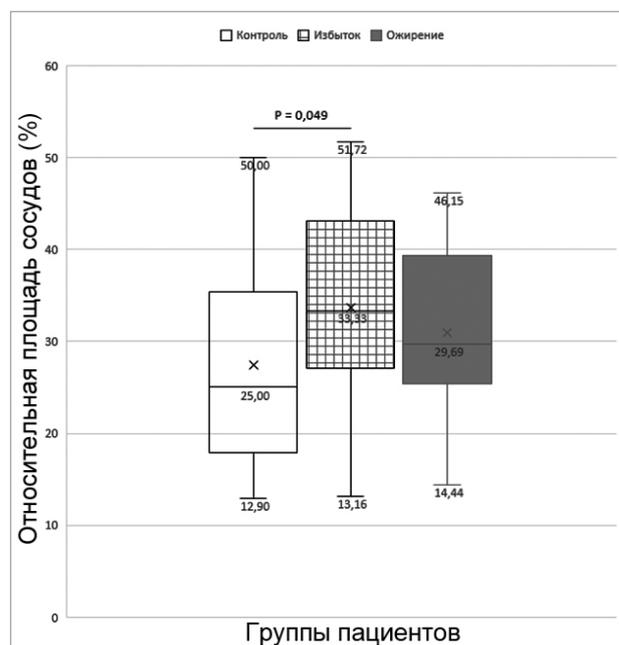


Рис. 5. Относительная площадь соединительной ткани, окружающей концевые отделы желез простаты в группах мужчин с разной массой тела

масса тела вызывают регионарные гемодинамические нарушения [9], являющиеся отягощающими факторами, вносящими свой вклад в негативные структурные преобразования железистого и мышечно-фиброзного компонентов простаты.

Выявление экспрессии маркера CD34 в мышечно-фиброзном компоненте предстательной железы позволила нам увидеть наиболее многочисленные продольные и поперечные срезы сосудов в простатах, полученных от пациентов с нормальной массой тела. При этом срезы сосудов чаще всего имели округлые очертания на поперечных срезах и широкий просвет на продольных срезах. Сосуды могли иметь запустевший просвет или быть плотно заполненными форменными элементами крови (рис. 6).

Определение CD34 позитивных структур в мышечно-фиброзных компонентах простаты, полученных от мужчин 2-й и 3-й групп, позволило выявить микрососуды, чаще всего имеющие не округлую, а спавшуюся, линейную форму. Микрососудистая сеть была разреженной, часто выявлялись бессосудистые участки (рис. 7).

Морфометрия сосудов МЦР в мышечно-фиброзной основе выявила значимое снижение во 2-й и 3-й группах площади микрососудов по сравнению с показателями 1-й группы (рис. 8).

В то время как суммарные относительные площади мышечной и соединительной ткани в мышечно-фиброзном модуле простаты значимо увеличиваются в группах мужчин с избыточной массой тела (рис. 9).

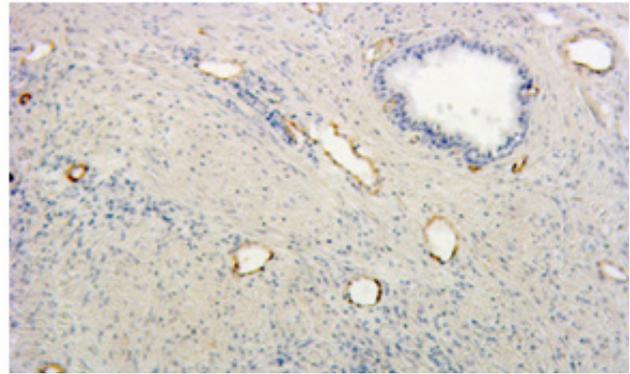
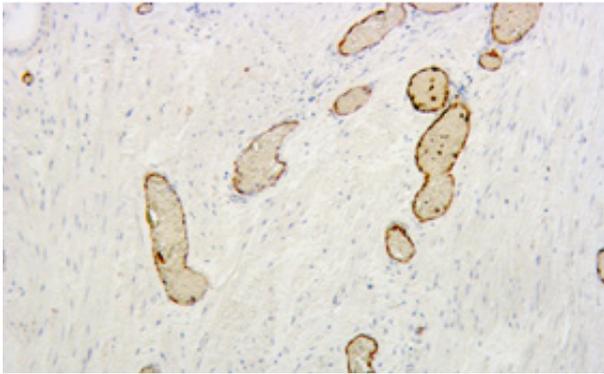


Рис. 6. Сосуды МЦР в мышечно-фиброзном компоненте предстательной железы в группе мужчин с нормальной массой тела. ИГХ исследование экспрессии маркеров CD34, докраска ядер гематоксилином Майера, × 100

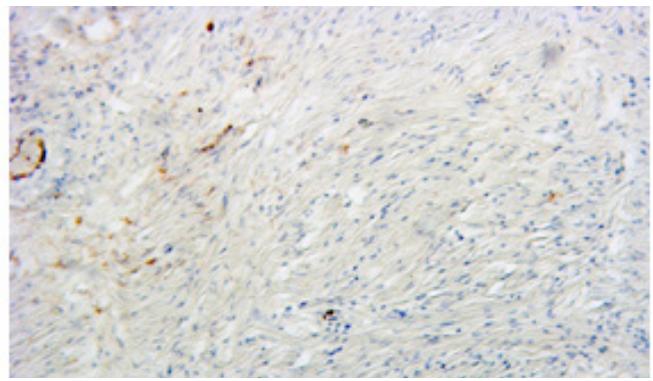
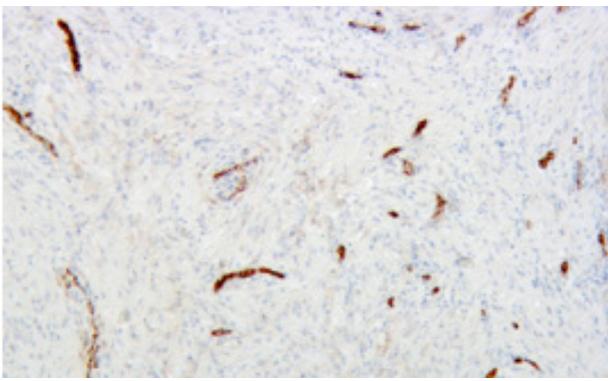


Рис. 7. Разреженная сосудистая сеть и бессосудистые участки в мышечно-фиброзном компоненте простаты. ИГХ исследование экспрессии маркеров CD34, докраска ядер гематоксилином Майера, × 100

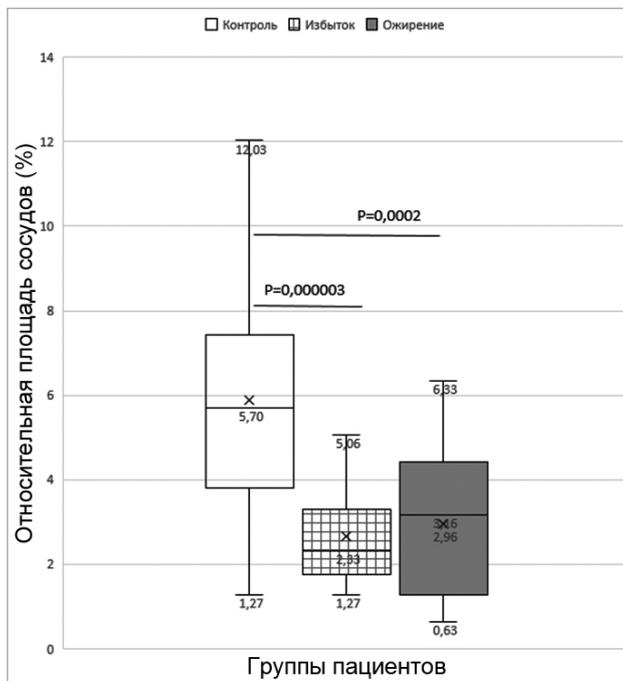


Рис. 8. Относительная площадь сосудов МЦР в мышечно-фиброзном компоненте предстательной железы в группах мужчин с разной массой тела

