



**НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК
ОМСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА**

**Том 1
Выпуск 4**

**Научный
вестник
Омского
государственного
медицинского
университета**

**Том 1
Выпуск 4 (4)**

**Омский государственный
медицинский университет**

**«Научный вестник Омского
государственного медицинского
университета»** - научно-

практический рецензируемый
медицинский журнал.

Сетевое издание.

Выходит 4 раза в год.

Основан в 2020 году.

Адрес редакции:

644099, Омская область,

г. Омск, ул. Ленина, 12, каб. 237

med@omgtu.ru

+7 (3812) 21-11-30

Зав. редакцией: Н.А. Николаев

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.science-med.ru Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Компьютерный набор и верстка:
К.А. Андреев

Литературный редактор:

И.Л. Шарапова

ISSN (Online) 2782-3024

Свидетельство о регистрации

СМИ Эл № ФС 77 - 79095

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор М.А. ЛИВЗАН, д.м.н., проф.(Омск)

Зам. главного редактора А.В. ПИСКЛАКОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Заведующий редакцией Н.А. НИКОЛАЕВ, д.м.н., доц. (Омск)

Редакционный совет

Д.С. БОРДИН, д.м.н., проф. (Москва)

И.А. ВИКТОРОВА, д.м.н., проф. (Омск)

О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва)

И.В. МАЕВ, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

А.И. МАРТЫНОВ, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

В.П. КОНЕВ, д.м.н., проф. (Омск)

А.В. КОНОНОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Т. ЛЮКЕ, проф. (Бохум, Германия)

Т. ШЕФЕР, проф. (Бохум, Германия)

Научные редакторы

Клиническая медицина: С.В. БАРИНОВ д.м.н., проф. (Омск), Г.И. НЕЧАЕВА, д.м.н., проф. (Омск), Е.Б. ПАВЛИНОВА, д.м.н., доц. (Омск)

Фундаментальная медицина: О.В. КОРПАЧЕВА, д.м.н., доц. (Омск)

Фармация и фармакология: Е.А. ЛУКША, к.фарм.н., доц. (Омск)

Микробиология: Н.В. РУДАКОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Науки о здоровье и профилактическая медицина: В.Л. СТАСЕНКО, д.м.н., проф. (Омск)

Медицинская и биологическая статистика: Д.В. ТУРЧАНИНОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Философские, гуманитарные и социальные науки: Л.А. МАКСМЕНКО, д.фил.н., доц. (Омск)

Работы молодых ученых и студентов: Т.П. ХРАМЫХ, д.м.н., доц. (Омск)

Члены редколлегии

доц. В.А. АКУЛИНИН, доц. О.В. АНТОНОВ, проф. В.А. АХМЕДОВ, доц. И.В. АШВИЦ, проф. С.В. БАРИНОВ, проф. Ю.Б. БЕЛАН, доц. Е.С. ВАСИЛЕВСКАЯ, доц. Н.Ю. ВЛАСЕНКО, проф. Н.В. ГОВОРОВА, доц. Э.Ш. ГРИГОРОВИЧ, проф. Ж.В. ГУДИНОВА, доц. Е.Н. ДЕГОВЦОВ, д.м.н. Г.Г. ДЗЮБА, доц. И.В. ДРУК, доц. Е.С. ЕФРЕМЕНКО, проф. Ю.Т. ИГНАТЬЕВ, доц. А.В. ИНДУТНЫЙ, проф. М.С. КОРЖУК, доц. О.В. КОРПАЧЕВА, проф. В.К. КОСЁНОК, доц. Е.Н. КОТЕНКО, проф. Е.Н. КРАВЧЕНКО, проф. Ю.А. КРОТОВ, проф. В.И. ЛАРЬКИН, проф. О.И. ЛЕБЕДЕВ, проф. Л.М. ЛОМИАШВИЛИ, Л.В. ЛУЗЯНИНА, доц. Е.А. ЛУКША, доц. Л.А. МАКСИМЕНКО, проф. А.В. МОРДЫК, доц. С.Н. МОСКОВСКИЙ, доц. М.Б. МУСОХРАНОВА, проф. Г.И. НЕЧАЕВА, доц. Ю.Б. НИКИТИН, доц. Ю.А. НОВИКОВ, доц. Н.В. ОВСЯННИКОВ, доц. Т.Я. ОРЛЯНСКАЯ, доц. Е.Б. ПАВЛИНОВА, доц. ПАСЕЧНИК О.А., доц. О.В. ПЛОТНИКОВА, проф. В.Л. ПОЛУЭКТОВ, проф. И.Н. ПУТАЛОВА, проф. Н.В. РУДАКОВ, д.м.н. В.В. РУСАКОВ, д.м.н. И.В. САВЕЛЬЕВА, доц. Г.И. СКРИПКИНА, проф. В.Л. СТАСЕНКО, проф. А.А. СТАФЕЕВ, проф. И.П. СТЕПАНОВА, проф. А.Ф. СУЛИМОВ, проф. Д.В. ТУРЧАНИНОВ, доц. Г.М. УСОВ, д.м.н. С.Г. ФОМИНЫХ, доц. Е.Ю. ХОМУТОВА, доц. Т.П. ХРАМЫХ, доц. Ю.Г. ХУДОРОШКОВ, проф. А.Ю. ЦУКАНОВ, к.п.н. А.Ю. ШРЕДЕР.

Оглавление

<i>Золотова С.А., Сергеева Е.Д.</i> ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ	6
<i>Храмых Т.П., Ипатова А.С.</i> ПОВРЕЖДЕНИЕ И ЗАЩИТА ДОНОРСКОГО СЕРДЦА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ РЕШЕНИЯ	19
<i>Цыганкова М.В., Набока М.В.</i> МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ	35
<i>Гавриленко Д. А. Гаус О.В.</i> ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	47
<i>Кирх Е.А., Логинова Е.Н.</i> РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА У МОЛОДЫХ	58
<i>Беляков Д.Г., Гаус О.В.</i> РОЛЬ МУКОЗАЛЬНОГО БАРЬЕРА В ФОРМИРОВАНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	67
<i>Меньщикова А.Д., Хомутова Е.Ю.</i> ФИБРОЗНО-КИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ И РИСК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	77
<i>Теодозова.Э.Л., Хомутова Е.Ю.</i> ОСТЕОНЕКРОЗ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19. МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ	88
<i>Шаталов А.С., Хомутова Е.Ю.</i> ВИРТУАЛЬНАЯ АУТОПСИЯ (ПОСМЕРТНАЯ МСКТ) В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРИЧИН СМЕРТНОСТИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЛЕГКИХ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	99
<i>Демьяненко А.В, Пузырева Л.В.</i> ФЕНОМЕН АНТИТЕЛО-ЗАВИСИМОГО УСИЛЕНИЯ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ.....	109
<i>Надярная К.К., Матненко Т.Ю.</i> ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ	118
<i>Мусин М.А., Никольская М.И.</i> НОРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ	126
<i>Беликова Д.А., Полянская Н.А.</i> ПРЕДИКТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ.....	134
<i>Иванова А.М.</i> ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ С ОТЯГОЩЕННЫМ ПРЕМОРБИДНЫМ ФОНОМ	140
<i>Ульченко Т.С., Мингаурова А.Г.</i> ДЕТСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ..	151
<i>Костюченко А.С., Писклаков А.В., Григоренко А.В.</i> СИНДРОМ ОСТРОЙ МОШОНКИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ	161
<i>Лукаш А.А., Пискунов М.Н.</i> ЮНОШЕСКИЙ ЭПИФИЗЕОЛИЗ ГОЛОВКИ БЕРДЕННОЙ КОСТИ.....	170
<i>Шеслер Э.А., Павленко Н.И.</i> ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА.....	180

<i>Анохина А.А.</i> СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ В КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ.....	189
<i>Манасова И.С.</i> ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ.....	197
<i>Новиков Ю.А., Задорожная А.В., Зубарева Е.Ю., Радул Е.В., Филиппов С.О.</i> НЕЙРОСИФИЛИС: ОТ ИСТОРИИ ИЗУЧЕНИЯ К ПЕРСПЕКТИВАМ ДИАГНОСТИКИ.....	201

ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

Золотова С.А.¹, Сергеева Е.Д.¹,

¹ – федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Золотова Софья Александровна, студентка 2 курса педиатрического факультета, 231 группы ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

sf.zolotova@gmail.com

Резюме

Остеопороз у детей отличается от такового у взрослых по причинам, механизмам, диагностике, мониторингу и вариантам лечения. В отличие от взрослых пациентов у детей происходит интенсивный рост, сопровождающийся тесным взаимодействием между собой остеобластов и остеокластов, которые, являясь главными ремоделирующими единицами кости, постоянно обновляют и восстанавливают костную ткань. Нарушение тонкой регуляции межклеточного взаимодействия остеобластов и остеокластов может приводить к остеопорозу у детей. Врачу-педиатру в своей практической работе необходимо учитывать тот факт, что некоторые заболевания или терапия, направленная на коррекцию нарушений при этих заболеваниях, могут вызвать снижение минерализации костей скелета и способствовать нарушению целостности костей при незначительных нагрузках. При этом некоторые переломы, например перелом позвонка, могут протекать бессимптомно, вызывая определенные диагностические сложности. Согласно современной классификации у детей выделяют первичный и вторичный остеопороз. Первичный остеопороз включает в себя, прежде всего, несовершенный остеогенез, в диагностике которого используются генетические исследования. А степень несовершенного остеогенеза основывается на сопоставлении генотипических и фенотипических изменений. Причины вторичного остеопороза многообразны. Он может являться результатом мышечной гипофункции, задержки полового созревания, выявляется при талассемии и нередко имеет ятрогенные причины, такие как длительный прием стероидов при хроническом воспалении.

Профилактика и лечение детского остеопороза может, с одной стороны, улучшить качество жизни пациентов, а, с другой стороны, уменьшить риск осложненного переломом течения основного заболевания. Качественная организация профилактических мероприятий должна основываться на научных данных о причинах и рисках развития заболевания.

Повышение осведомленности педиатра о механизмах развития первичного и вторичного остеопороза у детей, целенаправленный скрининг и своевременное направление маленьких пациентов к узким специалистам для соответствующего лечения могут способствовать раннему выявлению остеопороза, своевременному лечению бессимптомных переломов и предотвращению дальнейшего разрушения костей.

Ключевые слова: первичный остеопороз, вторичный остеопороз, дети, минеральная плотность костной ткани, факторы риска

Список сокращений

ПП – перелом позвонка

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

НО – несовершенный остеогенез

ДЦП – детский церебральным параличом

ИПП – ингибитор протонной помпы

STOPP – Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

БК – болезнь Крона

Введение

В практической работе педиатр может столкнуться со случаями переломов у детей [0]. При этом переломы могут быть не только следствием непосредственного травматического воздействия, но и могут быть связаны со снижением прочностных характеристик кости, что является одним из проявлений остеопороза. В связи с этим очень важно своевременно определить истинную причину таких повреждений, проявлять настороженность в выявлении скрытых переломов позвонков, особенно у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к формированию остеопороза. Своевременная диагностика первичного и вторичного остеопороза позволит как можно раньше начать медикаментозную коррекцию и предупредить возможные будущие переломы. Педиатру необходимо понимать какие механизмы лежат

в основе ремоделирования костной ткани ребенка и какие факторы могут нарушить этот динамический процесс. Данный обзор литературы является попыткой очертить круг факторов риска и наиболее значимых причин, провоцирующих формирование первичного и вторичного остеопороза у детей.

Основная часть

1. Определение детского остеопороза

В 2013 году целевая группа, созданная Международным обществом клинической денситометрии, разработала положения по педиатрии, которые определяют детский остеопороз [0, 0]. Согласно этим положениям, остеопороз у детей определяется наличием клинически значимого перелома (т.е. перелома позвонка (ПП)) или значительного перелома в анамнезе и низкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Стоит подчеркнуть, что очень важно вовремя выявлять ПП, которые в некоторых случаях может протекать бессимптомно. Для этого существуют официальные положения, используемые педиатрами для выявления остеопороза.

Компрессионные ПП при отсутствии местного заболевания или высокоэнергетической травмы, независимо от содержания минеральных веществ в костной ткани.

Наличие клинически значимого перелома и отклонение от нормы содержания минеральных веществ в костной ткани. Клинически значимыми переломами являются:

2.1. два или более перелома длинных костей к 10 годам;

2.2. три или более перелома длинных костей в любом возрасте до 19 лет.

В последнее время использование строгих критериев для определения остеопороза у детей оспаривается. Более современный взгляд предлагает учитывать дополнительные характеристики, включая физическое состояние и соответствующую вероятность перелома, использование лекарственных средств (глюкокортикоидов), признаки генетического нарушения, клинические особенности перелома, включая место и направление, а также содержание минеральных веществ в кости [0].

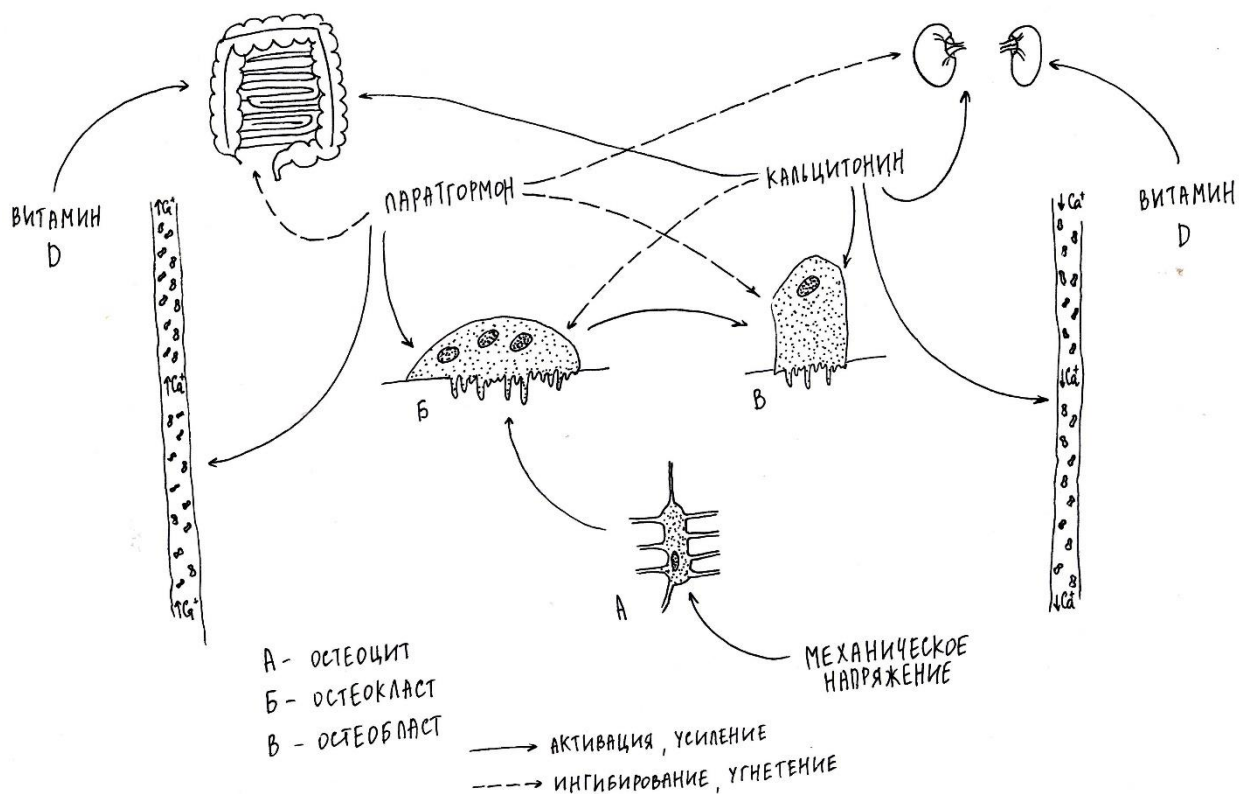
Остеопороз у детей отличается от остеопороза у взрослых по механизмам возникновения (патогенезу), диагностике, мониторингу и стратегиям лечения. Первичный остеопороз включает в себя в основном несовершенный остеогенез, но существуют и другие причины хруп-

кости костей у детей, требующие своевременного лечения. В частности, вторичный остеопороз может быть результатом гиподинамии и/или ятрогенных причин, таких как использование стероидов при хроническом воспалении, задержки или остановки полового созревания и некоторых наследственных заболеваний, например, талассемии.

2. Механизмы остеопороза

В детском возрасте костная масса и, в значительной степени, прочность определяются ростом и ремоделированием существующей кости. Три ключевые специализированные клетки позволяют создавать костную ткань и поддерживать ее прочность (рис. 1): остеобласты (костеобразующие клетки), остеокласты (клетки разрушающие кость) и остеодиты (воспринимают и передают регуляторные сигналы). Остеобласты и остеокласты тесно связаны между собой как ремоделирующие единицы, которые постоянно обновляют и восстанавливают кость. Регуляторные сигналы между всеми тремя единицами важны для обеспечения прочности кости. Нарушение этой сигнализации может привести к изменению прочности кости, что может потребовать коррекции фармакологическими средствами. В норме у детей наблюдается закономерное увеличение костной массы, при этом формирование и минерализация кости остеобластами превышает резорбцию остеокластами [0]. При остеопорозе этот баланс нарушается либо из-за первичных (генетических) причин, либо под воздействием вторичных (приобретенных) причин, что приводит к недостаточной костной массе и снижению устойчивости кости к механическим нагрузкам.

Рис. 1. Взаимоотношения главных клеточных элементов, ремоделирующих кость (рисунок Золотовой С.А.).



3. Первичный остеопороз

Говоря о первичном остеопорозе, подразумевают генетическую природу хрупкости костей. Наиболее распространенной формой первичного остеопороза у детей является несовершенный остеогенез (НО), встречающийся с частотой 1:15000 – 20000 новорождённых [0, 0]. НО представляет собой группу заболеваний, характеризующихся нарушениями в синтезе или процессинге коллагена I типа, что чаще всего связано с мутациями в генах COL1A1 и COL1A2 [0, 0]. Правда, в настоящее время хорошо известно, что хрупкость костей при НО и других первичных остеопорозах обусловлена не только изменениями коллагена I типа, но и множеством других факторов, включая высокий оборот

костной ткани, дисфункцию остеобластов, аномалии матрикса и аномальную минерализацию [0]. Диагноз НО ставится на основании клинического анамнеза и осмотра, подкрепляется положительным семейным анамнезом и другими исследованиями, такими как рентгеновская денситометрия, генетический анализ и гистологические исследования [0, 0].

НО варьируется от легкой до тяжелой степени, в зависимости от степени и частоты переломов, деформаций и задержки роста. Первоначальная классификация 1979 года четырех типов НО (I-IV) [0], основанная на тяжести заболевания, в настоящее время расширена и включает новые формы (V-XV), основанные на мутациях, которые перечислены в базе данных Online Mendelian

Inheritance of Man (OMIM; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>) [0, 0]. Кроме того, существует классификация, сопоставляющая генотипы НО с фенотипическими проявлениями [0].

4. Вторичный остеопороз

В настоящее время обращает на себя внимание увеличение числа детей страдающих вторичным остеопорозом.. Вторичный остеопороз является результатом хронических заболеваний и/или побочным эффектом их лечения [0], например, терапия кортикостероидами, противосудорожными препаратами и ингибиторами протонной помпы, которые, как было установлено, влияют на минеральную плотность костной ткани, предрасполагая к переломам [0, 0, 0, 0]. Современные терапевтические подходы способствовали увеличению продолжительности жизни пациентов с хроническими заболеваниями, поэтому в настоящее время врачи и пациенты все чаще сталкиваются с долгосрочными последствиями болезней.

Наиболее распространенными причинами являются малоподвижный образ жизни, воспалительные заболевания, в лечении которых используются стероиды, мышечная дистрофия Дюшенна и другие миопатии, лейкопения и другие онкологические заболевания, генетические заболевания (первичный гипогонадизм и талассемия).

4.1. Остеопороз, вызванный малоподвижным образом жизни

Теория механостата, предложенная Фростом [0], дает основание полагать, что развитие прочности костей в детском возрасте происходит под воздействием физических нагрузок, а снижение нагрузок приводит к потере прочности костной ткани, снижению костной массы,

что в некоторых случаях закономерно приводит к остеопорозу.

Уже давно известно, что физические упражнения повышают прочность костей. В исследовании среди молодых добровольцев было доказано, что даже кратковременные физические нагрузки увеличивали МПКТ костной ткани бедра и бедренной кости и пяточной кости всего за 12 недель главным образом за счет увеличения периостального костеобразования [0]. Среди спортсменов регулярно занимавшихся тайцзицюань наблюдались аналогичные результаты, причем максимальное улучшение показателя МПКТ наблюдалось после длительного периода занятий этим видом спорта [0]. Существуют также доказательства того, что даже упражнения с низкой ударной нагрузкой, такие как ходьба, могут уменьшить резорбцию костной ткани [0].

Прыжковые упражнения в детском и подростковом возрасте улучшают параметры здоровья костей, хотя неясны точный объем, интенсивность и продолжительность тренировок, которые необходимы для наиболее эффективного улучшения МПКТ и структуры костей без проявления побочных эффектов. Более того, этот положительный эффект физических нагрузок сохраняется в течение долгого времени после окончания тренировок. Следовательно, такие мероприятия необходимо по возможности проводить у здоровых детей, поскольку это может оказать прямое профилактическое воздействие в отношении остеопороза [0]. Аналогичные положительные результаты физических нагрузок были обнаружены не только у здоровых детей, но и у пациентов с ограниченными возможностями, у которых другие виды тренировок убедительно продемонстрировали улучшение МПКТ костей [0]. В

2014 году в Швеции было проведено интересное исследование, в котором приняли участие ученики начальных классов. Было показано, что выполняя 20 прыжков в середине урока на каждом уроке, обучающиеся будут выполнять около 120 прыжков в день и, соответственно, 2500 в месяц. При этом улучшались не только показатели костной массы и показатели, связанные с физической формой, но и повышались внимание и даже успеваемость [0].

Снижение физической активности является основной причиной переломов у малоподвижных детей, несмотря на лечение бисфосфонатами, изменяющими МПКТ. Наиболее распространенная форма остеопороза, вызванная малоподвижным образом жизни, встречается у детей с церебральным параличом (ДЦП) [0]. Обращает на себя внимание тот факт, что показатели минерализации костной ткани у неамбулаторных пациентов с ДЦП были достоверно хуже в сравнении с амбулаторными пациентами. Кроме того у неамбулаторных пациентов с ДЦП наблюдались более низкие значения МПКТ костей поясничного отдела позвоночника и большее количество переломов в анамнезе [0]

Не все дети с низким уровнем МПКТ нуждаются в медикаментозном лечении, тем более трудно обосновать профилактическое лечение бисфосфонатами. Однако такое лечение можно рекомендовать в рамках подготовки к ортопедической операции, которая как правило требует улучшения качества костной ткани. Согласно последнему консенсусному заявлению, лечение должно проводиться при наличии двух малотравматичных переломов длинных костей (не включая кисти, стопы) или ПП. Продолжительность лечения составляет не менее 12 месяцев. Бисфосфонаты следует применять

только после нормализации уровня витамина D, приема кальция, физиотерапии для максимизации подвижности и лечения половыми гормонами при задержке полового созревания или позднем пресенильном гипогонадизме [0].

4.2. Остеопороз, вызванный нарушением питания

Детское ожирение представляет собой международную проблему общественного здравоохранения, имеющую масштабы эпидемии [0]. Всемирная федерация по борьбе с ожирением показала значительный рост избыточной массы тела и ожирения у детей в нескольких регионах с низким, средним и высоким уровнем дохода за последние три десятилетия [0]. В США примерно 17% детей и подростков страдают ожирением, что представляет риск для их дальнейшего состояния здоровья в зрелом возрасте и продолжительности жизни [0, 0].

Избыток жировой ткани вызывает воспаление, окислительный стресс, апоптоз и дисфункции митохондрий [0, 0]. Поэтому ожирение может привести к возникновению диабета второго типа, ожирения печени, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, которые могут развиваться уже в раннем возрасте [0, 0, 0, 0, 0, 0]. Различные исследования показали предрасположенность к переломам скелета у детей с ожирением [0, 0, 0]. Предположительно жировая ткань влияет на метаболизм костной ткани [0]. Избыток жира может снизить пик костной массы, достигнутый в детском и подростковом возрасте, с потенциальным риском остеопороза во взрослом возрасте [0]. Хрупкость костей у людей с ожирением обусловлена увеличением риска травм при падении, несбалансированным питанием и низкой физической активностью. Несмотря на то, что взаимодействие костной и жировой

тканей окончательно не изучено, последние данные свидетельствуют о том, что влияние жировой ткани на кость может быть достаточно специфичным. Отложение висцерального жира может определять негативные последствия для костей, в то время как нормальные жировые депо, по-видимому, положительно влияют на скелет [0]. Кроме того, ожирение может по-разному воздействовать на определенные отделы скелета (например, трабекулярный и кортикальный) и участки (например, несущие вес и не несущие вес) [0].

Ожирение связано с воспалением низкой активности, которое изменяет экспрессию адипонектина, лептина, интерлейкина-6, моноцитарного хемотаксического белка 1, TRAIL, LIGHT/TNFSF14, остеопротегерин и фактор некроза опухоли. Эти молекулы могут влиять на метаболизм костной ткани, что приводит к остеопорозу [0, 0, 0, 0, 0, 0].

4.3. Остеопороз, вызванный нарушением обмена веществ

Метаболизм кальция зависит от его поступления с пищей, всасывания и выведения, уровня витамина D, гормонального действия паратгормона, и кальцитонина, подвижностью пациента, наличием сопутствующих заболеваний и приемом препаратов.

Витамин D необходим для минерализации костей, так как он помогает усваивать кальций из пищи. В кишечнике всасывается 10-30% употребляемого с пищей кальция. Витамин D напрямую усиливает синтез белка в стенке кишечника, отвечающего за транспорт и всасывание кальция (рис. 1). Дефицит витамина D возникает в основном при соблюдении строгой вегетарианской диеты, так как источником витамина D в основном являются белки животного происхождения

[0]. Низкий уровень витамина D приводит к повышению вероятности развития гестационного диабета беременных, низкого веса ребенка при рождении, а у матерей может наблюдаться нарушение костной ткани, остеопороз, гипокальциемия и гипертензия [0].

У детей и подростков, которые обычно имеют быстрый темп оборота костной ткани, для удовлетворения потребностей скелетного роста требуется высокое потребление молока, причем такая диета подавляет секрецию паратиреоидного гормона [0, 0] и снижает уровень маркеров костной резорбции, одновременно усиливая рост костей, в то время как высокое потребление мяса не оказывает такого влияния [0].

Гормональное влияние обусловлено паратгормоном, вырабатываемом паращитовидными железами, который регулирует уровень кальция, воздействуя на процесс резорбции костной ткани. За счёт обратной связи этот гормон контролируется уровнем кальция в сыворотке. Другой гормон – кальцитонин – сохраняет целостность костной ткани, контролируя уровень кальция и фосфата, подавляет резорбцию кости за счёт ингибирования остеокластов (рис. 1) [0].

4.4. Побочные эффекты стероидов

Консорциум Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) – исследование из Канады, в котором отслеживались дети с хроническими заболеваниями, получавших лечение глюкокортикоидами, продемонстрировало влияние стероидов на скелет при лимфобластном лейкозе и ревматических заболеваниях [0, 0].

Частота ПП у детей, получавших лечение по поводу острого лимфолейкоза, за 6 лет наблюдений составила 32,5%, из которых 39% были бессимптомными,

причем у детей старшего возраста и детей с более тяжелым коллапсом позвонков при постановке диагноза чаще наблюдалась стойкая деформация позвоночника [0].

У детей с ревматическими заболеваниями в течение 3 лет после начала приема глюкокортикоидов аналогично развились переломы позвонков. Почти половина переломов были бессимптомными и, таким образом, не были бы диагностированы в отсутствие рентгенографического мониторинга. Кроме того, клинические предикторы переломов позвонков были очевидны уже на ранних этапах терапии глюкокортикоидами [0].

4.5. Влияние ингибиторов протонной помпы

Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) повышает риск переломов у детей [0]. ИПП снижают выработку соляной кислоты, что может снизить всасывание кальция в кишке, способствуя гипокальциемии, которая является сигналом для активации функций паращитовидных желез. Секретируемый паратгормон высвобождает кальций из кости способствуя прогрессированию остеопороза [0]. Недавнее общенациональное регистровое когортное исследование в Швеции продемонстрировало, что применение ИПП связано с повышением риска любого перелома у детей через 1 месяц, а через 1 год применения ИПП риск был еще выше. [0] Наиболее распространенными местами переломов были переломы нижних конечностей, ребер и позвоночника [0].

4.6. Воспалительные заболевания кишечника

Детские воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), особенно болезнь Крона (БК), обычно ассоциируются с

плохим скелетным здоровьем из-за прямого воздействия хронического воспаления, длительного применения глюкокортикоидов, плохого питания, задержки полового созревания и низкой мышечной массы. [0, 0] При постановке диагноза дети с ВЗК имели более низкий показатель минеральной плотности костной ткани по сравнению с контролем [0], а дети с БК также имели сниженную объемную минеральную плотность трабекул и тонкую кору диафиза [0]. Несмотря на это, частота возникновения ПП была низкой, но не отсутствовала, особенно когда пациенты получали лечение кортикостероидами [0, 0, 0], поэтому лечение всех педиатрических пациентов с ВЗК должно включать оценку минеральной плотности костной ткани. Что касается фрактур длинных костей, нет доказательств повышенного риска у детей с ВЗК [0, 0].

4.7. Половое созревание

Начало полового созревания связано со значительным увеличением костной массы. На последних стадиях полового созревания у обоих полов, но особенно у мальчиков, наблюдается максимальное увеличение минеральной плотности кости в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и в шейке бедра [0]. Половые стероиды могут действовать на скелет через прямую стимуляцию их рецепторов в костях и косвенную активацию секреции инсулиноподобного фактора роста 1 эстрогенами, что приводит к запуску продольного роста костей. Помимо костно-анаболического действия, андрогены и эстрогены оказывают антирезорбтивное действие. Антирезорбтивное действие эстрогенов, по-видимому, опосредовано снижением уровня цитокинов, которые участвуют в усилении функций остеокластов [0]. Частота переломов дистального конца лучевой или локтевой кости выше у детей в возрасте

от 10 до 14 лет, чем у детей препубертатного возраста (7–9 лет), что доказывает влияние периода быстрого роста во время полового созревания на кости [0]. Асинхронность между минерализацией кости и ростом, вероятно, играет ключевую роль, поскольку объем скелета увеличивается быстрее, чем процесс минерализации костей. Воздействие эстрогенов и тестостерона оказывает защитное действие на минеральную плотность костной ткани, поэтому в зрелом возрасте частота атравматических переломов заметно снижается. Задержка полового созревания при хронических заболеваниях, таких как мышечная дистрофия Дюшенна, ВЗК, талассемия, недостаточность яичников, синдром Клайнфельтера, нервная анорексия может привести к снижению минеральной плотности костной ткани и последующему увеличению частоты переломов [0].

4.8. Большая талассемия

Механизмы формирования остеопороза при талассемии включают гиперплазию костного мозга вследствие усиленного эритропоэза, эндокринную дисфункцию, вызванную чрезмерным содержанием железа, задержку полового созревания и гипопаратиреоз, что приводит к усилению функции остеокластов и недостаточной функции остеобластов [0]. Частота остеопороза, даже у хорошо леченных пациентов с талассемией, варьирует от 13,6% до 50% [0]. Кроме того, ремоделирование костей нарушает повышенная продукция активных форм кислорода вследствие перегрузки железом. На клеточном уровне окислительный стресс угнетает функцию остеобластов и стимулирует остеокласты через различные сигнальные пути [0].

Заключение

Остеопороз у детей значительно отличается от этой патологии у взрослых механизмами возникновения, методами диагностики и мониторинга, а также тактикой лечения. Целью нашего обзора являлось обозначить круг наиболее важных причин и факторов риска первичного и вторичного остеопороза у детей. Первичный остеопороз состоит в основном из несовершенного остегенеза, но существуют и другие формы, которые также вызывают снижение плотности костной ткани и могут потребовать лечения. Вторичный остеопороз может быть следствием неподвижности и мышечной недостаточности, наиболее частым ятрогенным фактором которого являются высокие дозы стероидов или ингибиторов протонной помпы. Хроническое воспаление, например, при воспалительных заболеваниях кишечника, задержка или остановка полового созревания и талассемия также могут способствовать снижению МПКТ.

Ведение детей с остеопорозом требует участия мультидисциплинарной команды медицинских специалистов, обладающих опытом в области детских костных заболеваний. Оно направлено на профилактику и лечение поражения длинных костей и ПП и улучшение качества жизни пациентов. Хорошие результаты в профилактике и лечении остеопороза дают достаточно простые приемы - пешие прогулки, ежедневные физические упражнения, полноценное питание с достаточным содержанием в пище кальция (молочные продукты). Врач педиатр в своей практической работе должен учитывать риск возникновения остеопороза в рамках течения основного заболевания и как побочный эффект длительного применения некоторых лекарственных средств, которые могут способствовать снижению МПКТ и увеличению риска возникновения остеопороза у

детей. Организация профилактических мероприятий, направленных на снижение риска детского остеопороза и его осложнений должна основываться на

научных знаниях механизмов, обеспечивающих перестройку костной ткани в детском возрасте и факторах ее определяющих.