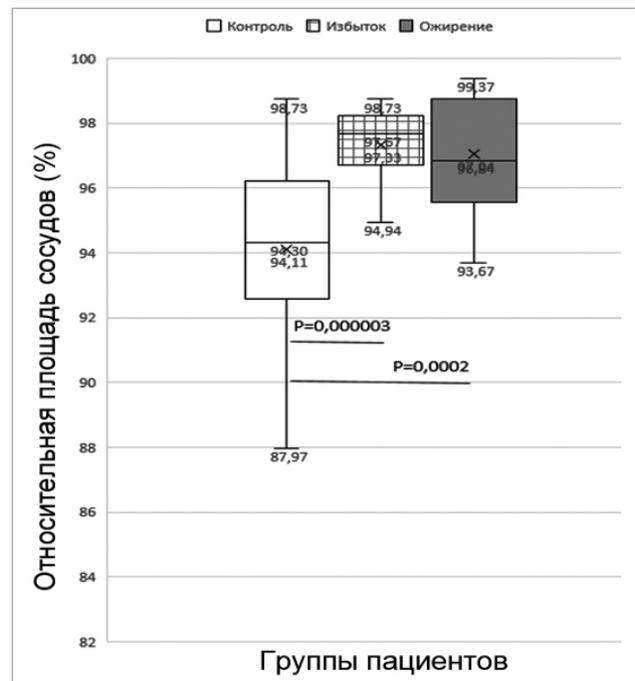


Рис. 9. Суммарная площадь мышечной и соединительной ткани в мышечно-фиброзном компоненте простаты в группах мужчин с разной массой тела

Исследование МЦР в предстательной железе мужчин продемонстрировало его сложную и особую организацию в различных структурных компонентах простаты. Дольки желез оплетены микрососудами в несколько слоев, количество которых изменяется с возрастом, а также на фоне различных патологических процессов и сопутствующих заболеваний. В мышечно-фиброзной основе железы сосуды МЦР в основном расположены параллельно мышечным и соединительнотканым волокнам. Таким образом, в простате организация микроциркуляторного русла построена по модульному типу, образуя разные микрососудисто-железисто-мышечные комплексы простаты. В предстательной железе выделяют два таких модуля (комплекса): микро-сосудисто-железистый, соответствующий железистому компоненту простаты и микро-сосудисто-мышечный комплекс [8], соответствующий мышечно-фиброзному компоненту предстательной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование ИГХ методов для выявления CD34 положительного окрашивания эндотелия в сосудах МЦР позволяет оценить закономерности расположения, плотность и диаметры микрососудов в структурных компонентах простаты.

У пациентов с ДГПЖ при увеличении массы тела происходит значимое уменьшение площади сосудов МЦР и в мышечно-фиброзном модуле, и в железисто-мышечном комплексе предстательной железы, что сопровождается достоверным увеличением доли соединительной ткани, в указанных структурно-функциональных комплексах (модулях) простаты. Статистически значимого изменения площади концевых отделов желез, включающих в себя просветы и эпителиальную выстилку желез, не выявлено.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкар Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: Медфорум, 2017. 544 с.
2. Золотухин О.В., Есин А.В., Мадькин Ю.Ю. Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(3):94–101.
3. DE Nunzio C., Giglio S., Baldassarri V. et al. Impairment of autophagy may represent the molecular mechanism behind the relationship between obesity and inflammation in patients with BPH and LUTS. *Minerva Urology and Nephrology*. 2021;5:631–637.
4. Xue B., Wu S., Sharkey C., Tabatabaei S. et al. Obesity-associated inflammation induces androgenic to estrogenic switch in the prostate gland. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2020;3:465–474.
5. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы как системное гормо-

нально-метаболическое заболевание: время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;33:32–53.

6. Панферов А.С., Котов С.В., Юсуфов А.Г. и др. Лапароскопическая трансвезикальная аденомэктомия при крупных и гигантских размерах предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(1):102–110.
7. Гончаров Н.В., Попова П.И., Авдонин П.П. и др. Маркеры эндотелиальных клеток в норме и при патологии. *Биологические мембраны*. 2020;37(1):3–21.
8. Усович А.К., Краснобаев В.А. Структурная организация мышечной ткани простаты человека в постнатальном периоде онтогенеза. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2012;2:65–70.
9. Шорманов И.С., Куликов С.В., Соловьев А.С. Ремоделирование мочевого пузыря и его сосудистого русла у лиц пожилого и старческого возраста в условиях инфравезикальной обструкции, обусловленной гиперплазией предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;14(1):114–122. doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-114-122.

REFERENCES

1. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D. Urology. Russian Clinical Guidelines. Moscow; Medforum, 2017. 544 p. (In Russ.).
2. Zolotukhin O.V., Yesin A.V., Madykin Y.U. Pathogenetic rationale for the use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology*. 2022;15(3):94–101. (In Russ.).
3. DE Nunzio C., Giglio S., Baldassarri V. et al. Impairment of autophagy may represent the molecular mechanism behind the relationship between obesity and inflammation in patients with BPH and LUTS. *Minerva Urology and Nephrology*. 2021;5:631–637.
4. Xue B., Wu S., Sharkey C., Tabatabaei S. et al. Obesity-associated inflammation induces androgenic to estrogenic switch in the prostate gland. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2020;3:465–474.
5. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu. Benign prostatic hyperplasia as a systemic hormonal-metabolic disease: time to change the paradigms of pathogenesis and pharmacotherapy. *Effektivnaya farmakoterapiy = Effective pharmacotherapy*. 2016;33:32–53. (In Russ.).
6. Panferov A.S., Kotov S.V., Yusufov A.G. et al. Laparoscopic transvesical adenomectomy in large and giant prostate sizes. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology*. 2022;15(1):102–110. (In Russ.).
7. Goncharov N.V., Popova P.I., Avdonin P.P. et al. Endothelial cell markers are normal and pathological. *Biolo-giceskie membrany*. 2020;37(1):3–21. (In Russ.).
8. Usovich A.K., Krasnobayev V.A. Structural organization of human prostate muscle tissue in the postnatal period of ontogenesis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vitebsk medical journal*. 2012;2:65–70. (In Russ.).

9. Shormanov I.S., Kulikov S.V., Solovyov A.S. Remodeling of the bladder and its vascular bed in the elderly and old age patients under infravesical obstruction caused by prostate hyperplasia. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology*. 2022;14(1):114–122. (In Russ.) doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-114-122..