ЛИТЕРАТУРА

- Belova NA, Kostik MM, Buklaev DS, et al. Federal clinical guidelines (protocol) on medical care for patients with osteogenesis imperfecta. - Moscow; 2015. Available at: <http://мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-протокол-по-оказанию-медицинской-помощи-пациентам-с-несовершенным-остеогенезом.pdf> (accessed 30/10/2021) (Белова Н.А., Костик М.М., Буклаев Д.С., и др. Федеральные клинические рекомендации (протокол) по оказанию медицинской помощи пациентам с несовершенным остеогенезом. М., 2015. Доступно по <http://мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-протокол-по-оказанию-медицинской-помощи-пациентам-с-несовершенным-остеогенезом.pdf> (accessed 30/10/2021)).
- Galashevskaja A.A., Pochkajlo A.S. Current approaches to the treatment of osteoporosis in children. *Pediatrics. Eastern Europe* 2021; 9(1): 94-106 (Галашевская А.А., Почкайло А.С. Современные подходы к лечению и профилактике остеопороза у детей с детским церебральным параличом. Педиатрия. Восточная Европа 2021; 9(1): 94-106).
- Galashevskaja A.A., Pochkajlo A.S., Vodjanova O.V., Rudenko Je.V. Densitometric parameters of bone mineral density in children with infantile cerebral palsy. In the collection: Contemporary issues of radiation and environmental medicine, radiation diagnostics and therapy: collection of materials of the Republican Scientific-Practical Conference with international participation. Responsible editor A. S. Aleksandrovich. Grodno: 2020. pp. 60-63 (Галашевская А.А., Почкайло А.С., Водянова О.В., Руденко Э.В. Денситометрические показатели минеральной плотности кости у детей с детским церебральным параличом. В сборнике: Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием. отв. ред. А. С. Александрович. Гродно: 2020. с. 60-63).
- Is'kova I.A. Osteoporosis in chronic inflammatory bowel disease and celiac disease. *Crimean Therapeutic Journal* 2012; 2(19): 34-37 (Иськова И.А. Остеопороз при хронических воспалительных заболеваниях кишечника и целиакии. Крымский терапевтический журнал 2012; 2(19): 34-37).
- Mel'nichenko G.A., Mamedova E.O. Iatrogenic skeletal lesions. *Obesity and metabolism* 2016; 13(2): 41-47 (Мельниченко Г.А., Мамедова Е.О. Ятрогенные поражения скелета. Ожирение и метаболизм 2016; 13(2): 41-47).
- Skrjabin N.A. Analysis of the mutation spectrum in COL1A1 and COL1A2 genes using mass parallel sequencing in patients with osteogenesis imperfecta in Tomsk Region. *Skrjabin N.A., Vasil'eva O.Ju., Sivcev A.A., Zhalsanova I.Zh., Postrigan' A.E., Minajcheva L.I., Agafonova A.A., Petrova V.V., Nazarenko L.P., Seitova G.N., Beljaeva E.O., Filimonova M.N., Stepanov V.A. Medical Genetics* 2020; 19(1): 38-45 (Скрябин Н.А. Анализ спектра мутаций в генах COL1A1 и COL1A2 с использованием массового параллельного секвенирования у больных несовершенным остеогенезом в Томской области. Скрябин Н.А., Васильева О.Ю., Сивцев А.А., Жалсанова И.Ж., Постригань А.Е., Минайчева Л.И., Агафонова А.А., Петрова В.В., Назаренко Л.П., Сеитова Г.Н., Беляева Е.О., Филимонова М.Н., Степанов В.А. Медицинская генетика 2020; 19(1): 38-45).
- Skrjabin N.A. Identification of mutations in all exons of COL1A1 and COL1A2 genes in osteogenesis imperfecta by next-generation sequencing. *Skrjabin N.A., Vasil'eva O.Ju., Sivcev A.A., Postrigan' A.E., Zarubin A.A., Vasil'ev S.A., Nazarenko L.P.* In the collection: Methodical recommendations for medical technologies in diagnostics of human chromosomal and hereditary orphan diseases. Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences. Novosibirsk, 2020. pp. 93-106 (Скрябин Н.А. Идентификация мутаций во всех экзонах генов COL1A1 и COL1A2 при несовершенном остеогенезе с помощью секвенирования нового поколения. Скрябин Н.А., Васильева О.Ю., Сивцев А.А., Постригань А.Е., Зарубин А.А., Васильев

- С.А., Назаренко Л.П. В сборнике: Методические рекомендации по медицинским технологиям диагностики хромосомных и наследственных орфаных заболеваний человека. Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Новосибирск, 2020. с. 93-106).
- Strukov V., Elistratov D.G., Balykova L. et al. Bone fractures in children and adolescents are an integral indicator of osteoporosis. *Physician* 2015; 1: 17-20 (Струков В., Елистратов Д.Г., Балькова Л. и соавт. Переломы костей у детей и подростков - интегральный показатель остеопороза. *Врач* 2015; 1: 17-20).
- Andersen BN, Johansen PB and Abrahamsen B. Proton pump inhibitors and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 420-425.
- Arundel P and Bishop N. Primary osteoporosis. *Endocr Dev* 2015; 28: 162-175.
- Bishop N, Arundel P, Clark E, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014; 17: 275-280.
- Budek AZ, Hoppe C, Michaelsen KF, et al. High intake of milk, but not meat, decreases bone turnover in prepubertal boys after 7 days. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 957-962.
- Chow, T.H., et al., The effect of Chinese martial arts Tai Chi Chuan on prevention of osteoporosis: A systematic review. *J Orthop Translat*, 2018; 12: 74-84.
- Ciccione MM, Faienza MF, Altomare M, Nacci C, Montagnani M, Valente F, et al. Endothelial and metabolic function interactions in overweight/obese children. *J Atheroscler Thromb*. 2016; 23: 950-959. doi: 10.5551.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsefedy H, et al. Osteoporosis in thalassemia major: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 11: 167-180.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsefedy H, et al. Bone disease in beta thalassemia patients: past, present and future perspectives. *Metabolism* 2018; 80: 66-79.
- Du X, Zhu K, Trube A, et al. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10-12 years in Beijing. *Br J Nutr* 2004; 92: 159-168.
- Dussault PM and Lazzari AA. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24: 395-401.
- Eleftheriou, K.I., et al., The Lichfield bone study: the skeletal response to exercise in healthy young men. 2012; 112(4): 615-626.
- Elsori DH, Hammoud MS. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 195-199. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.023.
- Faienza MF, Acquafredda A, Tesse R, Luce V, Ventura A, Maggioletti N, et al. Oxidative stress in obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012; 78: 158-164. doi: 10.1159/000 342642.
- Faienza MF, Acquafredda A, Tesse R, Luce V, Ventura A, Maggioletti N, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in diabetic and obese children. *Int J Med Sci*. 2013; 10: 338-343. doi: 10.7150/ijms.5181.
- Faienza MF, Santoro N, Lauciello R, Calabrò R, Giordani L, Di Salvo G, et al. IGF2 gene variants and risk of hypertension in obese children and adolescents. *Pediatr. Res*. 2010; 67: 340-344. doi: 10.1203/PDR.ob013e3181d22757.
- Faienza MF, Wang DQ, Frühbeck G, Garruti G, Portincasa P. The dangerous link between childhood and adulthood predictors of obesity and metabolic syndrome. *Intern Emerg Med*. 2016; 11: 175-182. doi: 10.1007/s11739-015-1382-6.
- Farr JN, Dimitri P. The impact of fat and obesity on bone microarchitecture and strength in children. *Calcif Tissue Int*. 2017; 100: 500-513. doi: 10.1007/s00223-016-0218-3.
- Fleishman N, Richardson T and Attard T. The clinical characteristics of fractures in pediatric patients exposed to proton pump inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 815-819.
- Forlino A and Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2016; 387: 1657-1671.
- Fornari ED, Suszter M, Roocroft J, Bastrom T, Edmonds EW, Schlechter J. Childhood obesity as a risk factor for lateral condyle fractures over supracondylar humerus fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471:1193-8. doi: 10.1007/s11999-012-2566-2.
- Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec* 1987; 219: 1-9.
- Gilsanz V, Chalfant J, Kalkwarf H, et al. Age at onset of puberty predicts bone mass in young adulthood. *J Pediatr* 2011; 158: 100-105.

- Giordano P, Del Vecchio GC, Cecinati V, Delvecchio M, Altomare M, De Palma F, et al. Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2011; 170: 845–850. doi: 10.1007/s00431-010-1356-7.
- Gómez-Bruton, A., Matute-Llorente, Á., González-Agüero, A., Casajús, J. A., & Vicente-Rodríguez, G. Plyometric exercise and bone health in children and adolescents: a systematic review. *World Journal of Pediatrics* 2017; 13(2): 112–121. doi:10.1007/s12519-016-0076-0.
- Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, et al. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002; 85: 825–836.
- Gordon CM, Leonard MB and Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom* 2014; 17: 219–224.
- Grover M and Bachrach LK. Osteoporosis in children with chronic illnesses: diagnosis, monitoring, and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 271–282.
- Hogler W and Ward L. Osteoporosis in children with chronic disease. *Endocr Dev* 2015; 28: 176–195.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91. doi: 10.1126/science.7678183.
- Kall LB, Nilsson M, Linden T. The impact of a physical activity intervention program on academic achievement in a Swedish elementary school setting. *JSchHealth* 2014; 84: 473–480.
- Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, et al. Risk of diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1125–1130.
- Kawai M, de Paula FJ, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med.* 2012; 272: 317–29. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02564.x.
- Kessler J, Koebnick C, Smith N, Adams A. Childhood obesity is associated with increased risk of most lower extremity fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 1199–1207. doi: 10.1007/s11999-012-2621-z.
- LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1667–1675.
- Li S, Jiang H, Du N. Association between osteoprotegerin gene T950C polymorphism and osteoporosis risk in the Chinese population: Evidence via meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(12). doi: 10.1371/journal.pone.0189825.
- Maratova K, Hradsky O, Matyskova J, et al. Musculoskeletal system in children and adolescents with inflammatory bowel disease: normal muscle force, decreased trabecular bone mineral density and low prevalence of vertebral fractures. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1355–1363.
- Marzano F, Faienza MF, Caratozzolo MF, Brunetti G, Chiara M, Horner DS, et al. Pilot study on circulating miRNA signature in children with obesity born small for gestational age and appropriate for gestational age. *Pediatr Obes.* 2018; 13: 803–811. doi: 10.1111/ijpo.12439.
- Matute-Llorente A, González-Agüero A, Gómez-Cabello A, Vicente-Rodríguez G, Casajús Mallén JA. Effect of whole-body vibration therapy on health-related physical fitness in children and adolescents with disabilities: a systematic review. *J Adolesc Health* 2014; 54: 385–396.
- Nacci C, Leo V, De Benedictis L, Carratù MR, Bartolomeo N, Altomare M, et al. Elevated endothelin-1 (ET-1) levels may contribute to hypoadiponectinemia in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 683–693. doi: 10.1210/jc.2012-4119.
- Nellans KW, Kowalski E and Chung KC. The epidemiology of distal radius fractures. *Hand Clin* 2012; 28: 113–125.
- O'Sullivan S and Grey A. Adverse skeletal effects of drugs—beyond glucocorticoids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 12–22.
- Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, Fryar CD, Kruszon-Moran D, Kit BK, et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988–1994 Through 2013–2014. *J Am Med Assoc.* 2016; 315: 2292–2299. doi: 10.1001/jama.2016.6361.
- Piriyakhuntorn P, Tantiworawit A, Phimphilai M, Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Impact of iron overload on bone remodeling in thalassemia. *Arch Osteoporos.* 2020; 15(1): 143.

doi: 10.1007/s11657-020-00819-z. PMID: 32929613.

Ronne MS, Heidemann M, Schou A, et al. Tracking of bone mass from childhood to puberty: a 7-year follow-up. The CHAMPS study DK. *OsteoporosInt* 2018; 29: 1843–1852.

Roy B, Curtis ME, Fears LS, Nahashon SN, Fentress HM. Molecular mechanisms of obesity-induced osteoporosis and muscle atrophy. *Front Physiol.* 2016; 7: 439. doi: 10.3389/fphys.2016.00439.

Saber LM, Mahran HN, Baghdadi HH, Al Hawsawi ZM. Interrelationship between bone turnover markers, calciotropic hormones and leptin in obese Saudi children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(22):4332-4343.

Sabhaney V, Boutis K, Yang G, Barra L, Tripathi R, Tran TT, et al. Bone fractures in children: is there an association with obesity? *J Pediatr.* 2014; 165: 313–318. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.006.

Sandler RB, Slemenda CW, LaPorte RE, et al. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 270–274.

Senderovich, H. and A. Kosmopoulos, An Insight into the Effect of Exercises on the Prevention of Osteoporosis and Associated Fractures in High-risk Individuals. *Rambam Maimonides Med J* 2018; 9(1). - URL: <https://www.rmmj.org.il/userimages/782/0/PublishFiles/782Article.pdf> (accessed 30/10/2021).

Sillence D, Rimoin D. Classification of osteogenesis imperfecta. *The Lancet.* 1978; 311(8072): 1041-1042. – URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)90763-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)90763-8) (accessed 30/10/2021).

Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2018; 54: 223–233.

Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem.* 2017; 82: 1-46. doi: 10.1016/bs.acc.2017.06.005.

Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab.* 2017; 102: 709–757. doi: 10.1210/jc.2016-2573.

Swärd P, Rosengren BE, Jehpsson L, Karlsson MK. Association between circulating furin levels, obesity and pro-inflammatory markers in children. *ActaPaediatr.* 2021; 110(6): 1863-1868. doi: 10.1111/apa.15774.

Thomas IH and DiMeglio LA. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. *CurrOsteoporos Rep* 2016; 14: 1–9.

Trejo P and Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents—new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporosis Int* 2016; 27: 3427–3437.

Venken K, Callewaert F, Boonen S, et al. Sex hormones, their receptors and bone health. *OsteoporosInt* 2008; 19: 1517–1525.

Ward LM, Ma J, Lang B, et al. Bone morbidity and recovery in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a six-year prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 1435–1443.

Ward LM, Ma J, Rauch F, et al. Musculoskeletal health in newly diagnosed children with Crohn's disease. *OsteoporosInt* 2017; 28: 3169–3177.

Ward LM, Weber DR, Munns CF, et al. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *J ClinEndocrinolMetab* 2020; 105: 2088–2097.

Wong SC, Catto-Smith AG and Zacharin M. Pathological fractures in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 141–151.

Yu W, Zhong L, Yao L, Wei Y, Gui T, Li Z, Kim H, Holdreith N, Jiang X, Tong W, Dyment N, Liu XS, Yang S, Choi Y, Ahn J, Qin L. Bone marrow adipogenic lineage precursors promote osteoclastogenesis in bone remodeling and pathologic bone loss. *J Clin Invest.* 2021;131(2). doi: 10.1172/JCI140214.

ПОВРЕЖДЕНИЕ И ЗАЩИТА ДОНОРСКОГО СЕРДЦА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ РЕШЕНИЯ

Храмых Т.П.¹, Ипатова А.С.¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Храмых Татьяна Петровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20. khramykh@yandex.ru

Резюме

Трансплантация сердца является золотым стандартом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности, однако одной из основных проблем современной клинической трансплантологии является дефицит донорских органов. При этом только незначительная часть сердец остается пригодной для пересадки. Данные обстоятельства вынуждают использовать «скомпрометированные» органы от доноров с расширенными критериями и требуют совершенствования методов сохранения органов путем создания новых консервирующих растворов, улучшения состава уже имеющихся, внедрения в клиническую практику аппаратной перфузии и современных достижений биомедицинской инженерии. Цель обзора – осветить современное состояние и перспективы решения проблемы повреждения и защиты донорского сердца с целью оптимизации трансплантации этого органа.

Существующие на сегодняшний день технологии консервации донорских органов достигли высокого уровня и позволяют относительно безопасно выключать сердце из кровообращения на срок до 2–3 ч и консервировать его на срок до 4–6 ч. Это становится возможным, отчасти, благодаря используемым в трансплантологии консервирующим растворам, обеспечивающим сохранение донорских органов в оптимальных условиях.

Описаны клинические случаи длительной (более 6 часов) холодовой ишемии с последующей успешной трансплантацией донорского сердца, однако вопрос о “безопасной” длительности холодовой ишемии по-прежнему остается открытым.

Все чаще появляются публикации, посвященные кардиопротективным свойствам монооксида углерода (CO), ингибиторов некроптоза, сероводорода (H₂S), перокси-редоксина-6 (Prx6), а также стволовых клеток и противовоспалительных агентов.

Несмотря на то, что широко применяемая в трансплантологии холодовая консервация остается одним из самых простых и доступных методов сохранения донорских органов, огромное значение имеет соблюдение температурного режима от 4 до 8°C, что в действительности не всегда оказывается возможным. Система SherpaPak™, разработанная компанией Paragonix Technologies (Массачусетс, США), смогла нивелировать недостатки стандартной техники транспортировки донорских органов.

Результаты исследований патофизиологического аспекта ишемического и реперфузионного повреждения привели к изменению концепции консервации органов и переходу от статического холодового хранения к нормотермической аппаратной перфузии донорского сердца обогащенной кислородом аутокровью, сделав возможным не только сохранение, но и повышение качества трансплантата путем его «лечения» и «реабилитации».

Ключевые слова: сохранение донорского сердца, холодовая ишемия, консервирующие растворы, аппаратная перфузия, стволовые клетки

Введение

Несмотря на современные технологические достижения и создание новых поколений вспомогательных устройств для желудочков сердца, обеспечивающих поддержание его насосной функции, трансплантация сердца остается золотым стандартом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности [41]. Однако одной из основных проблем современной клинической трансплантологии остается дефицит донорских органов [16]. Так, например, в США каждые 10 минут в лист ожидания добавляется один пациент, а за 2019 год всего было зарегистрировано около 112 тыс. пациентов, ожидающих пересадку того или иного органа. При этом более 7000 пациентов умерли, так и не дождавшись «своего» органа [10]. В Великобритании из 750 000 пациентов, нуждающихся в трансплантации сердца, только 0,02% получают ее. В Канаде годовая смертность пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, за последние 10 лет составила 16% [11].

На сегодняшний день доказано, что главными факторами, определяющими

успех трансплантации, помимо возраста донора, являются длительность временного периода от момента изъятия донорского органа до его пересадки и степень повреждения трансплантата в период ишемии и после реперфузии [14, 16, 41]. По статистике 7 из 10 сердец оказываются непригодными для пересадки из-за их неадекватного хранения и длительной ишемии. В то же время, уменьшение ишемии на 1 час снижает риск смерти в первый год после трансплантации на 25% и увеличивает выживаемость на 2,2 года [11, 14].

Данные обстоятельства привели к тому, что в настоящее время подходы к достижению успешной трансплантации немного изменились. Если раньше фокус был направлен на оптимизацию иммуносупрессивной терапии для подавления реакции отторжения трансплантата, возникающей в организме реципиента, и на увеличение продолжительности его жизни, то сейчас акцент сделан на максимально возможном сохранении органа на донорском этапе путем создания новых консервирующих растворов, усовершенствования состава уже имеющихся, а

также путем активного внедрения в клиническую практику аппаратной (машинной) перфузии донорских органов и современных достижений биомедицинской инженерии [15].

Таким образом, рост числа пациентов, нуждающихся в трансплантации, на фоне имеющегося дефицита донорских органов, требует создания наиболее совершенных технологий их консервации.

Основная часть

Нарушение нормального кровотока и несоответствие потребности и доставки кислорода к тканям сердца, возникающие при изъятии органа, на фоне ишемии запускают каскад патологических реакций, приводящих к образованию активных форм кислорода (АФК) и нарушению целостности метаболически активных тканей. Восстановление тока крови (реперфузия), насыщенной кислородом, к ишемизированным тканям приводит к еще большему росту уровня АФК, развитию окислительного стресса и усугублению поражения тканей миокарда [16].

Существующие на сегодняшний день технологии консервации донорских органов достигли высокого уровня и позволяют относительно безопасно выключать сердце из кровообращения на срок до 2–3 ч и консервировать его на срок до 4–6 ч [16]. Это становится возможным, отчасти, благодаря используемым в трансплантологии консервирующим растворам, обеспечивающим сохранение донорских органов в оптимальных условиях. При этом каждый их известных в настоящее время растворов обладает своим уникальным составом, а также определенными преимуществами и недостатками.

Консервирующие растворы

В клинической практике для консервации донорских органов широко применяется раствор «Кустодиол», разработанный Х. Бретшнайдером еще в 70-х гг. прошлого века. Состав раствора приближен к составу внутриклеточной среды по содержанию ионов кальция и натрия (Na^+ 15 ммоль/л; Ca^{2+} 0,015 ммоль/л), что является несомненным его достоинством [12,15]. Однако проведенные сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова и Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова исследования кардиопротективной эффективности Кустодиола на модели гетеротопической трансплантации сердца крысы в условиях 2-часовой холодной ишемии миокарда показали довольно слабые защитные свойства раствора – размер необратимого повреждения миокарда составил более 75 %. [16].

Еще один известный раствор «Euro-Collins» также является внутриклеточным, но отличается высокой концентрацией глюкозы, ионов калия и наличием в составе сочетания фосфатной и бикарбонатной буферных систем. Хотя глюкоза и является единственным энергетическим субстратом для клетки, ее высокие концентрации в консервирующих растворах способствуют активации анаэробного гликолиза в кардиомиоцитах и накоплению лактата, оказывая повреждающее действие [15].

Внутриклеточный раствор Висконсинского университета, содержащий гидроксипроксиэтилкрахмал – компонент, снижающий выраженность внутриклеточного отека, также широко применяется в зарубежной практике, однако имеет один весомый недостаток - высокий уровень калия (125 ммоль/л), частая причина развития «калиевых некрозов» [15].

Раствор «Celsior», содержащий 100 ммоль/л ионов Na⁺ (является внеклеточным) и содержит лактобионат, глутатион и глутамат, защищающие кардиомиоциты от гипоксии, возникающей при ишемии миокарда [15].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных сравнению эффективности используемых в настоящее время консервирующих растворов, определить значимое превосходство одних растворов над другими не представляется возможным. Ряд экспериментальных исследований показывают преимущество внеклеточных растворов над внутриклеточными. В то же время есть исследования, указывающие на преимущество внутриклеточных растворов над внеклеточными. При использовании в качестве консервирующего раствора «Кустодиол», как правило, отмечается меньшая выраженность дегенеративного и воспалительного процессов в миокарде, по сравнению с Celsior [15].

В клинической практике сравнить эффективность консервирующих растворов оказывается еще более сложным, так как помимо кардиопротективных свойств растворов на результат трансплантации оказывает влияние большое количество других, внешних и внутренних факторов.

Традиционное холодное хранение с использованием консервирующих растворов является основным методом консервации донорских органов [23]. Несмотря на то, что многие исследования показали, что холодная ишемия миокарда более 4 часов значительно увеличивает риск летальности у реципиентов, описаны клинические случаи гораздо более длительной холодной ишемии с последующей успешной трансплантацией донорского сердца [1, 14]. Так,

например, в "НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» было проведено сравнение результатов трансплантации сердца с холодной ишемией трансплантата менее 5 часов и трансплантации сердца с длительной холодной ишемией (более 5 часов). В ходе исследования было обнаружено, что сократительная активность длительно ишемизированного сердца в послеоперационном периоде значительно не пострадала [13, 14]. Более того, исследования, проведенные О.В. Каменской, И.Ю. Логиновой и др. в том же исследовательском центре, показали, что длительность холодной ишемии трансплантата (210 (175–340) мин) не оказала отрицательного влияния на результаты ортотопической трансплантации в отдаленном периоде наблюдения - изучаемая группа реципиентов характеризовалась высокой выживаемостью и высокой толерантностью к физическим нагрузкам [13]. Данные результаты подтверждаются и исследованиями Gaffey AC, et al., в ходе которых, после проведенных более 25000 ортотопических трансплантаций, был сделан вывод об отсутствии влияния времени холодной ишемии трансплантата на 1- и 5-летнюю выживаемость [13].

Интересным является и тот факт, что госпитальная летальность после проведенных трансплантаций определяется в большей степени тяжестью предтрансплантационного состояния реципиента, а не длительностью холодной ишемии трансплантата [13]. В частности, имеются данные о влиянии возраста донора на результат трансплантации. При пожилом возрасте донора не рекомендуется длительная консервация сердца более 4 часов (более 5,5 часа по данным других авторов) [1, 36], так как из-за возрастных изменений сердце может быть особенно восприимчивым к гипоксическому и реперфузионному повреждению

и имеет меньшую способность к регенерации [1,13].

Таким образом, использование донорских сердец с длительной холодовой ишемией может позволить значительно увеличить количество трансплантаций и снизить уровень летальности среди реципиентов, включенных в лист ожидания. Однако различные способы консервации, неоднородная структура реципиентов, а также сравнительно небольшое количество клинических испытаний оставляют, по-прежнему, открытым вопрос о “безопасной” длительности холодовой ишемии [13].

В отечественной и зарубежной литературе все чаще появляются публикации, посвященные органопротективным свойствам монооксида углерода (СО), который способен уменьшать негативные последствия повреждения миокарда после длительной холодовой ишемии, а также улучшать физиологические показатели сердечного трансплантата [12, 26, 40]. Сотрудниками института биофизики клетки РАН и НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова было проведено исследование, посвященное оценке сохранности миокарда крысы и изолированного сердца барана после пролонгированной 24-часовой гипотермической консервации под давлением газовой смеси на основе монооксида углерода (СО). В состав используемой газовой смеси, помимо монооксида углерода, был включен кислород (соотношение 4:3 соответственно), как фактор с доказанной способностью снижения ишемического и реперфузионного повреждения, патологических процессов в миокарде. Кроме того, пересаживаемый орган предварительно отмывали от крови консервирующими растворами с целью исключения токсического эффекта СО - нарушения доставки кислорода к тканям, возникающего при

связывании этого газа с гемоглобином крови [12].

Уникальность данного исследования состояла, во-первых, во времени консервации сердца (24 часа), что в четыре раза превышает максимально разрешенные сроки стандартного холодового хранения в консервирующих растворах, а во-вторых, в использовании в эксперименте, помимо сердца крысы, изолированного сердца крупного лабораторного животного (барана), сопоставимому по размеру и массе с сердцем человека (220-300 г). Последнее позволило оценить перспективы использования СО в клинической практике. В ходе эксперимента было показано, что консервация газовой смесью на основе монооксида углерода под давлением 6 атм. способна обеспечить эффективное восстановление сократительной активности изолированного сердца крысы после 24-часового хранения. Продолжительность работы сердца на стенде после реперфузии не отличалась от контроля, зоны поврежденного миокарда при окрашивании трифенилтетразолием хлоридом отсутствовали. Положительные результаты были получены и на модели изолированного сердца барана: сократительная активность сердец после начала перфузии во всех экспериментах была восстановлена самостоятельно, при этом миокард сохранял нормальную структуру ткани, а возникшие в ходе ишемии и реперфузии повреждения трансплантата можно было оценить как умеренные [12].

Полученные данные подтверждают перспективность предлагаемого подхода для пролонгации хранения сердца человека и возможность рассматривать газовую консервацию в качестве нового метода хранения и транспортировки донорского органа, метода, сопоставимого

по стоимости с классической статической холодной консервацией, но при этом существенно более эффективного.

Имеются данные о возможности использования в качестве кардиопротекторов высокоактивных и низкотоксичных ингибиторов некроптоза — некросульфонида (NSA) и некростатина-1s (Nec-1s), способных подавлять гибель клеток путем воздействия на определенные молекулярные мишени [10, 22, 39].

Дмитриевым Ю. В., Минасян С. М. и др. были проведены исследования на крысах-самцах, которым за 1 час до эксперимента вводились внутривентриально в дозе 1,65 мг/кг NSA и Nec-1s с последующим изъятием сердца, его 8-часовой ишемией в условиях гипотермии при 4 °С, последующей реперфузией и выполнением гистологической оценки объема некроза миокарда [10].

В ходе исследования было выявлено, что более низкие размеры некроза миокарда и лучшие показатели внутрисердечной гемодинамики, по сравнению с контролем, наблюдались в группах некросульфонида и некростатина-1s. Кроме того, в период реперфузии в этих же группах регистрировались более высокие значения пульсового внутрижелудочкового давления и скорости коронарного потока, а также более низкое диастолическое внутрижелудочковое давление.

Таким образом, кардиопротективное действие ингибиторов некроптоза способствует лучшей выживаемости клеток сердечного трансплантата, лучшему морфофункциональному состоянию миокарда и меньшей лейкоцитарной инфильтрации, что может в дальнейшем быть использовано не только в экспериментальной, но и в клинической практике [1, 10, 52].

На сегодняшний день в качестве потенциального компонента растворов для прекондиционирования сердечного трансплантата может быть рассмотрен пероксиредоксин-6 (Prx6) – многофункциональный антиоксидантный фермент из семейства пероксиредоксинов, способный значительно снижать уровень АФК в ишемизированных тканях, а значит участвовать в борьбе с окислительным стрессом, ключевым звеном патогенеза ишемического и реперфузионного повреждения [17, 45]. Однако синтезируемого в ишемизированных тканях собственного эндогенного Prx6 для этого недостаточно, что указывает на необходимость использования экзогенного рекомбинантного Prx6 человека [16, 44].

Данные, полученные Н.В. Грудининым, В.К. Богдановым, М.Г. Шаратовым и др. при экспериментальных исследованиях с использованием методики гетеротопической трансплантации сердца крысы, свидетельствовали об эффективности антиоксидантной защиты рекомбинантного Prx6, вводимого на этапе реперфузии: в исследуемой группе животных-реципиентов наблюдалась лучшая сократимость миокарда и более низкие концентрации тропонина I, по сравнению с контрольной группой. Все это требует дальнейшего изучения возможности использования Prx6 в трансплантологии с целью улучшения сохранности донорских органов [16].

Имеются данные о кардиопротективных эффектах сероводорода (H₂S), способных значительно улучшать сохранность сердечного трансплантата в условиях глобальной ишемии [27]. Образующийся в организме эндогенный H₂S играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и уровня артериального давления. Кроме того, H₂S способен повышать выработку АТФ митохондриями в условиях гипоксии, подавлять развитие

окислительного стресса и уменьшать выраженность воспаления в клетках, в том числе и в кардиомиоцитах [21, 55]. Данные свойства H_2S являются особенно ценными для защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. Ertugrul I.A., van Suylen V., Damman K. и др. были проведены исследования, посвященные оценке кардиопротективного действия сероводорода в условиях тотальной ишемии, на модели изолированного сердца крысы. В качестве «донора» H_2S использовали гидросульфид натрия ($NaHS$), который вводили в перфузат. Анализ полученных результатов показал, что кондиционирование сердец с использованием H_2S характеризовалось более низким уровнем креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и меньшими размерами некроза миокарда по сравнению с контролем. Измерение уровня супероксиддисмутазы, маркера окислительного стресса, показало более высокий уровень данного вещества в группе с H_2S . Показатели сократительной активности миокарда левого желудочка также оказались значительно лучше в исследуемой группе [24].

Основываясь на результатах экспериментальных исследований, свидетельствующих о наличии у H_2S выраженных кардиопротективных эффектов, следует предположить о возможном использовании сероводорода для сохранения донорских сердец в клинической практике.

Несмотря на то, что широко применяемая в трансплантологии холодовая консервация остается одним из самых простых и доступных методов сохранения донорских органов, имеется ряд важных аспектов и условий, соблюдение которых определяет успех трансплантации. Так, например, огромное значение имеет соблюдение температурного режима от 4

до 8 °С, а также химический состав и характеристики консервирующего раствора. Гипотермия замедляет скорость метаболических реакций и процесс разрушения внутриклеточных ферментов, а температурный диапазон от 4 до 8 °С признан наиболее оптимальным для должного сохранения органа и его функции в посттрансплантационном периоде и предотвращения возникновения холодовых травм [41].

Однако в действительности строгое соблюдение температурного режима при транспортировке донорских органов оказывается затруднительным, что, согласно некоторым данным, зачастую приводит к охлаждению органов до 2 °С и ниже. Последнее значительно увеличивает риск холодового повреждения органа и становится причиной несостоятельности трансплантата. Кроме того, использование для транспортировки донорских органов стандартной техники «трех пакетов» часто сопровождается появлением и ростом микробной флоры в консервирующих растворах, что влечет за собой развитие инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде [51].

Система SherpaPak™, разработанная компанией Paragonix Technologies (Массачусетс, США), смогла решить данные проблемы и нивелировать недостатки стандартной техники транспортировки донорских органов, обеспечив, тем самым, оптимальные условия для их сохранения. Клинические испытания, проведенные Radakovic D, Karimli S, Penov K, Schade I и др. подтвердили эффективность и безопасность использования данной системы в повседневной практике. SherpaPak™ способна поддерживать температуру органа в диапазоне 4–8 °С, несмотря на изменения температуры окружающей среды, за счет наруж-

ного герметичного контейнера с охлаждаемыми элементами и специального регистратора данных, отслеживающего и отображающего температуру раствора, в котором хранится сердце во время транспортировки [37]. Герметичность и стерильность системы SherpaPak™ (наличие в устройстве одноразовой стерильной упаковки) обеспечивают низкий риск заражения донорских органов, что подтверждается отсутствием бактериальных культур, таких как *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecium*, в посевах крови, взятых в течение 30 дней после трансплантации у реципиентов в группе SherpaPak™. Более того, органы, транспортируемые с помощью данного устройства, имели оптимальные функциональные показатели в периоперационном периоде [41].

Таким образом, гипотермическая система для консервации и транспортировки донорских органов SherpaPak™ можно считать одним из наиболее эффективных и перспективных методов сохранения сердечных трансплантатов [38, 41].

Аппаратная перфузия донорских органов

Поиск решений проблемы дефицита донорских органов привел к тому, что еще в начале 21 века были изменены принципы селекции доноров и в качестве альтернативных источников органов стали рассматриваться «доноры с расширенными критериями», доля которых в настоящее время прогрессивно увеличивается [10, 11, 15]. Развитие современных перфузионных технологий и активное внедрение в клиническую практику аппаратной перфузии позволило использовать такие органы, обеспечивая их надежное сохранение.

Изменения концепции и принципов консервации донорских органов, а именно, постепенный переход от статического холодового хранения к аппаратной перфузии, произошли отчасти и благодаря имеющимся на сегодняшний день результатам исследований патофизиологического аспекта ишемического и реперфузионного повреждения [10]. Так, например, большое значение придается феномену "no-reflow", связанному с происходящей в условиях ишемии активацией адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудистой стенки и последующим возникновением окклюзии микроциркуляторного русла. Постоянный поток раствора через орган, осуществляемый при аппаратной перфузии, способствует разрыву связей между лейкоцитами и эндотелием, «вымыванию» медиаторов воспаления и предотвращению иммуноклеточной инфильтрации паренхимы органа, что, в конечном итоге, значительно снижает вероятность развития описанного феномена после запуска кровотока в организме реципиента [10, 20]. Возникающие в результате ишемии повреждение гликокаликса и недостаток эндотелиального релаксирующего фактора (NO) обуславливают развитие отека сосудистой стенки и выраженной вазоконстрикции, а в конечном итоге – и нарушение микроциркуляции. При аппаратной перфузии, под действием перфузионного потока, происходит формирование «энергии сдвига» в цитоскелете эндотелия, что стимулирует выработку NO. Последний, в свою очередь, тормозит агрегацию тромбоцитов и синтез факторов адгезии, защищая микроциркуляторное русло и предотвращая развитие реперфузионной травмы [10, 18, 19]. Возможность включения в состав перфузионного раствора фибринолитиков и антикоагулянтов в условиях аппаратной перфузии также является достоинством

данного метода и имеет большое значение для предотвращения тромбоза микрососудов и защиты трансплантата от ишемического и реперфузионного повреждения.