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

Информация об авторах

И.К. Нотов – аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии имени профессора М.Я. Субботина, Новосибирский государственный медицинский университет; врач-уролог урологического центра РЖД-Медицина, Новосибирск, Россия; ✉ notovivan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6622-4232>

С.В. Залавина – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии имени профессора М. Я. Субботина, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия; zalavinasv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3405-5993>

С.В. Позднякова – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия; svetpozdneyakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2038-5131>

Статья поступила в редакцию 18.04.2023; одобрена после рецензирования 05.09.2023; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

I.K. Notov – postgraduate student of the Department of Histology, Embryology and Cytology named after Professor M.Ya. Subbotin, Novosibirsk State Medical University; urologist at the Russian Railways Urological Center-Medicine, Novosibirsk, Russia; ✉ notovivan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6622-4232>

S.V. Zalavina – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology named after Professor M. Ya. Subbotin, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; zalavinasv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3405-5993>

S.V. Pozdneyakova – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; svetpozdneyakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2038-5131>

The article was submitted 18.04.2023; approved after reviewing 05.09.2023; accepted for publication 15.02.2024.

Научная статья

УДК 616.345-089

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-178-182>

Клиническая оценка применения модифицированного способа 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. Проблема хирургического лечения чрессфинктерных параректальных свищей (ЧПС) остается актуальной ввиду высокой частоты рецидивов. Одним из наиболее эффективных способов лечения является операция лигирования свищевого хода в межсфинктерном пространстве (LIFT), но не исключает возможности «полного» рецидива свища, что требует разработки новых модификаций данной операции. **Цель:** оценить результаты клинического применения модифицированного способа операции LIFT при лечении ЧПС. **Материалы и методы.** В проспективное когортное контролируемое исследование включено 160 пациентов с ЧПС: контрольная группа – 120 с операцией LIFT, основная группа – 40 с модифицированной операцией LIFT. Результаты операций оценивали по частоте осложнений, динамике послеоперационного болевого синдрома, частоте и видам рецидивов ЧПС. **Результаты.** Модифицированный способ операции LIFT показывает отсутствие послеоперационных осложнений, в том числе анальной инконтиненции, сопоставимую с LIFT динамику регресса болевого синдрома после операции, низкую частоту «малого» рецидива свища при отсутствии «полного» рецидива, возможность безопасного устранения «малого» рецидива свища на втором этапе хирургического лечения. **Выводы.** 1. Проблема выбора способа операции при ЧПС остается актуальной ввиду недостаточно высоких показателей успешности лечения. 2. Операция LIFT и ее модификации являются эффективными, безопасными, обеспечивая снижение послеоперационных осложнений, регресс болевого синдрома, заживление ран, снижение частоты рецидивов свища. 3. Предложенная модификация способа LIFT более эффективна по сравнению с классической операцией LIFT – не сопровождается осложнениями и «полным» рецидивом, низкой частотой «малых» рецидивов – 5 %. 4. Передняя и задняя локализация свищевого хода не влияет на частоту рецидива свища после операций LIFT. 5. Необходимы дальнейшие методологически выверенные проспективные РКИ для повышения уровня доказательности.

Ключевые слова: ректальный свищ, лигирование чрессфинктерного свищевого хода, LIFT

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-178-182>

Clinical application evaluation of the modified of ligation intersphincteric fistula tract procedure in treatment of anal fistula

S.S. Maskin ✉, A.S. Shiryayev, Yu.V. Perov, V.V. Khomochkin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Background: The problem of surgical treatment of transsphincteric pararectal fistulas (TSPF) remains relevant due to the high frequency of relapses. One of the most effective methods of treatment is the operation of ligation of the fistula in the intersphincter space (LIFT), but does not exclude the possibility of a "complete" recurrence of the fistula, which requires the development of new modifications of this operation. **The aim:** Evaluate the results of the clinical application of the modified LIFT operation method in the treatment of TSPF. **Materials and methods:** The prospective cohort controlled study included 160 patients with TSPF: the control group – 120 with LIFT operation, the main group – 40 with modified LIFT operation. The results of operations were assessed by the frequency of complications, the dynamics of postoperative pain syndrome, the frequency and types of recurrence of TSPF. **Results:** The modified method of the LIFT operation shows the absence of postoperative complications, including anal incontinence, the dynamics of pain regression after surgery comparable to LIFT, the low frequency of "small" recurrence of the fistula in the absence of a "complete" recurrence, the possibility of safely eliminating the "small" recurrence of the fistula on second stage of surgical treatment. **Conclusions:** 1. The problem of choosing the method of surgery for CPS remains relevant due to insufficiently high rates of treatment success. 2. The LIFT operation and its modifications are effective and safe, providing a reduction in postoperative complications, regression of pain syndrome, wound healing, and a decrease in the frequency of fistula recurrences. 3. The proposed modification of the LIFT method is more effective than the classical LIFT operation – it is not accompanied by complications and

© Маскин С.С., Ширяев А.С., Перов Ю.В., Хомочкин В.В., 2024

© Maskin S.S., Shiryayev A.S., Perov Yu.V., Khomochkin V.V., 2024

"complete" recurrence, a low frequency of "small" recurrences – 5 %. 4. Anterior and posterior localization of the fistula does not affect the frequency of fistula recurrence after LIFT operations. 5. Further methodologically validated prospective RCTs are needed to improve the level of evidence.

Keywords: rectal fistula, ligation of the intersphincteric fistula tract, LIFT

Криптогландулярные чрессфинктерные параректальные свищи (ЧПС) остаются часто встречающейся серьезной проблемой колопроктологии, сопровождающейся высокой частотой послеоперационного рецидивирования и анальной инконтиненции (АИ) при большинстве способов хирургического лечения. Заболеваемость в Европе в 2017 году была 1,39 (1,26–1,52) на 10 000 населения [1]. В целом показатель заболеваемости составляет от 1 до 8 на 10 000 населения, около 75 % из всех свищей приходится на криптогландулярные [2]. ЧПС, возникая, зачастую, вследствие перенесенного острого гнойного парапроктита, является составной частью проблем хирургической инфекции [3]. Одной из распространенных и эффективных операций при ЧПС является лигирование свищевого хода в межсфинктерном пространстве (*ligation of the intersphincteric fistula tract* – LIFT), разработанная в 2007 году [4].

Результаты ранее проведенных нами исследований по данной теме были опубликованы [5, 6, 7]. Клинические результаты классической операции LIFT и ее модификаций представлены в опубликованных 15 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), 7 систематических обзорах (СО) и 7 мета-анализах (МА) [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14], обзор которых выполнен соавторами данной статьи проф. Маскиным С.С. и аспирантом Ширяевым А.С. и опубликован в журнале «Вестник хирургической гастроэнтерологии» (№ 2 за 2023 г.) [15]. Представленный обзор результатов опубликованных РКИ, СО и МА позволяет получить доказательные сведения об эффективности методики в плане заживления свища, снижения болевого синдрома, частоты рецидивов свища, послеоперационных осложнений, выздоровления и безопасности процедуры LIFT для лечения ЧПС.

Однако в доступных базах данных имеется ограниченное количество РКИ, СО, МА, что не позволяет в полном объеме получить определенные и доказательные сведения по различным аспектам клинического применения процедуры LIFT и ее модификаций при различных вариантах ЧПС и диктует необходимость дальнейших клинических исследований, что определяет актуальность настоящей работы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить результаты клинического применения модифицированного способа LIFT при лечении ЧПС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное когортное контролируемое исследование включено 160 пациентов с ЧПС: контрольная группа – 120 больных, которым выполнена класси-

ческая операция LIFT, основная группа – 40, которым выполнена модифицированная операция LIFT (патент РФ № 2686949) [16].