Имеется значительное количество исследований, свидетельствующих об улучшении качества трансплантата после применения аппаратной перфузии [15]. С.Н. Wigfield и соавт. описали случай восстановления поврежденных донорских легких посредством перфузионных технологий и их успешной пересадки. При этом общее время ишемии составило более 15 часов [10, 50].

Учитывая описанные возможности аппаратной перфузии, нетрудно догадаться, что устройство современных аппаратов, несмотря на ряд различий в их структуре и области применения, имеет общую схему. Помимо емкости для хранения органа аппарат содержит контур циркуляции консервирующего раствора, роликовый насос, создающий определенную частоту пульсаций, лейкоцитарный фильтр, иногда – оксигенатор, а также порт для возможности введения в контур лекарственных средств и забора перфузата для биохимического и других исследований [15].

Однако в настоящее время существует несколько методов аппаратной перфузии, отличающихся характером используемого перфузата (консервирующий раствор или кровь), наличием или отсутствием оксигенатора в составе устройства, а также температурным режимом перфузии: гипотермическая (0–12 °С), субнормотермическая (25–34 °С) и нормотермическая перфузия (35–38 °С) [10]. Наибольшее распространение получила последняя.

Изучение научных публикаций последних лет позволяет отметить тот факт, что все больше авторов, как отечественных,

так и зарубежных, выступает в пользу перехода от гипотермии к нормотермической перфузии донорского органа обогащенной кислородом аутокровью [14, 29, 30].

Преимущество нормотермической перфузии *ex vivo* перед гипотермической консервацией донорских сердец было отчетливо показано в ряде экспериментальных и клинических исследований. Trahanas J.,* Witer L., Alghanem и др. продемонстрировали успешное сохранение свиных сердец после 12-часовой нормотермической перфузии раствором на основе крови. Перфузированные сердца показали меньшее повреждение кардиомиоцитов и лучшую функцию после трансплантации (высокая сократительная способность желудочков, более низкие уровни калия и лактата, меньшая выраженность отека тканей и признаков дегенеративных изменений миокарда), по сравнению со стандартными контролями, консервированными холодом [48]. Важность данного исследования состоит еще и в том, что в ходе эксперимента было показано преимущество использования перфузата на основе крови, а также высказано предположение о важной роли нервно-гуморальной регуляции в поддержании сосудистого тонуса, улучшении толерантности тканей к тепловой ишемии и повышении жизнеспособности донорских органов. Последнее объясняет необходимость включения в состав перфузата биологически активных веществ - гормонов.

Сохранение целостности коронарного эндотелия, наряду с защитой миокарда, имеет не менее важное значение для успешной трансплантации, Zhou P, Liu X, Korkmaz-Icöz S и др. в своем исследовании провели оценку влияния на коронарный эндотелий сердца доноров гипотермической непрерывной аппаратной

перфузии с раствором гистидинтриптофан-кетоглутарата (ГТК) и нормотермической непрерывной аппаратной перфузией с теплой кровью на модели сердца свиньи *ex vivo* после смерти от кровообращения. Результаты показали, что нормотермическая перфузия с аутокровью значительно снижает эндотелиальную дисфункцию коронарной артерии донорских сердец по сравнению с перфузией в условиях гипотермии за счет подавления апоптоза и нитрооксидантного стресса [53].

Клинические исследования также подтверждают преимущество нормотермии с точки зрения результатов 1 и 2-летней выживаемости, первичной недостаточности трансплантата и частоты острого его отторжения по сравнению с холодным ишемическим хранением [35].

Первое современное устройство, обеспечивающее сохранение донорского сердца в условиях постоянной нормотермической перфузии *ex vivo* (вне организма) в клинической практике - аппаратная система сохранения органов OCS™ Heart (Organ Care System) от компании TransMedics (США). Уникальной данного устройства заключается в том, что на протяжении всего периода от момента изъятия до пересадки орган продолжает функционировать в своем прежнем режиме, благодаря возможностям аппарата. Используемый в аппарате перфузат представляет собой не что иное, как собственную кровь донора с добавлением антибиотика, инсулина, метилпреднизолона, бикарбоната натрия и поливитаминов. Такой состав раствора является оптимальным и не позволяет органу «замечать» отсутствие его хозяина [14]. Известно, что OCS™ Heart позволяет продлить время нахождения донорского органа вне тела минимум до 8 часов с возможностью транспортировать трансплантат на большие

расстояния. Сообщается об успешной пересадке сердца через 10,5 и 16 часов перфузии с использованием данного аппарата. [11] Использование OCS™ Heart для оценки функционального состояния органа перед его пересадкой является еще одним уникальным свойством данной системы и позволяет максимально уменьшить риск посттрансплантационных осложнений [28]. Однако высокая стоимость представленного устройства значительно ограничивает его применение в клинической практике [13]. Так, например, по некоторым данным стоимость одноразового перфузионного комплекта составляет около £ 30 000 без учета стоимости дополнительных расходных средств [47].

Для снижения выраженности иммунного воспаления в трансплантате и устранения необходимости пожизненной иммуносупрессии рассматривается использование противовоспалительных агентов при аппаратной перфузии донорских сердец [31, 42, 46]. Многообещающие данные получены при добавлении в контур устройства простагландина E1, обладающего вазодилатирующими, антиагрегантными, фибринолитическими свойствами; N-ацетилцистеин, способного уменьшать выработку свободных радикалов; севофлурана, обладающего эндотелиопротективными свойствами; а также монооксида, оказывающего вазодилатирующий и противовоспалительный эффект. Применение всех этих компонентов привело к снижению уровня аспаратаминотрансферазы (AsAT), интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и галактозидазы [42].

Другим способом уменьшения ишемического и реперфузионного повреждения может стать использование при перфузии агонистов противовоспалительных рецепторов, в частности, рецептора аде-

нозина – A2A, активация которого способствует снижению активности CD4+ и CD8+ Т-клеток и увеличению содержания оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках (174). Ряд экспериментальных и клинических исследований доказали эффективность данного метода. Использование агониста A2AR в опытах на сердцах средних и крупных лабораторных животных (кроликов и свиней) привело к уменьшению ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и адекватному функционированию органа после его пересадки [42].

Таким образом, возможности современных перфузионных систем, заключающиеся не только в оптимальном сохранении трансплантата, но и в повышении его качества путем «лечения» и даже реабилитации, делают термин «консервация» (технически – простое холодное хранение) не совсем корректным и указывают на необходимость его постепенной замены на словосочетание «восстановление и сохранение донорских органов» [10, 11, 42, 43].

Стволовые клетки в трансплантологии

Еще одним современным и перспективным направлением в трансплантологии является использование для сохранения донорских органов стволовых клеток [25]. Среди множества видов клеток: плюрипотентные стволовые клетки; стволовые клетки плаценты плода, пуповины, амниотической жидкости и мезенхимальные стволовые клетки, содержащиеся в жировой ткани и костном мозге, наибольшую эффективность доказали последние [34, 49]. Способность данных клеток подавлять иммунные и воспалительные реакции, а также стимулировать регенеративные процессы в тканях

обуславливает их возможное применение в рамках аппаратной перфузии [32, 33, 42].

Pengyu Zhou, Hao Liu, Ximao Liu в своем исследовании оценили влияние на функции сердечного трансплантата крыс мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (МСКМ), которые, по некоторым данным, способны секретировать широкий спектр биологически активных веществ, таких как цитокины, антиапоптотические факторы и факторы роста. При этом выделяли две различных культуры МСКМ: нормоксическую (культивировали на среде с 20%-содержанием кислорода) и гипоксическую (культивировали на среде с 1%-содержанием кислорода), которые затем добавляли в перфузионный раствор – Кустодил. В качестве контрольной группы использовались сердца, перфузированные раствором Кустодиола без добавления МСКМ. В ходе исследования были получены следующие результаты. Время до возвращения спонтанного сокращения сердец было значительно меньше в группе гипоксических МСКМ по сравнению с нормоксическими МСКМ и контролем. Сократительная способность левого желудочка также имела лучшие показатели в группе гипоксических МСКМ. Гистологическая оценка окрашенной гематоксилином и эозином ткани миокарда показала большую инфильтрацию воспалительными клетками, неупорядоченность волокон миокарда в группе контроля, по сравнению с группами нормоксических и гипоксических МСКМ. При этом гистопатология ткани миокарда в группе гипоксических МСКМ наименее выражена. Уровень апоптоза и провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α), а также тропонина-I был значительно ниже в группе гипоксических МСКМ, что свидетельствует о

минимальных ишемических повреждениях миокарда и выраженной кардиопротекции гипоксических МСКМ, по сравнению с другими группами [54].

Результаты данного исследования подтверждают перспективу использования мезенхимальных стволовых клеток в составе перфузионного раствора для сохранения донорских сердец.

Заключение

Дефицит донорских органов является глобальной проблемой, ограничивающей возможности трансплантации сердца – основного, а иногда и единственного способа лечения терминальной стадии сердечной недостаточности. Наличие данной проблемы, с одной стороны, приводит к использованию уже «скомпрометированных» органов от доноров с расширенными критериями, а с другой стороны, требует совершенствования методов и повышение качества сохранения донорских сердец с целью увеличения максимального времени пригодности трансплантата и числа органов, приемлемых для пересадки.

Несмотря на простоту и относительную доступность метода, традиционное холодное хранение органов с использованием консервирующих растворов на сегодняшний день уходит на второй план

ЛИТЕРАТУРА

1. Alsov S.A., Fomichev A.V., Doronin D.V et al. Heart transplantation with extremely extended cold ischemia time of the donor heart. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018;20(1):110-113. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-110-113. Russian (Альсов С.А., Фомичев А.В., Доронин Д.В. и др. Клинический случай трансплантации сердца с предельно длительной холодной ишемией донорского органа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(1):110-113. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-110-113.)
2. Reznik O.N., Mikhel D.V. Global organ shortage: an analysis of national self-sufficiency strategies.

и уступает место более перспективным и надежным технологиям сохранения донорских органов.

Внедрение в клиническую практику современных перфузионных технологий, а также достижений в области молекулярной биологии и биомедицинской инженерии позволило перейти на следующий этап и значительно расширить границы привычной «консервации» донорских сердец. Стало возможным не только сохранять жизнеспособность трансплантатов, но «реабилитировать» их, улучшать свойства и показатели функционирования органов, а также воздействовать на все возможные звенья патогенеза ишемического и реперфузионного повреждения, отслеживать и регулировать параметры перфузии, проводить оценку качества трансплантата и тем самым прогнозировать исход трансплантации еще на предоперационном этапе. Таким образом, несмотря на ряд экономических и финансовых аспектов, ограничивающих широкое применение передовых технологий в клинической практике, имеется реальная перспектива создания в будущем крупных региональных центров оценки и восстановления органов.

Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2020;22(1):174-183. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-174-183. Russian (Резник О.Н., Михель Д.В. Глобальный дефицит донорских органов: анализ национальных стратегий самообеспечения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(1):174-183. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-174-183.)

3. Reznik O.N., Skvortsov A.E., Moysyuk Ya.G. Preservation and perfusion rehabilitation of donor organs: achievements of the last decade. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(3):193–206. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-038. (Резник О.Н.,

Скворцов А.Е., Мойсюк Я.Г. Сохранение и перфузионная реабилитация донорских органов: достижения последнего десятилетия. Альманах клинической медицины. 2020;48(3):193–206. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-038)

4. Tenchurina E.A., Minina M.G. Modern ideas in heart donor selection criteria. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2020;22(3):174-181. doi: 10.15825/1995-1191-2020-3-174-181. Russian (Тенчурина Э.А., Минина М.Г. Современные представления о критериях селекции доноров сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(3):174-181. doi: 10.15825/1995-1191-2020-3-174-181.)

5. Fesenko E.E. (Jr.), Gagarinsky E.L., Averin A.S. et al. Evaluation of preservation of rat myocardium and isolated sheep heart following prolonged (24 hour) hypothermic preservation after exposure to a gaseous mixture composed of carbon monoxide and oxygen. Biophysics. 2020;65(4):780-791. doi: 10.31857/S0006302920040213. Russian (Фесенко Е.Е. (мл.), Гагаринский Е.Л., Аверин А.С. и др. Оценка сохранности миокарда крысы и изолированного сердца барана после пролонгированной 24-часовой гипотермической консервации под давлением газовой смеси на основе монооксида углерода. Биофизика. 2020;65(4):780-791. doi: 10.31857/S0006302920040213.)

6. Fomichev A.V., Khvan D.S., Agaeva H.A. et al. Experience of heart transplantation with an extended cold ischemic time of donor heart. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(8):4011. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4011. Russian (Фомичев А.В., Хван Д.С., Агаева Х.А. и др. Опыт использования донорского сердца с продленной холодной ишемией. Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):4011. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4011.)

7. Chernyavsky A.M., Fomichev A.V., Doronin D.V. et al. Experience of remote removal and heart transplantation with prolonged cold ischemia of the graft at the Academician E.N. Meshalkin Research Institute. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2016;18(S):38. Russian (Чернявский А.М., Фомичев А.В., Доронин Д.В. и др. Опыт дистанционного изъятия и трансплантации сердца с длительной холодной ишемией трансплантата в НИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;18(S):38.)

8. Yaremin B.I., Mironov A.A., Grebennikov V.V. et al. From preservation to apparatus perfusion rehabilitation of donor organs. Bulletin of the Medical

Institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health. 2017;(5):113-117. Russian (Яремин Б.И., Миронов А.А., Гребенников В.В. и др. От консервации к аппаратной перфузионной реабилитации донорских органов. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2017;(5):113-117.)

9. Grudin N.V., Bogdanov V.K., Sharapov M.G. et al. Use of peroxiredoxin for preconditioning of heterotopic heart transplantation in a rat. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2020;22(2):158-164. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-158-164. Russian (Грудинин Н.В., Богданов В.К., Шарапов М.Г. и др. Применение пероксиредоксина для прекодиционирования трансплантата сердца крысы. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(2):158-164. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-158-164.)

10. Dmitriev Yu.V., Minasian S.M., Demchenko E.A. et al. Cardioprotective effects of necrostatin-1s and necrosulfonamide in the model of prolonged static cold storage of the donor rat heart. Arterial Hypertension. 2017;23(5):468–471. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-468-471. Russian (Дмитриев Ю.В., Минасян С.М., Демченко Е.А. и др. Кардиопротективные эффекты некростатина-1s и некрсульфонамида на модели длительной холодной консервации донорского сердца крысы. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):468–471. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-468-471.)

11. Zhulkov M.O., Fomichev A.V., Alsov S.A. et al. Current state of the problem and results of ex vivo perfusion of donor hearts. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2019;21(4):143-146. doi: 10.15825/1995-1191-2019-4-143-146. Russian (Жульков М.О., Фомичев А.В., Альсов С.А. и др. Современное состояние проблемы и результаты ex vivo перфузии донорских сердец. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019;21(4):143-146. doi: 10.15825/1995-1191-2019-4-143-146)

12. Istomin T.A., Kurapeev, I.S., Mihaleva Y.B. et al. Custodioli cardioplegia: which protocol to prefer? Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2017;9(3):32-39. Russian (Истомин Т.А., Курапеев И.С., Михалева Ю.Б. и др. Кардиоплегия раствором «Кустодиол»: какому протоколу отдать предпочтение? Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017;9(3):32-39.)

13. Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S. et al. Duration of graft cold ischemia in long-term

- follow-up of orthotopic heart transplantation. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2021;36(1):74–81. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-74-81.) Russian (Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клиникова А.С. и др. Длительность холдовой ишемии трансплантата в отдаленном прогнозе ортотопической трансплантации сердца. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021;36(1):74–81. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-74-81)
14. Merkin N.A., Vol'gushev V.E., Andronov S.P., Osin N.S. Technologies of donor organ storage by the example of a donor heart. Status and prospects. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2016;(1):29-35. Russian (Меркин Н.А., Вольгушев В.Е., Андронов С.П., Осин Н.С. Технологии сохранения донорских органов на примере донорского сердца. Состояние и перспективы. *Трансплантология.* 2016;(1):29-35.)
15. Minasian S.M., Galagudza M.M., Dmitriev Yu.V. et al. Donor heart preservation: history and current status in terms of translational medicine. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2014;13(3):4-16. doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-4-16. Russian (Минасян С.М., Галагудза М.М., Дмитриев Ю.В. и др. Консервация донорского сердца: история и современность с позиции трансляционной медицины. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(3):4-16. doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-416.)
16. Minasyan S.M., Poleshenko Ya.I., Shubina P.Yu. et al. The method of heterotopic rat heart transplantation for investigation the cardioprotective efficacy of cardioplegic solutions. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2019;18(3):59–67. doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-59-67. Russian (Минасян С.М., Полещенко Я.И., Шубина П.Ю. и др. Использование методики гетеротопической трансплантации сердца крысы для исследования кардиопротективной эффективности кардиоплегических растворов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):59–67. doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-59-67.)
17. Alam SR, Lewis SC, Zamvar V, Pessotto R, Dweck MR, Krishan A et al. Perioperative elafin for ischaemia-reperfusion injury during coronary artery bypass graft surgery: a randomised-controlled trial. *Heart.* 2015;101(20):1639–1645. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307745.
18. Banan B, Watson R, Xu M, Lin Y, Chapman W. Development of a normothermic extracorporeal liver perfusion system toward improving viability and function of human extended criteria donor livers. *Liver Transpl.* 2016;22(7): 979–93. doi: 10.1002/lt.24451.
19. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the shed-dases. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3): 389–402. doi: 10.1111/bcp.12629.
20. Bełtowski J, Jamroz-Wiśniewska A. Hydrogen sulfide and endothelium-dependent vasorelaxation. *Molecules.* 2014;19(12): 21183–99. doi: 10.3390/molecules191221183.
21. Chen J., Gao J., Sun W. et al. Involvement of exogenous H₂S in recovery of cardioprotection from ischemic post-conditioning via increase of autophagy in the aged hearts. *Int. J. Cardiol.* 2016;220:681–692.
22. Dmitriev Y., Minasyan S., Vasina L. et al. Effects of inhibitors of necroptosis and autophagy on morphofunctional characteristics of the myocardium during static cold storage of donor rat heart. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2015;159(6):792–795. doi: 10.1007/s10517-015-3078-3.
23. Erasmus M., Neyrink A., Sabatino M., Potena L. Heart allograft preservation: an arduous journey from the donor to the recipient. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(3):292-300. doi: 10.1097/hco.0000000000000395.
24. Ertugrul, I.A.; van Suylen, V.; Damman, K.; de Koning, M.-S.L.Y. et al. Donor Heart Preservation with Hydrogen Sulfide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:5737. doi: 10.3390/ijms22115737.
25. Gunawardena TNA, Rahman MT, Abdullah BJJ, Abu Kasim NH. Conditioned media derived from mesenchymal stem cell cultures: the next generation for regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(4):569–86.
26. Hatayama, N., Inubushi M., Naito M. et al. Functional evaluation of rat hearts transplanted after preservation in a high-pressure gaseous mixture of carbon monoxide and oxygen. *Scientific Reports.* 2016;6:32120. doi: 10.1038/srep32120.
27. Hu M-Z., Zhou B., Mao H-Y. et al. Exogenous hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts from ischemia/reperfusion injury through sirt1/PGC-1 signaling pathway. *Int. Heart J.* 2016;57:477–482.
28. Iyer A, Gao L, Doyle A et al. Normothermic ex vivo perfusion provides superior preservation and

- enables viability assessment of hearts from DCD donors. *Am J Transplant.* 2015;15:371–380.
29. Kaliyev R., Lesbekov T., Bekbossynov S. et al. Comparison of Custodiol vs warm blood cardioplegia and conditioning of donor hearts during transportation with the organ care system. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2019;34:969-975. doi: 10.1111/jocs.14162.
30. Kaliyev R., Lesbekov T., Bekbossynov S. et al. Heart transplantation of patients with ventricular assist devices: impact of normothermic ex-vivo preservation using organ care system compared with cold storage. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2020;15:323. doi: 10.1186/s13019-020-01367-w.
31. Karimian N., Yeh H. Opportunities for therapeutic intervention during machine perfusion. *Curr Transplant Rep.* 2017; 4:141–148. doi: 10.1007/s40472-017-0144-y.
32. Korkmaz-Icöz S., Li K., Loganathan S., et al. Brain-dead donor heart conservation with a preservation solution supplemented by a conditioned medium from mesenchymal stem cells improves graft contractility after transplantation. *Am J Transplant.* 2020;20(10):2847–56.
33. Korkmaz-Icöz S., Zhou P., Guo Y. et al. Mesenchymal stem cell-derived conditioned medium protects vascular grafts of brain-dead rats against in vitro ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Research & Therapy.* 2021;12:144. doi: 10.1186/s13287-021-02166-3.
34. Lee T-L., Lai T-C., Lin S-R. et al. Conditioned medium from adipose-derived stem cells attenuates ischemia/reperfusion-induced cardiac injury through the microRNA-221/222/PUMA/ETS-1 pathway. *Theranostics.* 2021; 11(7): 3131-3149. doi: 10.7150/thno.52677.
35. Leprince P., Popov A.F., Simon A.R. et al. Ex vivo perfusion of the heart with the use of the Organ Care System. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2016;49:1318–1320.
36. Levett D.Z.H., Jack S., Swart M., et al. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): Consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br. J. Anaesth.* 2018;120(3):484–500. doi: 10.1016/j.bja.2017.10.020.
37. Michel S.G., LaMuraglia Ii G.M., Madariaga M.L. et al. Innovative cold storage of donor organs using the Paragonix Sherpa Pak devices. *Heart Lung Vessel.* 2015;7:246-55.
38. Naito N., Funamoto M., Pierson R.N. et al. First clinical use of a novel hypothermic storage system for a long distance donor heart procurement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159:e121-3.
39. Oerlemans M., Liu J., Arslan F. et al. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemia reperfusion in vivo. *Basic Res. Cardiol.* 2012;107(4):270. doi: 10.1007/s00395-012-0270-8.
40. Otterbein L.E., Foresti R., Motterlini R., Circ.Res. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in the heart. *Circulation research.* 2016;118(12):1940–1959, doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.306588.
41. Radakovic D., Karimli S., Penov K. et al. First clinical experience with the novel cold storage SherpaPak™ system for donor heart transportation. *J Thorac Dis.* 2020;12(12):7227-7235. doi: 10.21037/jtd-20-1827.
42. Resch T., Cardini B., Oberhuber R. et al. Transplanting marginal organs in the era of modern machine perfusion and advanced organ monitoring. *Front. Immunol.* 2020;11:631. doi: 10.3389/fimmu.2020.00631.
43. Sáez D.G., Bartłomiej Z., Sabashnikov A. et al. Evaluation of the organ care system in heart transplantation with an adverse donor/recipient profile. *The Annals of thoracic surgery.* 2014;98(6):2099–2106.
44. Sharapov M.G., Novoselov V.I., Fesenko E.E. et al. The role of peroxiredoxin 6 in neutralization of X-ray mediated oxidative stress: effects on gene expression, preservation of radiosensitive tissues and postradiation survival of animals. *Free Radic Res.* 2017;51(2):148–166. doi: 10.1080/10715762.2017.1289377.
45. Sharapov M.G., Novoselov V.I., Gudkov S.V. Radioprotective Role of Peroxiredoxin 6. *Antioxidants (Basel).* 2019;8 (1) doi: 10.3390/antiox8010015.
46. Tamura Y., Kohno H., Mohri T. et al. The cardioprotective effect of interleukin-11 against ischemia-reperfusion injury in a heart donor model. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):99-105. doi: 10.21037/acs.2017.09.11.
47. The National Institute for Health and Care Excellence. OCS Heart System for Heart Transplant, Medtech Innovation Briefing.

<https://www.nice.org.uk/advice/mib86/resources/ocs-heart-system-for-heart-transplantpdf-63499411285189> (30 August 2018, date last accessed).

48. Trahanas John M., Witer Lucas J., Alghanem Fares et al. Achieving 12 hour normothermic ex situ heart perfusion: an experience of 40 porcine hearts. *American Society for Artificial Internal Organs Journal*. 2016;62(4):470-476. doi: 10.1097/MAT.0000000000000382.

49. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S. et al. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1852.

50. Wigfield C.H., Cypel M., Yeung J. et al. Successful emergent lung transplantation after remote ex vivo perfusion optimization and transportation of donor lungs. *Am J Transplant*. 2012;12(10): 2838–44. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04175.x.

51. Yansouni C.P., Dendukuri N., Liu G. et al. Positive cultures of organ preservation fluid predict postoperative infections in solid organ transplantation recipients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:672-80.

52. Zhao H., Jaffer T., Eguchi S. et al. Role of necroptosis in the pathogenesis of solid organ injury. *Cell Death and Disease*. 2015;6:1975. doi:10.1038/cddis.2015.316.

53. Zhou P., Liu X., Korkmaz-Icöz S. et al. Machine perfusion of donor heart with normothermic blood versus hypothermic HTK in preserving coronary endothelium in a porcine model of DCD. *Ann Palliat Med* 2020;9(4):1476-1487. doi: 10.21037/apm-20-131.

54. Zhou P., Liu H., Liu X. et al. Donor heart preservation with hypoxic-conditioned medium-derived from bone marrow mesenchymal stem cells improves cardiac function in a heart transplantation model. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;12:56. doi: 10.1186/s13287-020-02114-7.

55. Zhu C., Su Y., Juriasingani S. et al. Supplementing preservation solution with mitochondria targeted H₂S donor AP39 protects cardiac grafts from prolonged cold ischemia–reperfusion injury in heart transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19:3139-3148. doi: 10.1111/ajt.15539.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Цыганкова М.В.¹, Набока М.В.¹

¹ - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Цыганкова Мария Вадимировна, студентка 611 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. tsygankovva98@mail.ru,

Резюме. С позиции современных знаний рак молочной железы (РМЖ) рассматривается как системное полигенное заболевание, возникновение и развитие которого является результатом последовательных генетических изменений с появлением свойств бесконтрольной клеточной пролиферации, иммортализации и злокачественной трансформации, а также утратой ряда физиологических функций. Течение, прогноз, возможности лечения предопухоловой патологии и РМЖ напрямую зависят от их молекулярно-биологических свойств опухоли. В связи с этим, в последние годы в отечественной и зарубежной литературе уделяется особое внимание иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим характеристикам РМЖ, при этом особое значение придается таким факторам, как определение рецепторов к эстрогену, прогестерону, HER-2/neu-статусу, пролиферативной активности Ki-67 и др. – так называемый рецепторный статус опухоли, который позволяет выявить молекулярно-генетические подтипы РМЖ, а значит, играет решающую роль в оценке перспективы и выборе тактики лечения. Тем не менее, нет достаточного количества данных о рецепторном статусе и роли генов клеточного деления, контроля пролиферативной активности (Ki-67, CYCLIN D1, B1, MYC и др.), дифференцировки (HER-2/neu), апоптоза (p53) при доброкачественных патологиях молочных желез (фиброзно-кистозная болезнь, внутрипротоковая папиллома, фиброаденомы), которые могли бы обладать ресурсом определения потенциальной злокачественности происходящих процессов в тканях молочной железы с возможностью широкого клинического применения. Определение потенциала злокачественной трансформации предопухоловых диспластических и пролиферативных процессов требует адекватной лечебной стратегии (оперативного вмешательства или консервативного лечения). Целью данной работы являлось рассмотрение значимости понимания молекулярных

процессов и генетических событий канцерогенеза, посредством которых РМЖ развивается из предшествующих поэтапных изменений, а также необходимости определения молекулярно-биологических маркеров предопухолевых, доброкачественных и злокачественных изменений молочных желез в практике врача клинициста, что потенциально могло бы направлять принятие клинических и терапевтических решений для пациенток с диспластическими и гиперпролиферативными заболеваниями, которые подвержены повышенному риску развития инвазивной карциномы молочной железы.

Ключевые слова: рецепторный статус, молекулярно-генетические особенности, канцерогенез, доброкачественные опухоли, рак молочных желез.

Список сокращений

МЖ – молочные железы

РМЖ – рак молочных желез

Введение. Рак молочных желёз (РМЖ) является результатом многочисленных мутационных событий, которые происходят в течение длительного периода времени и представляет множество проблем для исследователей, заинтересованных в изучении трансформации нормального эпителия молочной железы в злокачественное новообразование с использованием традиционных лабораторных методов, особенно в отношении характеристики переходных и предраковых состояний молочных желез (МЖ) [4, 21].

Благодаря стремительному развитию молекулярной биологии за счет появления новых технологий в настоящее время появилось огромное количество биологически значимых показателей, которые позволяют не только уточнять и обновлять представление о канцерогенезе, но и могут помочь в дифференциальной диагностике доброкачественных заболеваний, различных типов опухолевой патологии, прогнозе раннего РМЖ, а также развивать новые направления для

терапии онкологических заболеваний. Поэтому, одной из основных задач врача клинициста является понимание молекулярно-биологических процессов, происходящих в опухоли, благодаря которым представляется возможным определение наиболее значимых показателей или их комбинаций, что в последующем позволило бы подобрать оптимальную для каждого пациента схему лечения [5, 14, 21].

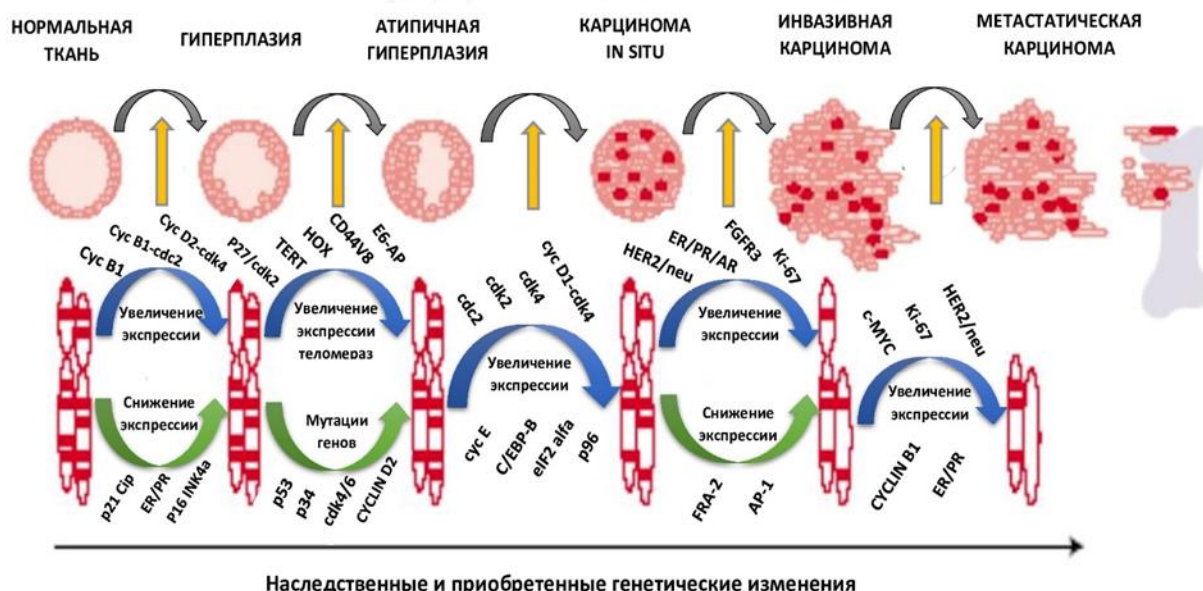
Основная часть. Впервые метод ПЦР-диагностики позволил выявить опухолевые клетки в клинических образцах мочи с мутацией гена p53 у пациентов с аналогичной мутацией в опухоли мочевого пузыря [49]. Позже было показано, что подобный подход может быть использован для диагностики широкого спектра опухолей других локализаций, в частности РМЖ. Так, исследование мутации гена p53 с гиперметилированием промоторов генов p16, 14-3-3 показали, что материалом для исследования могли быть использованы различные биологические жидкости и среды [10, 28, 30].

Доказано, что количество мутаций в геноме при раке молочных желез значительно больше в сравнении с нормальной тканью МЖ. Чаще всего они были отмечены в 4, 15 и 18 хромосомах и свидетельствуют о полигенных мутациях при РМЖ [51, 55]. Определение ключевых молекулярно-биологических и генетических маркеров может помочь для оценки риска малигнизации ткани МЖ в случаях с изменениями, подозрительными по результатам ультразвуковой диагностики или маммографии, а также развития риска местного рецидива после иссечения опухоли. Также экспрессия генов "фоновой" ткани молочной железы может быть предложена для оценки взаимодействия опухоль-окружающая ткань [3, 26, 63].

Существуют 2 основных теории канцерогенеза, согласно которым РМЖ способен

развиваться двумя путями: на фоне нормальных клеточных и тканевых структур, и при наличии уже существующих фоновых изменений с инициацией последовательных мутационных событий с участием генов клеточного деления и дифференцировки. На основании этого можно предположить, что в случаях предопухолевых изменений могли бы определяться аналогичные молекулярно-генетические маркеры, которые характерны для процессов злокачественной трансформации [18].

Поэтапный процесс трансформационных изменений в эпителии, сопровождающихся различными молекулярно-генетическими изменениями и морфологической трансформацией клеток можно представить в виде следующей схемы:



Как показано на схеме, реализация каждой стадии требует определенных моле-

кулярных изменений, при этом, как правило, необходимо от 3 и более независи-

мых случайных событий, связанных с генетическими изменениями в клетке или эпигенетическими изменениями регуляторов внутриклеточных процессов пролиферация и апоптоза клеток [32].