Задняя локализация наружного свищевого отверстия преобладала у пациентов обеих групп ($p < 0,05$) (табл. 1). По локализации внутреннего свищевого отверстия не отмечено статистически достоверных различий между группами ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1

Распределение пациентов основной и контрольной групп по локализации наружного свищевого отверстия

Группы пациентов	Локализация				p
	передняя		задняя		
	абс.	%	абс.	%	
Основная (n = 40)	15	37,5	25	62,5	<0,05
Контрольная (n = 120)	48	40,0	72	60,0	<0,05
Всего (n = 160)	63	39,4	97	60,6	<0,05
p	>0,05		>0,05		

Таблица 2

Распределение пациентов основной и контрольной групп по локализации внутреннего свищевого отверстия

Группы пациентов	Локализация				p
	передняя		задняя		
	абс.	%	абс.	%	
Основная (n = 40)	21	52,5	19	47,5	>0,05
Контрольная (n = 120)	55	45,8	65	54,2	>0,05
Всего (n = 160)	76	47,5	84	52,5	>0,05
p	>0,05		>0,05		

Возраст и пол пациентов в обеих группах были сопоставимыми, преобладали пациенты возрастных групп 30–39 и 40–49 лет – 35,6 и 31,8 % соответственно ($p > 0,05$).

Результаты операций оценивали по частоте осложнений, динамике послеоперационного болевого синдрома, частоте и видам рецидивов ЧПС.

Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета прикладных статистических программ *Statistica v10.0 (StatSoft, USA)*. Проверку статистической гипотезы о типе распределения данных исходя из объема выборки осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента и с помощью точного критерия Фишера. Критерием достоверности статистического различия считали $p < 0,05$.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Послеоперационные осложнения развились у 3 (2,5 %) пациентов контрольной группы, в основной группе осложнений не было (табл. 3). В контрольной группе нагноение раны было у 2 пациентов с задней локализацией наружного свищевого отверстия ($p < 0,05$), острый парапроктит у паци-

ента с передней локализацией наружного свищевого отверстия. АИ не было отмечено ни у одного пациента в обеих группах. Динамика болевого синдрома после операции показала его равномерный регресс у пациентов обеих групп (табл. 4). Наиболее значимым в оценке эффективности операции при ЧПС является частота рецидивов свища. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 3

Частота и виды послеоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной групп, абс. (%)

Группы пациентов	Осложнения				P
	нагноение раны	острый парапроктит	инконтиненция	всего	
Основная (n = 40)	0	0	0	0	>0,05
Контрольная (n = 120)	2 (1,6)	1 (0,8)	0	3 (2,5)	>0,05
Всего (n = 160)	2 (1,2)	1 (0,6)	0	3 (1,8)	>0,05
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Таблица 4

Оценка динамики послеоперационного болевого синдрома у пациентов основной и контрольной групп в баллах по шкале Wexner ($M \pm m$)

Группы пациентов	Срок послеоперационного периода, сутки					P
	до операции	1	7	14	30	
Основная (n = 40)	1,1 ± 0,2	3,2 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0	>0,05
Контрольная (n = 120)	1,1 ± 0,3	3,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0	>0,05
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	–

Таблица 5

Частота и виды рецидивов у пациентов основной и контрольной групп, абс. (%)

Группы пациентов	Вид рецидива			P
	«малый»	«полный»	всего	
Основная (n = 40)	2 (5)	0	2 (5)	>0,05
Контрольная (n = 120)	2 (1,6)	5 (4,2)	7 (5,8)	<0,05
Всего (n = 160)	4 (1,3)	5 (3,1)	9 (4,4)	>0,05
p	>0,05	<0,05	>0,05	–

Под термином «малый» рецидив» подразумевается трансформация, имевшегося до операции ЧПС в интрасфинктерный, с наружным отверстием в непосредственной близости от анального канала (в проекции межсфинктерной борозды). «Полный» рецидив ЧПС подразумевает трансфинктерную конфигурацию вновь сформировавшегося свищевого хода.

В основной группе были только «малые» рецидивы при задней локализации свищей у 2 пациентов, в контрольной группе 7 рецидивов, из них чаще возникали «полные» рецидивы – 5 (3 задней и 2 передней локализации свища) ($p < 0,05$); «малые» рецидивы были у 2 пациентов с передней и задней локализацией свища. Статистической значимости в частоте рецидивов при различной локализации свища не выявлено ($p < 0,05$).

Всем больным при развитии «малого» рецидива было выполнено рассечение свища в просвет кишки в качестве второго этапа хирургического лечения, что позволило обеспечить выздоровление пациентов.

Полученные в нашем исследовании результаты превосходят данные, представленные в опубликованных исследованиях и МА: по осложнениям – 0–2,5 % в наших группах против 5,5–13,9 в МА [8, 11]; по частоте АИ – 0 против 0–2,8 % [8, 10, 11] и «полных» рецидивов – 0–4,2 % против 14,8–23,6 % [8, 10, 11] и 29–37,5 % [10, 12].

Операция LIFT наиболее эффективна при чресфинктерном расположении свищевого хода, поскольку значительно снижается риск развития анальной инконтиненции, а при возникновении рецидива ЧПС

по типу интрасфинктерного свища предполагает вторым этапом возможность его рассечения в просвет кишки, обеспечивая безопасность процедуры.

Модифицированный способ операции LIFT показывает отсутствие послеоперационных осложнений, в том числе АИ, сопоставимую с LIFT динамику регресса болевого синдрома, низкую частоту «малого» рецидива свища при отсутствии «полного» рецидива, возможность безопасного устранения «малого» рецидива свища на втором этапе хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проблема выбора способа операции при ЧПС остается актуальной ввиду недостаточно высоких показателей успешности лечения.

2. Операция LIFT и ее модификации являются эффективными, безопасными, обеспечивая снижение послеоперационных осложнений, регресс болевого синдрома заживление ран, снижение частоты рецидивов свища.

3. Предложенная модификация способа LIFT более эффективна по сравнению с классической операцией LIFT – не сопровождается осложнениями и «полным» рецидивом, низкой частотой «малых» рецидивов – 5%.

4. Передняя и задняя локализация свищевого хода не влияет на частоту рецидива свища после операций LIFT.

5. Необходимы дальнейшие методологически выверенные проспективные РКИ для повышения уровня доказательности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Iglay K., Bennett D., Kappelman M.D. et al. A Systematic Review of Epidemiology and Outcomes Associated with Local Surgical and Intersphincteric Ligation Procedures for Complex Cryptoglandular Fistulas. *Advances in Therapy*. 2023;40:1926–1956. doi: 10.1007/s12325-023-02452-x.

2. Jimenez M., Mandava N. Anorectal Fistula. 2023 Feb 2. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID: 32809492.

3. Карсанов А.М., Сажин В.П., Маскин С. С., и др. Сепсис (четверть века поисков). Владикавказ: Цопанова А.Ю., 2017. 196 с. EDN YOGVKE.

4. 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.

5. Хомочкин В.В., Маскин С.С., Хомочкина Н.В., Ерофичка В.В. Операция лигирования свищевого хода в межфинктерном слое в лечении хронического парапроктита. *Новости хирургии*. 2018;26(5):616–623. doi: 10.18484/2305-0047.2018.5.616.