Одним из важных аспектов в дифференциальной диагностике злокачественных процессов в МЖ представляют заболевания, сопровождающиеся гиперпролиферативными процессами, поскольку типичные критерии для злокачественных заболеваний для них также характерны [59]. Среди пролиферативных состояний молочных желез выделяют фиброзно-кистозную болезнь (ФКБ), фиброаденомы различного строения, кисты, внутрипротоковые папилломы. Наиболее частым патологическим процессом в МЖ является ФКБ. Определение вероятности малигнизации в данных патологических процессах затруднительно, а порой невозможно без использования морфоиммуногистохимического исследований [35]. Однако, отсутствие стандартных молекулярно-биологических маркеров, способствующих раннему выявлению неопластического процесса, заставляет задуматься об актуальности их поиска в отношении онконастороженности пациенток с пролиферативными доброкачественными процессами МЖ [1].

На повестку дня встаёт вопрос: какими свойствами должны обладать опухолевые маркеры? По мнению исследователей в этой области, опухолевые маркеры должны коррелировать с размерами опухоли, а также обнаруживаться до клинического проявления онкологической патологии и ее рецидивов [10]. Поэтому включение определения характера молекулярно-генетических изменений в ткани МЖ в диагностический алгоритм позволит с большой долей вероятности проводить дифференциальную диагностику гиперпролиферативных заболеваний, а также давать оценку в отношении

прогноза и методов лечения таких пациенток [38].

Важно понимать, что изменения генетического аппарата самой клетки лежат в основе определения принадлежности опухоли к молекулярному подтипу РМЖ, а также особенностей ее фенотипических и морфологических проявлений. Динамика роста опухолевого узла, метастатический потенциал и клинические проявления зависят от активности генов-контроллеров апоптоза, пролиферативной активности, свойств подвижности и адгезии клеток на макроскопическом уровне. В настоящее время поиску и выявлению потенциальных маркеров, ответственных за оценку вышеперечисленных функций, уделено особое внимание [27, 37]. Это и протоонкогены, и онкогены, гормонзависимые белки, ферменты, рецепторы стероидных гормонов и многие другие, которые будут наиболее подробно рассмотрены в данной работе.

Среди основных генов контроля апоптоза выделяют ядерный белок р53. При различных повреждениях ДНК клетки происходит активация протеина, который временно останавливает клеточный цикл, способствуя восстановлению генетического аппарата поврежденной клетки, тем самым предотвращая появление мутаций и новых свойств. В случае чрезмерного повреждения ДНК и невозможности восстановления клетки, запускается р53-зависимый процесс апоптоза [34, 63]. Нарушение функционирования данного гена приводит к накоплению клеток с измененным геномом, которые в последующем могут обрести неопластические свойства. Экспрессия р53 используется в прогностических целях при диагностике раннего рака молочных желез, что может откры-

вать новые перспективы для его использования при диагностике предопухоловой патологии [41, 61].

Генами, отвечающими за контроль пролиферации клеток, являются ядерный белок Ki-67, CYCLIN B1, ген контроля транскрипции MYC и циклин-зависимый ингибитор киназы P16ink4A (p16) [19, 25]. Их основная функция – регуляция процессов, отвечающих за деление клеток, внутриклеточные метаболические процессы, пролиферацию и апоптоз [23]. Ki-67 и CYCLIN B1 экспрессируются только в тех клетках, которые находятся в процессе деления, соответственно сверхэкспрессия данных маркеров ведёт к увеличению пула делящихся клеток [40, 45]. Уровень Ki-67 и CYCLIN B1 значительно повышается в активно пролиферирующих тканях, что позволяет использовать их в диагностических целях и выборе тактики лечения при предопухоловой и злокачественной патологиях. Доказательством этого служат высокие уровни экспрессии Ki-67 и CYCLIN B1 при склеротических процессах в молочных железах и РМЖ [29, 54].

При нарушении регулирования работы гена MYC происходят процессы инициации малигнизации, а также прогрессии РМЖ [13, 43, 44]. Установлена взаимосвязь между генами BRCA1 и MYC: при потере нормальной функции BRCA1 происходит гиперэкспрессия MYC, поскольку в норме BRCA1 является его супрессором [60]. Также известно, что высокие уровни экспрессии MYC наиболее часто выявляются при агрессивных фенотипах РМЖ и часто коррелируют с плохим клиническим течением опухоли и негативным прогнозом.

Ген p16 оказывает ингибирующее сигнальное действие на клеточный цикл чрезмерно пролиферирующих клеток,

соответственно эпигенетические события и мутации p16 приводят к нарушению его функционирования и активному бесконтрольному делению клеток, что наблюдается в процессе канцерогенеза многих типов злокачественных опухолей, в том числе и при РМЖ [4, 6, 33].

Среди генов-супрессоров, играющих ключевую роль в онкогенезе МЖ, наиболее изучены гены BRCA1/BRCA2. Ген BRCA1 является хорошо известным фактором надзора за геномом, а также была обнаружена его важная роль в правильной дифференцировке эпителиальных клеток МЖ. BRCA1 в основном действует как опухолевый супрессор, а мутация BRCA1 коррелирует с повышенным риском РМЖ [46]. У носителей мутации BRCA1 блокирование дифференцировки клеток-предшественников может ассоциироваться с повышенной пролиферацией клеток, как это наблюдалось на нескольких моделях мышей [17, 57]. Анализируя маркеры клеточного строения МЖ, обнаруживается, что BRCA1 важен для дифференцировки базальных клеток-предшественников, потому что потеря BRCA1 блокирует этот процесс [32, 57].

Хотя общепризнано, что онкогенез, связанный с BRCA1 и BRCA2, в основном вызван повреждением ДНК и снижением стабильности генома, остаётся неизученным вопрос связи между мутациями генов BRCA1 и BRCA2 и возникновением рака преимущественно в эстрогенчувствительных тканях (молочные железы и яичники). Недавние исследования показали, что передача сигналов BRCA1 и ER (рецептор эстрогена) синергически регулирует пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток МЖ, что даёт основания предполагать общий вклад мутаций гена BRCA1 и ER-сигналов в онкогенез МЖ и их непо-

средственное участие в дедифференцировке предрасположенных к раку эпителиальных клеток [32, 52, 57].

Наиболее важным наблюдением является усиленное подавление BRCA1 путём метилирования его промотора. Независимо от причин гиперметилирования (прямых или косвенных), подавление метилирования промотора BRCA1 может быть важной терапевтической возможностью или профилактической стратегией при РМЖ. Гиперметилирование промотора BRCA1 является эпигенетическим событием, которое может регулироваться статусом клеточного метаболизма [4, 26, 57].

Основным геном дифференцировки, участвующем в онкогенезе МЖ, является HER-2/neu - рецептор эпидермального фактора роста 2. HER2-neu может быть сверхэкспрессирован, амплифицирован или мутирован при различных формах РМЖ. Амплификация и гиперэкспрессия HER-2/neu наблюдаются в большинстве случаев рака молочных желез и имеет основное значение в канцерогенезе МЖ. Установлена взаимосвязь между высоким уровнем экспрессии HER-2/neu и рядом неблагоприятных прогностических факторов: размером опухоли, ER/PR-негативным рецепторным статусом, высокой степенью злокачественности, резистентностью к гормонотерапии, высокой вероятностью рецидивирования и снижением выживаемости в популяции [2, 4, 12, 33]. По литературным данным, экспрессия HER-2/neu отсутствует в нормальной ткани МЖ, при доброкачественных образованиях сверхэкспрессия HER-2/neu увеличивает риск развития РМЖ в 8 раз, при высокодифференцированном внутрипротоковом раке выявляется примерно в 15%, а при низкодифференцированном внутрипротоковом раке почти в 80% случаев, что служит прогностическим фактором

развития инвазивного РМЖ. Всё вышеперечисленное даёт основание включить определение HER-2/neu статуса в алгоритм диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований как важного звена в канцерогенезе молочных желез [37, 48, 50, 53].

Гормональный рецепторный статус в развитии канцерогенеза МЖ играет особую роль. В ткани МЖ эстрогены являются основными женскими половыми гормонами. Взаимодействие эстрогенов с их рецепторами (эстрогеновые рецепторы – ER) происходит в ядре клетки, приводит к пролиферативной активности и создаёт условия для активации транскрипции ER-зависимых генов и возникновения мутаций [37, 48, 50]. Большинство опухолей МЖ демонстрирует эстрогензависимый рост, преимущественно регулируемый двумя подтипами рецепторов эстрогена - α (ERα) и β (ERβ), которые являются продуктами разных генов и определяются в различных соотношениях. Несмотря на идентичность структуры, эти рецепторы обладают разными функциями: оба подтипа совместно экспрессируются в нормальных клетках МЖ, но при доброкачественных заболеваниях и РМЖ обычно наблюдается экспрессия одного при отсутствии другого [20, 47]. В опухолевых клетках экспрессия ERα увеличивается в несколько раз, а содержание ERβ уменьшается по сравнению с нормальной тканью, причем степень снижения уровня экспрессии ERβ зависит от степени пролиферации и дифференцировки трансформированной ткани. Таким образом, ERα в большей степени является основным регулятором эстрогензависимой пролиферации эпителиальных клеток МЖ, соответственно определение уровня экспрессии именно этого подтипа играет ключевую роль в выборе тактики лечения и прогнозе заболевания [8, 20, 52].

Существует связь между коэкспрессией ER и маркера Ki-67. При карциноме молочной железы он связан с ER α -негативностью, высокой степенью злокачественности и плохим прогнозом. Исследования показали, что ответ инвазивного ER α -положительного РМЖ на гормональную терапию был связан со снижением экспрессии Ki-67 [3, 62].

Также выявлена связь между взаимодействием ER и BRCA1. Ген-супрессор способен снижать активацию эстрогеновых рецепторов путём образования с ними комплекса. ER является субстратом активности фермента убиквитинлигазы BRCA1, а мутация сайтов убиквитинизации устраняет опосредованное BRCA1 ингибирование активности ER [9, 16, 26, 57]. Кроме того, BRCA1 способен ингибировать опосредованное P300-ацетилирование ER, тогда как ацетилирование ER с помощью фермента P300 важно для его трансактивации.

Гены, кодирующие рецепторы прогестерона на клетках МЖ играют непосредственную роль в процессе дифференцировки эпителия, соответственно уменьшение прогестероновых рецепторов (PR) на клеточных мембранах приводит к снижению чувствительности эпителиальных клеток к действию прогестерона и нарушению процессов дифференцировки. Отмечена особая роль прогестерона в развитии доброкачественных опухолей МЖ. Доказательством этому служат исследования уровня экспрессии рецепторов прогестерона A и B (PGA, PGV) в нормальной ткани МЖ и в ткани фиброаденомы у женщин в пременопаузе, которые показали высокий уровень экспрессии прогестероновых рецепторов в фиброаденоме во всех клинических случаях по сравнению с нормальной тканью [7, 42].

Установлено, что BRCA1 подавляет взаимодействующий синергитический эффект между ER и PR, приводит к снижению восприимчивости PR к прогестерону, следовательно, к онкогенному эффекту [32, 57, 58].

Рецептор андрогенов (AR) экспрессируется в большинстве случаев РМЖ, но его роль в гормональном канцерогенезе до конца не ясна. Обнаружено, что большинство AR-положительных клеток также являются ER-положительными, в другом случае около 10% клеток являются только AR-положительными, тогда как ER-положительные клетки встречаются редко [15, 22, 58]. Статус экспрессии AR и ER в инвазивных карциномах МЖ отражает статус их клеток-предшественников в долегах единицах терминального протока. Большинство клеток просвета, положительных по рецепторам гормонов, являются AR+/ER+, около 10% AR+/ER-, и редко AR-/ER+ - картина распределения подобна тому, что наблюдалось в инвазивных карциномах. Это наблюдение указывает на то, что статус рецепторов гормонов в инвазивных карциномах, по-видимому, аналогичен статусу их потенциальных клеток-предшественников [11, 24, 39].

Данную теорию подтвердили Clarke R.V. и соавт., продемонстрировав, что клетки, положительные по стероидным рецепторам, также могут коэкспрессировать маркеры стволовых клеток, тем самым предполагая их потенциальную роль в канцерогенезе МЖ [22, 26, 32, 57].

Booth B.W. и Smith G.H. также показали, что ER/PR-положительные клетки просвета обладают функциями предшественников (стволовых клеток) [15, 20, 32, 36].

Таким образом, статус экспрессии AR, ER и PR в карциномах МЖ может быть предопределен таковым из популяций

клеток-предшественников. Процесс гормонального канцерогенеза может запускаться при нарушении гомеостаза нормальных эпителиальных клеток, включая активацию онкогенов и инактивацию генов-супрессоров опухолей. ER и/или AR могут играть свою роль в пролиферации опухолевых клеток в этом процессе, даже если они не могут быть канцерогенными сами по себе [33, 56, 58].

Определение гормонального рецепторного статуса доброкачественных опухолей и РМЖ играет решающую роль в отношении прогноза развития заболевания и разработки дальнейшего плана наблюдения и лечения пациентки. Тем не менее многочисленные исследования, в том числе проспективные и ретроспективные, показали, что статус рецепторов является динамичным и нестабильным на протяжении прогрессирования опухоли и на поздних стадиях заболевания [11, 24, 39].

Заключение. Развитие рака молочных желез является результатом генетических изменений, которые придают трансформированной клетке свойства пролиферации и иммортализации. На каждом этапе канцерогенеза происходят определенные молекулярно-генетические события, отследить которые явля-

ется важной задачей диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез. Роль белков и генов Ki-67, BRCA1/2, p16, p53, CYCLIN B1 и D1, MYC крайне важна для процессов клеточного деления и метаболизма, дифференцировки, апоптоза, нарушение которых приводят к возникновению опухолевой трансформации внутренних структур молочных желез в злокачественные новообразования. Изменения гормонального рецепторного статуса доказало свою ключевую роль в патогенезе данного заболевания. Определение экспрессии HER-2/neu, рецепторов эстрогена, прогестерона и андрогена позволяет разделить опухоли МЖ на биологические подтипы и предоставить возможность прицельного воздействия на определённые этапы сигнального пути канцерогенеза, в том числе и на рецепторы стероидных гормонов. Попытка разделить РМЖ на молекулярные подтипы по-прежнему является предметом интенсивных исследований и доказала свою важность при проведении дифференциальной диагностики, прогноза и тактики лечения опухолевых заболеваний МЖ. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят выработать единый алгоритм, нацеленный на выявление и дифференциальную диагностику ранних предопухолевых, опухолевых и злокачественных изменений в молочной железе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosenko E.S., Kuchkina L.P., Luganskaya R.G. et al. Prognostic value of some proteins in the genesis of proliferative conditions and tumor diseases of the gland. 2017; 4: 4-9. Russian (Босенко Е.С., Кучкина Л.П., Луганская Р.Г. и соавт. Прогностическое значение некоторых белков в генезе пролиферативных состояний и опухолевых заболеваний молочной железы. Естественные науки. 2017; 4: 4-9).