6. Хомочкин В.В., Маскин С.С., Хомочкина Н.В. и др. Эффективность лигирования свищевого хода в межфинктерном пространстве в лечении хрессфинктерных параректальных свищей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018;3(67):99–102. doi: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-99-102.

7. Хомочкина Н.В. Сравнительная оценка межфинктерной перевязки и иссечения свища со швом анального

жома при лечении свищей прямой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2019. 24 с.

8. 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.

9. Mei Z., Wang Q., Zhang Yi. et al. Risk factors for recurrence after anal fistula surgery: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2019;69:153–164. doi: 10.1016/j.ijso.2019.08.003.

10. 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.

11. 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.

12. Placer Galán 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. *Cirugia española (Engl Ed)*. 2021;99(3):183–189. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2020.08.009.

13. Zhang J., Hao X., Zhu Y., Luan R. Efficacy and safety of ligation of intersphincteric fistula tract in the treatment of anal fistula: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(4):e23700. doi: 10.1097/MD.0000000000023700.

14. Huang H., Ji L., Gu Y. et al. Efficacy and safety of sphincter-preserving surgery in the treatment of complex anal fistula: a network meta-analysis. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:825166. doi: 10.3389/fsurg.2022.825166.

15. Маскин С.С., Ширяев А.С. Лигирование свищевого хода в межфинктерном пространстве при трансфинктерных свищах прямой кишки (обзор литературы по результатам метаанализов, систематических обзоров и рандомизированных клинических исследований за 2007–2023 гг.). *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2023;3:3–13. URL: <https://vestnik-sg.ru/archives/2-2023.pdf>.

16. Хомочкин В.В., Маскин С.С., Хомочкина Н.В., Климович И.Н. Способ профилактики рецидива полного трансфинктерного параректального свища после лигирования и пересечения свища в межфинктерном пространстве у больных с хроническим парапроктитом. Патент № 2686949 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. № 2018127466: заявл. 25.07.2018; опубл. 06.05.2019. EDN YTLJIY.

REFERENCES

1. Iglay K., Bennett D., Kappelman M.D. et al. A Systematic Review of Epidemiology and Outcomes Associated with Local Surgical and Intersphincteric Ligation Procedures for Complex Cryptoglandular Fistulas. *Advances in Therapy*. 2023; 40:1926–1956. doi: 10.1007/s12325-023-02452-x.

2. Jimenez M., Mandava N. Anorectal Fistula. 2023 Feb 2. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID: 32809492.

3. Karsanov A.M., Sazhin V.P., Maskin S. et al. Sepsis (quarter century of searching). Vladikavkaz; A.Yu. Tsopanova, 2017. 196 p. (In Russ.) EDN YOGVKE.

4. 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.
5. Khomochkin V.V., Maskin S.S., Khomochkina N.V., Erofit'skaya V.V. Operation of ligation of the fistula in the intersphincter layer in the treatment of chronic paraproctitis. *Novosti Khirurgii*. 2018;26(5):616–623. (In Russ.) doi 10.18484/2305-0047.2018.5.616.
6. 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.
7. 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.).
8. 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.
9. Mei Z., Wang Q., Zhang Yi. et al. Risk factors for recurrence after anal fistula surgery: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2019;69:153–164. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.08.003.
10. 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.
11. 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.
12. Placer Galán 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. *Cirugia española (Engl Ed)*. 2021;99(3):183–189. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2020.08.009.
13. Zhang J., Hao X., Zhu Y., Luan R. Efficacy and safety of ligation of intersphincteric fistula tract in the treatment of anal fistula: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(4):e23700. doi: 10.1097/MD.00000000000023700.
14. Huang H., Ji L., Gu Y. et al. Efficacy and safety of sphincter-preserving surgery in the treatment of complex anal fistula: a network meta-analysis. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:825166. doi: 10.3389/fsurg.2022.825166.
15. Maskin S.S., Shiryayev A.S. Ligation intersphincteric fistula tract procedure in treatment of anal fistula (literature review based on the results metaanalyses, systematic reviews and randomized clinical trials for 2007–2023). *Vestnik khirurgicheskoi gastroenterologii = Herald of surgical gastroenterology*. 2023;3:3–13. (In Russ.) URL: <https://vestnik-sg.ru/archives/2-2023.pdf>.
16. Homochkin V.V., Maskin S.S., Homochkina N.V., Klimovich I.N. Method for prevention of recurrence of complete transfincter pararectal fistula after ligation and intersection of fistula in intersphincter space in patients with chronic paraproctitis. Patent No. 2686949 C1, Russian Federation, IPC A61B 17/00. No. 2018127466: declared. 25.07.2018: publ. 06.05.2019. Patent № 2686949 C1 Rossijskaya Federaciya, MPK A61B 17/00. № 2018127466. (In Russ.) EDN YTLJLY.

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, Городская клиническая 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 08.07.2023; одобрена после рецензирования 20.10.2023; принята к публикации 15.02.2024.

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, City Clinical 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 08.07.2023; approved after reviewing 20.10.2023; accepted for publication 15.02.2024.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ
Краткое сообщение

УДК 617-089

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-183-185>

Госсипибома у молодой женщины (клинический случай)

А.Н. Сасин , Е.Д. Климова, Р.Г. Романовский, Т.Р. Рамазанова, В.Д. Онопченко,
Г.Е. Косик, М.А. Блохин, Е.А. Ушаков

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Представлено клиническое наблюдение госсипибомы у молодой женщины, перенесшей оперативное лечение по поводу объемного образования малого таза. При контрольном обследовании было верифицировано аналогичное новообразование, исходно расцененное как рецидив заболевания. В ходе углубленного обследования природа предполагаемого раннего рецидива не установлена.

Ключевые слова: госсипибома, хирургическая губка, хирургическая салфетка

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS
Short communications

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-183-185>

Gossipiboma in a young woman (clinical case)

A.N. Sasin , E.D. Klimova, R.G. Romanovsky, T.R. Ramazanova, V.D. Onopchenko,
G.E. Kosik, M.A. Blokhin, E.A. Ushakov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. A clinical observation of gossypiboma in a young woman who underwent surgical treatment for a pelvic mass is presented. During the control examination, a similar neoplasm was verified, initially regarded as a relapse of the disease. During the in-depth examination, the nature of the alleged early recurrence was not established.

Keywords: gossypiboma, surgical sponge, surgical drape

Госсипибома (от латинского слова *gossypium* – хлопок и *boma* – «место сокрытия») – термин, используемый в ситуациях, когда хирургический материал случайно остается в операционном поле. Точная частота встречаемости этого редкого хирургического осложнения неизвестна, так как такие случаи, порой, скрываются, дабы избежать негативных последствий для лечебного учреждения [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. По данным научных исследований, частота возникновения госсипибомы варьирует от 1/100 до 1/3000 при всех хирургических вмешательствах и от 1/1000 до 1/1500 при внутрибрюшных операциях [1, 2, 3, 4]. Наиболее распространенными факторами риска являются экстренные операции, чрезмерная кровопотеря у пациентов во время операции, операции у пациентов с ожирением, интраоперационное изменение тактики хирургической операции, смена операционных бригад в ходе операции, неправильный подсчет губок во время операции [1, 5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить особенности клинического течения госсипибомы, для своевременной диагностики и хирургического вмешательства, учитывая факторы риска развития этого состояния.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентка К., 20 лет, обратилась к врачу-гинекологу с жалобами на боль во время полового акта и менструации. По результатам УЗИ (рис. 1): патологическое гетерогенное образование с ровными контурами и гипозоногенным содержимым в позадиматочном пространстве, кровотоков не регистрировался.

При МРТ: картина кистозно-солидного внеорганического гиповаскулярного объемного новообразования в позадиматочном пространстве, диаметром до 5 см. В марте 2021 года было проведено оперативное вмешательство: удаление объемного жидкостного образования в плотной капсуле. Гистологическое исследование:

© Сасин А.Н., Климова Е.Д., Романовский Р.Г., Рамазанова Т.Р., Онопченко В.Д.,
Косик Г.Е., Блохин М.А., Ушаков Е.А., 2024
© Sasin A.N., Klimova E.D., Romanovsky R.G., Ramazanova T.R., Onopchenko V.D.,
Kosik G.E., Blokhin M.A., Ushakov E.A., 2024

гранулема полости малого таза. На контрольном УЗИ в августе 2021 года (рис. 2) вновь выявлены признаки объемного образования малого таза, кровотоков достоверно не визуализирован. Пациентка направлена на дальнейшее лечение в хирургическую клинику.



Рис. 1. Патологическое гетерогенное образование с ровными контурами и гипоэхогенным содержимым в позадматочном пространстве, кровотоков не регистрируется



Рис. 2. Объемное образование позадматочного пространства, принятое за рецидив гранулемы, кровотоков достоверно не визуализирован

При КТ с внутривенным контрастированием: кистозно-солидное образование Дугласова пространства без четкой дифференциации границ, интенсивно неравномерно накапливающее контраст. При МРТ: образование овальной формы с ровными контурами неоднородной кистозно-солидной структуры.

В апреле 2022 г. было выполнено хирургическое лечение: гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и стенок полости матки, лапароскопия, адгезиолизис, удаление объемного образования малого таза, шейвинг сигмовид-

ной кишки. При гистологическом исследовании образования были обнаружены волокна хирургической салфетки. Послеоперационный период протекал без осложнений, клинический эффект достигнут.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вследствие госсипибомы могут возникнуть два типа реакций организма на инородные тела. Первый тип – это асептическая фиброзная реакция на инородный материал, которая приводит к адгезии и инкапсуляции. Возникает из-за низкой антигенности инородного тела при слабовыраженной воспалительной реакции. В результате образуется гранулема инородного тела, которая может не вызывать никаких клинических проявлений. Второй тип реакции на инородное тело носит экссудативный характер. Экссудативная реакция возникает из-за высокой антигенности инородного тела, что приводит к более тяжелой форме воспаления и абсцедированию. Организм пытается выдавить инородный материал, что может привести к послеоперационным осложнениям, таким как образование наружного свища или эрозии, перфорация в соседние органы. Это может привести к кишечной непроходимости, миграции инородного тела по нижним отделам ЖКТ или экстружии губки через прямую кишку. Экссудативный тип реакции часто вызывает симптомы в раннем послеоперационном периоде, у пациентов возникают боли в животе, лихорадка, анорексия, тошнота, рвота [2, 4, 5, 6].

Оставленные хирургические салфетки сложны в плане диагностики, так как зачастую тканевые предметы не являются рентгенконтрастными, что не позволяет обнаружить госсипибому методом рентгенографии. На УЗИ были описаны три отчетливых проявления: а) экзогенная область с интенсивным затемнением; б) четко очерченная кистозная масса с отчетливым внутренним гиперэхогенным рисунком в случаях, когда есть экссудативная реакция; в) неспецифическая гипоэхогенная масса. На КТ чаще всего сообщается о гетерогенной губчатой гипоплотной массе, содержащей пузырьки воздуха с толстой стенкой. На МРТ внешний вид варьируется в зависимости от состава, содержания жидкости и газа, а также от времени нахождения госсипибомы в брюшной полости. Типичная картина – образование мягких тканей с толстой четко очерченной гипоинтенсивной капсулой, имеющей завитую внутреннюю конфигурацию [2, 3, 4, 7].

Время обнаружения госсипибомы колеблется в широком диапазоне: от нескольких дней до нескольких десятков лет. Госсипибомы следует удалять сразу после постановки диагноза. Хирургическое лечение является предпочтительным. Выбор оперативного доступа для хирургического вмешательства также является не простым, что обусловлено наличием спаечного

и инфильтративного процессов в брюшной полости, необходимостью адгезиолиза и прецизионной мобилизации органов и тканей. Предпочтение при этом отдают малоинвазивным технологиям [1–4].

Существует множество способов и современных технологий для снижения частоты госсипиом. Так, во время операции ведется тщательный подсчет тампонов и исследование послеоперационной полости перед закрытием, а также могут быть использованы рентгеноконтрастные тканевые материалы [1, 5, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай показывает, что госсипиома маскируется симптомами других состояний, диагностика затруднена, поэтому необходимо учитывать факторы риска, которые могут привести к госсипиоме, чтобы предотвратить это нежелательное последствие хирургических вмешательств.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Alemu B.N., Tiruneh A. G. Gossypiboma: A Case Series and Literature Review. *Ethiopian journal of health sciences*. 2020;30(1):147–149. doi: 10.4314/ejhs.v30i1.19.

2. Mejri A., Arfaoui K., Aloui B. et al. Gossypiboma: the failure of a successful intervention. *The Pan African medical journal*. 2020;36:335. doi: 10.11604/pamj.2020.36.335.25464.

3. Kanat B.H., Kutluer N., Bozan M.B. et al. A forgotten status: gossypiboma. *Brazilian archives of digestive surgery*. 2021;34(1):1571. doi: 10.1590/0102-672020190004e1571.

4. Obeidat K.A., Aleshawi A.J., Alebbini M.M. et al. Abdominal Intraluminal Gossypiboma: Demographics, Predictors of Intraluminal Site, Diagnostic and Treatment Measures. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2020;13:65–72. doi: 10.2147/CEG.S236179.

5. Khan A. Z., Fatima T., Kafeel U. et al. Preventable morbidities of a successful intervention, Textiloma/Gossypiboma: A case series. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2023;73(4):888–891. doi: 10.47391/JPMA.6199.

6. Ryan G., Kawka M., Gnananandan J. et al. Presentation and surgical management of a gossypiboma presenting with small bowel obstruction. *Clinical journal of gastroenterology*. 2021;14(4):1067–1070. doi: 10.1007/s12328-021-01400-y.

7. Fatima K. Intraabdominal Gossypibomas with variable CT appearance: A case report. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2019;69(1):123–126.

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

Информация об авторах

Александр Николаевич Сасин – лаборант кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sasin2001@bk.ru <https://orcid.org/0000-0003-3959-5825>

Елизавета Дмитриевна Климова – студентка 6-го курса лечебного факультета, Волгоградский медицинский университет, Волгоград, Россия; 10liza02@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3891-2924>

Роман Геннадиевич Романовский – студент 6-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; boomshakalaka1703@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-9573-1671>

Татьяна Романовна Рамазанова – студентка 6-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; Kar4taevaa@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2006-8264>

Василий Дмитриевич Онопоченко – студент 6-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; VasiliiOnopchenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7616-1203>

Глеб Евгеньевич Косик – студент 6-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kosikgleb@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-7287-456X>

Максим Андреевич Блохин – студент 6-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; maksimka235m@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0198-6145>

Егор Алексеевич Ушаков – студент 6-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ush-egor@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-0429-662X>,

Статья поступила в редакцию 06.12.2023; одобрена после рецензирования 09.02.2024; принята к публикации 15.02.2024.

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

Information about the authors

Alexander N. Sasin – Laboratory assistant at the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sasin2001@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3959-5825>

Elizaveta D. Klimova – 6th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd Medical University, Volgograd, Russia; 10liza02@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3891-2924>

Roman G. Romanovsky – 6th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; boomshakalaka1703@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-9573-1671>

Tatyana R. Ramazanova – 6th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Kar4taevaa@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2006-8264>

Vasily D. Onopchenko – 6th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; VasiliiOnopchenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7616-1203>

Gleb E. Kosik – is a 6th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kosikgleb@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-7287-456X>

Maxim A. Blokhin – is a 6th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; maksimka235m@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0198-6145>,

Egor A. Ushakov – 6th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ush-egor@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-0429-662X>

The article was submitted 06.12.2023; approved after reviewing 09.02.2024; accepted for publication 15.02.2024.

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

- Дорофеев Н.А., Снигур Г.Л., Фролов М.Ю., Смирнов А.В., Сасов Д.А., Зубков А.В.*
Искусственный интеллект, машинное обучение и нейронные сети в морфологии. 3

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Михальченко Д.В., Кудрин Р.А., Наумова В.Н., Михальченко А.Д.*
Эмоциональный интеллект как фактор адаптации к стоматологическому вмешательству 9
- Пушкарская Л.С., Кожанов А.В.*
Сейзар в терапии биполярного аффективного расстройства 15
- Александров В.А.*
Перспективы применения ангиопоэтин-подобных белков 3-го и 4-го типов для ранней и точной диагностики повреждения почек 19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Герасимова М.А., Карпикова Т.С., Семилетова В.А., Дорохов Е.В., Нечаева М.С.*
Изменения центрального кровотока при пассивной ортостатической пробе у взрослых здоровых лиц 26
- Ушакова Л.И., Солодкова Е.Г., Балалин С.В., Мелихова И.А., Фокин В.П.*
Количественные критерии морфологического анализа палисада Фогта методом оптической когерентной томографии 30
- Бойко Э.В., Суетов А.А., Измайлов А.С., Докторова Т.А., Иванов А.А., Пицелин А.В.*
Подбор оптимальных энергетических параметров для проведения дозируемой в автоматическом режиме лазерной коагуляции сетчатки (экспериментальное исследование) 35
- Дульченко В.С., Станишевская О.М., Ермакова О.В., Глок М.А., Беляева А.И.*
Стойкое повышение внутриглазного давления у пациентов на фоне многократных интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза 41
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Белоноженко Я.В., Бура Р.А.*
Исследование возможных предикторов риска дислокаций комплекса «интраокулярная линза – капсульный мешок» после факоэмульсификации возрастной катаракты у пациентов с исходно оптимальными условиями хирургии катаракты 45
- Матросова Ю.В., Катаев М.Г., Фабрикантов О.Л.*
Травматическое косоглазие, обусловленное разрывом нижней прямой мышцы при переломе нижней стенки орбиты. Клинические случаи 51
- Розанова О.И., Кузьмин С.В., Мищенко О.П., Цыбжитова Б.А., Архипов Е.В., Иванов А.А.*
Пирамидальная сенсорная aberрометрия волнового фронта как метод визуализации интраокулярных рефракционных ошибок при артификации 56
- Соболев Н.П., Тепловодская В.В., Петухова А.А., Судакова Е.П.*
Клинический случай имплантации искусственной радужки у пациента с паралитическим мидриазом неясной этиологии и кератопластикой в анамнезе 64
- Тарханова А.А., Майчук Д.Ю., Зиньч Е.Е., Таевере М.Р.*
Диагностика бетагерпетических кератитов на основании данных прижизненной конфокальной микроскопии 68
- Трифаненкова И.Г., Терещенко А.В., Булатов А.Р., Окунева М.В.*
Сравнительная оценка качества фемтолазерного сопровождения хирургии перезрелой катаракты при ее различных типах по данным интраоперационной оптической когерентной томографии 72
- Фролычев И.А., Поздеева Н.А.*
Лечение острого послеоперационного эндофтальмита 78
- Чупров А.Д., Фирсов А.С., Казеннов А.Н., Казакова Т.В., Маршинская О.В.*
Химические свойства силиконового масла после тампонады витреальной полости (пилотное исследование) 82

<i>Зангиева А.С., Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Гюева Ю.А., Селицкий Г.В., Савин А.Л.</i> Взаимосвязь параметров осанки и особенности реакций автономной нервной системы у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава	87
<i>Зангиева О.Т., Севбитов А.В., Епифанов С.А., Тимошина М.Д., Миронов С.Н., Тимошин А.В.</i> Особенности функциональных и структурных изменений височно-нижнечелюстного сустава у артистов балета	93
<i>Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Федотов В.В., Шапошникова М.Ю.</i> Изучение влияния уровня мочевой кислоты на формирование высокого сердечно-сосудистого и очень высокого кардиометаболического рисков среди преподавателей и врачей Волгоградской области	100
<i>Чукарев В.С., Жидовинов А.А., Пермяков П.Е., Гончарова Л.А.</i> Комбинации энтеросорбентов и монооксида азота (NO) в комплексной терапии распространенного перитонита	106
<i>Трегубов А.С., Маланин Д.А., Черезов Л.Л.</i> Методика количественной оценки резорбции трансплантата после операции Латарже	113
<i>Балабеков А.В., Чуков С.З., Тужилина О.С.</i> Особенности экспрессии цитокератина-7 и цитокератина-14 в шейке матки у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией	119
<i>Кондакова Л.И., Калашникова С.А., Калашникова Е.А.</i> Структурные и органомерические изменения яичников в условиях темновой депривации	126
<i>Петров В.И., Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Шаталова О.В., Татжикова К.А.</i> Анализ клинических особенностей и фармакотерапии пациентов различных фенотипов с хронической обструктивной болезнью легких в Астраханском регионе	130
<i>Петров В.И., Осадченко Н.А.</i> Влияние острой и хронической алкоголизации крыс на показатели окислительного стресса и метаболической активности печени в условиях <i>in vitro</i>	141
<i>Смирнов А.В., Бисинбекова А.И., Бакулин Д.А., Тюренков И.Н.</i> Морфофункциональные изменения первичной соматосенсорной коры головного мозга при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа	146
<i>Суковатых Б.С., Боломатов Н.В., Середицкий А.В., Сидоров Д.В., Затолокина М.А., Тверская А.В.</i> Анализ тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом и новой коронавирусной инфекции COVID-19.	153
<i>Науменко М.Л., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В.</i> Фармакоэпидемиологический мониторинг терапии аллергического ринита у детей.	160
<i>Нотов И.К., Залавина С.В., Позднякова С.В.</i> Особенности микроциркуляторного русла предстательной железы у мужчин с избыточной массой тела при доброкачественной гиперплазии предстательной железы по данным иммуногистохимического выявления CD34	171
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
<i>Маскин С.С., Ширяев А.С., Перов Ю.В., Хомочкин В.В.</i> Клиническая оценка применения модифицированного способа лигирования свищевого хода в межсфинктерном пространстве при чрессфинктерных параректальных свищах	178
<i>Сасин А.Н., Климова Е.Д., Романовский Р.Г., Рамазанова Т.Р., Онопченко В.Д., Косик Г. Е., Блохин М.А., Ушаков Е.А.</i> Госсипибома у молодой женщины (клинический случай).	183

CONTENT

LECTURE

- Dorofeev N.A., Snigur G.L., Frolov M.Yu., Smirnov A.V., Sasov D.A., Zubkov A.V.*
Artificial intelligence, machine learning and neural networks in morphology 3

REVIEW ARTICLES

- Mikhalchenko D.V., Kudrin R.A., Naumova V.N., Mikhalchenko A.D.*
Emotional intelligence as a factor of adaptation to dental intervention. 9
- Pushkarskaya L.S., Kozhanov A.V.*
Seizar in therapy of bipolar affective disorder. 15
- Aleksandrov V.A.*
Prospects for the application of angiotensin-like proteins type 3 and 4 for early and accurate diagnosis of kidney damage 19

ORIGINAL RESEARCHES

- Gerasimova M.A., Karpikova T.S., Semiletova V.A., Dorokhov E.V., Nechaeva M.S.*
Changes in central blood flow during passive orthostatic testing in healthy adults. 26
- Ushakova L.I., Solodkova E.G., Balalin S.V., Melikhova I.A., Fokin V.P.*
Quantitative criteria of morphologic analysis of Vogt's polysad by optical coherence tomography method 30
- Boiko E.V., Suetov A.A., Izmaylov A.S., Doktorova T.A., Ivanov A.A., Pischelin A.V.*
Selection of optimal energy parameters for laser coagulation of the retina dosed
in automatic mode (experimental study) 35
- Dulchenko V.S., Stanishevskay O.M., Ermakova O.V., Glok M.A., Belyaeva A.I.*
Sustained elevation of intraocular pressure after multiple intravitreal injections of anti-VEGF agents 41
- Kolenko O.V., Sorokin E.L., Belonozhenko Ya.V., Burya R.A.*
Study of possible predictors of the risk of "intraocular lens – capsular bag" complex dislocations
after phacoemulsification of age-related cataracts in patients with initially optimal conditions
for cataract surgery. 45
- Matrosova Yu.V., Kataev M.G., Fabrikantov O.L.*
Traumatic strabismus caused by a rupture of the inferior rectus muscle
during an inferior orbital wall fracture. Clinical cases. 51
- Rozanova O.I., Kuzmin S.V., Mishchenko O.P., Tsibzhitova B.A., Arkhipov Ye.V., Ivanov A.A.*
Pyramidal sensory wavefront aberrometry as a method for visualizing intraocular refractive errors in articulation 56
- Sobolev N.P., Teplovodskaya V.V., Petukhova A.A., Sudakova E.P.*
A clinical case of artificial iris implantation in a patient with paralytic mydriasis of unknown etiology
and a history of keratoplasty 64
- Tarkhanova A.A., Maychuk D.Y., Zinych E.E., Taevere M.R.*
Diagnostics of betaherpesvirus keratitis based on data of intravitreal confocal microscopy 68
- Trifanenkova I.G., Tereshchenko A.V., Bulatov A.R., Okuneva M.V.*
Comparative evaluation of the quality of femtolaser support for surgery of overmature cataracts
for its various types according to intraoperative optical coherence tomography data. 72
- Frolychev I.A., Pozdeeva N.A.*
Treatment of acute postoperative endophthalmitis 78
- Chuprov A.D., Firsov A.S., Kazennov A.N., Kazakova T.V., Marshinskaia O.V.*
Chemical properties of silicone oil after vitreal tamponade (pilot study) 82
- Zangieva A.S., Sorokina N.D., Pertsov S.S., Gioeva Yu.A., Selitsky G.V., Savin A.L.*
Interrelation of posture parameters and features of reactions of the autonomic nervous system
in patients with temporomandibular joint dysfunction 87

<i>Zangieva O.T., Sevbitov A.V., Epifanov S.A., Timoshina M.D., Mironov S.N., Timoshin A.V.</i> Features of functional and structural changes of the TMJ in ballet dancers (clinical case).....	93
<i>Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Fedotov V.V., Shaposhnikova M.Y.</i> Exploration the effect of uric acid levels on the formation of high cardiovascular and very high cardiometabolic risks among teachers and doctors of the Volgograd region	100
<i>Chukarev V.S., Zhidovinov A.A., Permyakov P.E., Goncharova L.A.</i> Combinations of enterosorbents and nitrogen monoxide (NO) in the complex therapy of common peritonitis.....	106
<i>Tregubov A.S., Malanin D.A., Cherezov L.L.</i> A technique for quantifying graft resorption after Latarge surgery	113
<i>Balabekov A.V., Chukov S. Z., Tuzhilina O.S.</i> Features of cytokeratin-7 and cytokeratin-14 expression in the cervix in women with cervical intraepithelial neoplasia	119
<i>Kondakova L.I., Kalashnikova S.A., Kalashnikova E.A.</i> Structural and organometric changes of ovaries in conditions of dark deprivation.....	126
<i>Petrov V.I., Orlova E.A., Dorfman I.P., Orlov M.A., Shatalova O.V. Tatzhikova, K.A.</i> Analysis of clinical features and pharmacotherapy of patients different phenotypes with chronic obstructive pulmonary disease in the Astrakhan region	130
<i>Petrov V.I., Osadchenko N.A.</i> Acute and chronic alcoholization impact on the oxidative stress and metabolic activity markers of rats' liver <i>in vitro</i>	141
<i>Smirnov A.V., Bisinbekova A.I., Bakulin D.A., Tyurenkov I.N.</i> Morphofunctional changes in the primary somatosensory cortex of the brain in experimental type 1 diabetes mellitus	146
<i>Sukovatykh B.S., Bolomatov N.V., Serednitsky A.V., Sidorov D.V., Zatulokina M.A., Tverskaya A.V.</i> Analysis of thrombotic complications in patients with acute coronary syndrome and new coronavirus infection COVID-19	153
<i>Naumenko M.L., Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., Ponomareva Yu.V.</i> Pharmacoepidemiological monitoring of allergic rhinitis therapy in children	160
<i>Notov I.K., Zalavina S.V., Pozdnyakova S.V.</i> Features of the microcirculatory bed of the prostate gland in overweight men with benign prostatic hyperplasia according to immunohistochemical detection of CD34.....	171
GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS	
<i>Maskin S.S., Shiryayev A.S., Perov Yu.V., Khomochkin V.V.</i> Clinical application evaluation of the modified of ligation intersphincteric fistula tract procedure in treatment of anal fistula	178
<i>Sasin A.N., Klimova E.D., Romanovsky R.G., Ramazanova T.R., Onopchenko V.D., Kosik G.E., Blokhin M.A., Ushakov E.A.</i> Gossipiboma in a young woman (clinical case).....	183

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 21, № 1. 2024

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 – март 2023 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 30.03.2024 г.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times New Roman. Уч.-изд. л. 21,90. Усл.-печ. л. 22,09 + 0,23 (подписная карточка).
Тираж 1000 (1-й завод – 100) экз. Заказ № 78.

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



ISSN 1994-9480



9 771994 948340 >