2. Volchenko N.N., Savostikova M.V. Atlas of cytological and immunocytochemical tumor diagnostics.

- Moscow: Reprocentr M; 2010. pp. 61-65. Russian (Волченко Н.Н., Савостикова М.В. Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухоли. М.: Репроцентр М; 2010. с. 61— 65).
3. Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Pogodina E.M. Molecular characteristics of premalignant breast lesions. *Journal of Modern Oncology*. 2017; 19(1): 5-8. Russian (Высоцкая И.В., Летыгин В.П., Погодина Е.М. Молекулярные особенности предопухолевой патологии молочных желез. Современная онкология. 2017; 19(1): 5-8).
4. Gordeeva O.O., Zhukova L.G., Kolyadina I.V., Ganshina I.P. Assessment of the receptor status in primary breast cancer with synchronous locoregional metastases: prognostic and clinical role. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(2): 78-82. Russian (Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В., Ганьшина И.П. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: какова клиническая и прогностическая роль? Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 78-82) doi:10.21294/1814-4861-2019-18-2-78-82.
5. Grishina K.A., Muzaffarova T.A., Khaylenko V.A., Karpukhin A.V. Molecular genetic markers of breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2016; 12(12): 36-42. Russian (Гришина, К.А., Музаффарова Т.А., Хайленко В.А., Карпукhin А.В. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 12(12): 36-42). doi:10.17650/1994-4098-2016-12-3-36-42
6. Koljadina I.V., Poddubnaja I.V., CJH. van de Velde et al. Prognostic value of p53 expression in patients with stage I breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2013; 15(2): 17-21. Russian (Колядина И.В., Поддубная И.В., CJH. van de Velde исоавт. Прогностическое значение экспрессии p53 у больных раком молочной железы I стадии. Современная онкология. 2013; 15(2): 17-21).
7. Lukavenko I.M., Andrijushhenko V.V., Kononenko N.G. The clinical significance of the expression of estrogen, progesterone and mammaglobin receptors in precancerous breast pathology in the practice of a mammary surgeon. *Journal of Clinical and Experimental Medical Researches*. 2013; 1(1): 51-54. Russian (Лукавенко И.М., Андриященко В.В., Кононенко Н.Г. Клиническое значение экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и маммаглобина при предопухолевой патологии молочных желез в практике хирурга-маммолога. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013; 1: 51-54).
8. Savostikova M.V. Immunocytochemical determination of estrogen α and progesterone receptors in benign breast cells. *Onkoginekologija*. 2013; 3: 48. Russian (Савостикова М.В. Иммуноцитохимическое определение рецепторов эстрогена α и прогестерона в клетках доброкачественных образований молочной железы. Онкогинекология. 2013; 3: 48).
9. Savostikova M.V., Payanidi Yu.G., Zhordania K.I. Immunocytochemical examination of prognostic factors for benign breast diseases. *Problemy reprodukcii*. 2014; 5: 26-30. Russian (Савостикова М.В., Паяниди Ю.Г., Жордания К.И. Иммуноцитохимическое исследование некоторых факторов прогноза при доброкачественных образованиях молочной железы. Проблемы репродукции. 2014; 5: 26-30).
10. Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Solohina M.P. Modern concepts of serological tumor-associated markers and their place in oncology. 2014; 1(1). Russian (Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Солохина М.П. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии. Успехи молекулярной биологии. 2014; 1(1)).
11. Amir E., Clemons M., Purdie C.A. et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat. Rev*. 2012;38(6):708–714. doi:10.1016/j.ctrv.2011.11.006
12. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2- positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:633–640. doi:10.1016/s0140-6736(11)61847-3
13. Bazarov A.V., Yaswen P. Who is in the driver's seat in 8p12 amplifications? ZNF703 in luminal B breast tumors. *Breast Cancer Res*. 2011;13(3):308. doi:10.1186/bcr2873
14. Bleyer A., Welch H.W. Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast-Cancer Incidence. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1998-2005. doi:10.1056/nejmoa1206809
15. Booth B.W., Smith G.H. Estrogen receptor-alpha and progesterone receptor are expressed in label-retaining mammary epithelial cells that divide asymmetrically and retain their template DNA strands. *Breast Cancer Res*. 2006;8:R49. doi:10.1186/bcr1538

16. Branchini G., Schneider L., Cericatto R. et al. Progesterone receptors A and B and estrogen receptor alpha expression in normal breast tissue and fibroadenomas. *Endocrine*. 2009;35(3):459-466. doi:10.1007/s12020-009-9176-0
17. Burga L.N., Tung N.M., Troyan S.L. et al. Altered proliferation and differentiation properties of primary mammary epithelial cells from BRCA1 mutation carriers. *Cancer res*. 2009;69:1273-1278. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2954.
18. Cardiff R.D., Borowsky A.D. Precancer: sequentially acquired or predetermined? *Toxicol. Pathol*. 2009;38(1):171-179. doi:10.1177/0192623309356447
19. Chae S.W., Sohn J.H., Kim D.H. et al. Overexpressions of Cyclin B1, cdc2, p16 and p53 in human breast cancer: the clinicopathologic correlations and prognostic implications. *Yonsei Med. J*. 2011;52(3):445-453. doi:10.3349/ymj.2011.52.3.445
20. Chantzi N.I., Palaiologou M., Stylianidou A. et al. Estrogen receptor β 2 is inversely correlated with Ki 67 in hyperplastic and noninvasive neoplastic breast lesions. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:1057-1066. doi:10.1007/s00432-014-1652-0
21. Chapa J., An G., Kulkarni S.A. Examining the Relationship between Pre-Malignant Breast Lesions, Carcinogenesis and Tumor Evolution in the Mammary Epithelium Using an Agent-Based Model. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152298. doi:10.1371/journal.pone.0152298
22. Clarke R.B., Spence K., Anderson E. et al. A putative human breast stem cell population is enriched for steroid receptor-positive cells. *Dev Biol*. 2005;277(2):443-456. doi:10.1016/j.ydbio.2004.07.044
23. Dedić Plavetić N., Jakić-Razumović J., Kulić A., Vrbanc D. Prognostic value of proliferation markers expression in breast cancer. *Med Oncol*. 2013;30(2):523. doi:10.1007/s12032-013-0523-x
24. Dieci M.V., Barbieri E., Piacentini F. et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single institution analysis. *Ann. Oncol*. 2013;24:101-108. doi:10.1093/annonc/mds248
25. Ding K., Li W., Zou Z. et al. CCNB1 is a prognostic biomarker for ER+ breast cancer. *Med Hypotheses*. 2014;83(3):359-364. doi:10.1016/j.mehy.2014.06.013
26. Esserman L.J., Yau C., Thompson C.K. et al. Use of Molecular Tools to Identify Patients With Indolent Breast Cancers With Ultralow Risk Over 2 Decades. *Jama Oncology*. 2017;3(11):1503-1509. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1261
27. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA*. 2011;305(6):569-575. doi:10.1001/jama.2011.90
28. Gonzalez-Angulo A.M., Ferrer-Lozano J., Stemke-Hale K. et al. PI3K Pathway Mutations and PTEN Levels in Primary and Metastatic Breast Cancer. *Mol Cancer*. 2011;10(6):1093-1101. doi:10.1158/1535-7163.mct-10-1089
29. Green A.R., Aleskandarany M.A., Agarwal D. et al. MYC functions are specific in biological subtypes of breast cancer and confers resistance to endocrine therapy in luminal tumours. *Br J Cancer*. 2016;114:917-928.
30. Jobard E.A., Pontoizeau C., Blaise B.J. et al. Serum nuclear magnetic resonance-based metabolic signature of advanced metastatic human breast cancer. *Cancer Lett*. 2014;343(1):33-41. doi:10.1016/j.canlet.2013.09.011
31. Kalinsky K., Lim E.A., Andreopoulou E. et al. Increased expression of tumor proliferation genes in Hispanic women with early-stage breast cancer. *Cancer Invest*. 2014;32(9):439-444. doi:10.3109/07357907.2014.958232
32. Kato S., Lippman S.M., Flaherty K.T., Kurzrock R. The Conundrum of Genetic "Drivers" in Benign Conditions. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2016;108(8):djwo36. doi: 10.1093/jnci/djwo36
33. Khazai L., Rosa M. Use of Immunohistochemical Stains in Epithelial Lesions of the Breast. *Cancer Control*. 2015;22(2):220-225. doi:10.1177/107327481502200214
34. Kontzoglou K., Palla V., Karaolani G. et al. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*. 2013;84(4):219-225. doi:10.1159/000346475
35. Kumar G.L., Rudbeck L. Immunohistochemical methods. In.: Key M. Immunohistochemical staining methods. A guide. USA: Dako; 2011. pp. 91-97.
36. Le A., Lane A.N., Hamaker M. et al. Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. *Cell Metab*. 2012;15:110-121. doi:10.1016/j.cmet.2011.12.009.

37. Lee H.J., Kim J.Y., Park S.Y. et al. Clinicopathologic Significance of the Intratumoral Heterogeneity of HER2 Gene Amplification in HER2-Positive Breast Cancer Patients Treated With Adjuvant Trastuzumab. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(4):570-578. doi:10.1309/ajcp51hcgpopwscy
38. Li R., Campos J., Iida J. A Gene Regulatory Program in Human Breast Cancer. *Genetics.* 2015;201(4):1341-1348. doi:10.1534/genetics.115.180125
39. Lindström L.S., Karlsson E., Wilking U.M. et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(21):2601–2608. doi:10.1200/jco.2011.37.2482
40. Mao X.Y., Fan C.F., Wei J. et al. Increased N-myc downstream-regulated gene 1 expression is associated with breast atypia-to-carcinoma progression. *Tumour Biol.* 2011;32:1271-1276. doi:10.1007/s13277-011-0232-z
41. Nassar A., Hoskin T.L., Stallings-Mann M.L. et al. Ki-67 expression in sclerosing adenosis and adjacent normal breast terminal ductal lobular units: a nested case-control study from the Mayo Benign Breast Disease Cohort. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015;151(1):89-97. doi:10.1007/s10549-015-3370-y
42. Obr A.E., Edwards D.P. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;357(1-2):4-17. doi:10.1016/j.mce.2011.10.030
43. Pape-Zambito D., Jiang Z., Wu H. et al. Identifying a highly-aggressive DCIS subgroup by studying intra-individual DCIS heterogeneity among invasive breast cancer patients. *PLoS One.* 2014;9(6):e100488. doi:10.1371/journal.pone.0100488
44. Peurala E., Koivunen P., Haapasaari K.M. et al. The prognostic significance and value of cyclin D1, CDK4 and p16 in human breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2013;15(1):R5. doi:10.1186/bcr3376
45. Ren J., Jin F., Yu Z. et al. MYC overexpression and poor prognosis in sporadic breast cancer with BRCA1 deficiency. *Tumour Biol.* 2013;34(6):3945-3958. doi:10.1007/s13277-013-0983-9
46. Rohan T.E., Hartwick W., Miller A.B., Kandel R.A. Immunohistochemical Detection of c-erbB-2 and p53 in Benign Breast Disease and Breast Cancer Risk. *J National Cancer Institute.* 1998; 90(17):1262–1269. doi:10.1093/jnci/90.17.1262
47. Sasaki Y., Miki Y., Hirakawa H. et al. Immunolocalisation of estrogen-producing and metabolizing enzymes in benign breast disease: comparison with normal breast and breast carcinoma. *Cancer Sci.* 2010;101(10):2286-2292. doi:10.1111/j.1349-7006.2010.01673.x
48. Saunus J.M., Quinn M.C., Patch A.M. Integrated genomic and transcriptomic analysis of human brain metastases identifies alterations of potential clinical significance. *J Pathol.* 2015;237(3):363-378. doi:10.1002/path.4583
49. Sidransky D., Von Eschenbach A., Tsai Y.C. et al. Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. *Science.* – 1991;252(5006):706-709.
50. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273– 1283. doi:10.1056/nejmoa0910383
51. Song X.X., Song X.D., Wang M. et al. Integration of gene expression data and genetic variations involved in breast cancer. *J BUON.* 2016;21(1):61-69.
52. Spranklin L., Nair S. Discordance of receptor status in breast cancer throughout tumor progression and the associated prognostic implications: A case report and review of the literature. *Cancer Treatment Communications.* 2016;5:36–38.
53. Stark A., Hulka B.S., Joens S. et al. Her-2 new Amplification in Benign Breast Disease and the Risk of Subsequent Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(2):267–276. doi:10.1200/jco.2000.18.2.267
54. Stine Z.E., Walton Z.E., Altman B.J. et al. MYC, Metabolism, and Cancer. *Cancer Discov.* 2015;5(10):1024-1039. doi:10.1158/2159-8290.cd-15-0507
55. Suo C., Hrydziuszko O., Lee D. et al. Integration of somatic mutation, expression and functional data reveals potential driver genes predictive of breast cancer survival. *Bioinformatics.* 2015;31(16):2607-2613. doi:10.1093/bioinformatics/btv164
56. Wang C., Mayer J.A., Mazumdar A. et al. Estrogen induces c-myc gene expression via an upstream enhancer activated by the estrogen receptor and the AP-1 transcription factor. *Molecular endocrinology.* 2011;25:1527-1538. doi:10.1210/me.2011-1037

57. Wang L., Di L.-J. BRCA1 And Estrogen/Estrogen Receptor In Breast Cancer: Where They Interact? *Int. J. Biol. Sci.* 2014;10(5):566-575. doi:10.7150/ijbs.8579
58. Wang X., Yarid N., McMahon L. et al. Expression of Androgen Receptor and Its Association With Estrogen Receptor and Androgen Receptor Downstream Proteins in Normal/Benign Breast Luminal Epithelium. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2014;22(7):498-504. doi:10.1097/pai.0b013e3182a20933
59. Weissenbacher T.M., Zschage M., Janni W. et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumornode-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(1):27-34. doi:10.1007/s10549-010-0917-9
60. Witkiewicz A.K., Ertel A., McFalls J. et al. RB-Pathway Disruption Is Associated with Improved Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(18):5110-5122. doi:10.1158/1078-0432.ccr-12-0903
61. Yang X.Q., Wang F.B., Chen C. et al. High Ki-67 expression is a poor prognostic indicator of 5-year recurrence free survival in patients with invasive breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(11):3101-3105.
62. Zhao Z., Qiao J.X., Shetty A. et al. Regulation of estrogen receptor signaling in breast carcinogenesis and breast cancer therapy. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2014;71(8): 1549. doi:10.1007/s00018-013-1376-3
63. Zubor P., Hatok J., Moricova P. et al. Gene expression profiling of histologically normal breast tissue in females with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Mol Med Rep.* 2015;11(2):1421-1427. doi:10.3892/mmr.2014.2863

ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Гавриленко Д. А.¹ Гаус О.В.¹,

¹ - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Гавриленко Дарья Александровна, студентка 505 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, gavrilenko.darigav@yandex.ru

Резюме

Синдром раздраженного кишечника – это распространённое гастроинтестинальное функциональное расстройство, которое значительно снижает качество жизни пациента и является тяжелым экономическим бременем для систем здравоохранения многих стран мира. На сегодняшний день вопросом открытых дискуссий остается оптимизация существующих подходов к курации и лечению пациентов с СРК. Для этого были предприняты попытки выделения различных фенотипов заболевания, в частности постинфекционного варианта. В данном случае возникновение гастроинтестинальных симптомов, соответствующих диагностическим критериям СРК, находятся в прямой хронологической связи с эпизодами острой кишечной инфекции (ОКИ). Длительное время ПИ-СРК рассматривался как исход паразитарной, протозойной или бактериальной инфекции. По мере глобального распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), стала очевидной тенденция к росту числа новых случаев СРК в популяции, что побудило медицинское сообщество по-новому взглянуть на проблему ПИ-СРК. Это обусловлено непосредственным вовлечением в патологический процесс органов пищеварительного тракта при заражении SARS-CoV-2 и хронизацией воспалительного процесса. Также выявлено нарушение качественного и количественного состава микробиоты у пациентов с COVID-19, которое аналогично дисбиозу при СРК. Немаловажным является то, что во время пандемии претерпевают изменения образ жизни и пищевые предпочтения в популяции. В свою очередь, возрастающий уровень тревоги и депрессии и нерациональное питание служат предикторами развития СРК. Также факторами риска СРК является молодой возраст, женский пол, тяжелое течение ОКИ (абдоминальная боль, диарея более 7 дней, наличие примеси крови в кале). К сожалению, в настоящее время отсутствуют конкретные стратегии ведения пациентов с ПИ-СРК. В основе тактики терапии лежит симптоматический подход, основанный на купировании тех или иных

симптомов заболевания. В данном обзоре обобщены и представлены современные сведения о возможных механизмах развития ПИ-СРК, в том числе, у лиц, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: функциональные гастроинтестинальные расстройства, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, острая кишечная инфекция, COVID-19, модуляция микробиоты, повышенная кишечная проницаемость, метаболизм нейротрансмиттеров

Список выбранных сокращений и их определения

СРК – синдром раздраженного кишечника

ОКИ – острая кишечная инфекция

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых часто встречаемых функциональных гастроинтестинальных расстройств, которым, по разным оценкам, страдают от 9 до 23% взрослых людей в популяции [1]. Известно, что СРК оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов, а также является тяжелым экономическим бременем для систем здравоохранения многих стран мира [24, 40]. С целью повышения эффективности терапии и оптимизации существующих подходов к курации были предприняты попытки выделения различных фенотипов заболевания, в частности постинфекционного варианта. Под термином постинфекционный синдром раздраженного кишечника (ПИ-СРК) понимается возникновение гастроинтестинальных симптомов, соответствующих диагностическим критериям СРК и находящихся в прямой хронологической связи с эпизодом острой кишечной инфекции (ОКИ) [4].

Впервые феномен стойкого сохранения гастроинтестинальных симптомов у лиц,

перенесших дизентерию, был описан в 1962 г. [10]. В последующем было показано, что почти треть пациентов с СРК отмечают появление первых симптомов заболевания после ОКИ, а распространенность ПИ-СРК в различных географических регионах колеблется в диапазоне от 5 до 32% [10, 52]. Опубликованный в 2017 г. мета-анализ, обобщивший данные крупных эпидемиологических исследований последних лет, продемонстрировал, что частота возникновения новых случаев СРК через 12 месяцев после эпизода ОКИ составляет 10,1% (95%ДИ 7,2-14,1). При этом вероятность формирования СРК выше после перенесенной паразитарной инвазии или инфекции, вызванной простейшими (49%), чем в исходе бактериального гастроэнтерита (13,8%) [32]. Характерной клинической особенностью ПИ-СРК является преобладание диарейного (40%) или смешанного (46%) варианта нарушения моторики, на долю варианта с преобладанием запоров приходится порядка 15% случаев [32].

Независимыми факторами риска развития ПИ-СРК являются молодой возраст и женский пол [37, 38]. Важно отметить,

что гастроэнтерит, перенесенный в детстве, может приводить к развитию ПИ-СРК даже спустя многие годы, что продемонстрировано в проспективном исследовании Cremon S. et al., под наблюдением которых находились 1811 детей, пострадавших от вспышки сальмонеллеза в 1994 г. При контрольном обследовании через 16 лет в данной когорте лиц статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, диагностировался СРК, распространенность заболевания составила 35,3% и 20,5% в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,008$) [15].

В качестве еще одного фактора, способствующего развитию ПИ-СРК, рассматривается наличие тревожно-депрессивных расстройств в анамнезе. Так, Nielsen H.L. на когорте из 268 пациентов продемонстрировали, что те, у кого в исходе *Samrulobacter*-ассоциированного гастроэнтерита формировался ПИ-СРК, в 2,3 раза чаще имели проявления депрессии и в 2 раза чаще - признаки тревоги [39]. В работе Ruigómez A. et al. показано, что наряду с повышенным уровнем тревоги и депрессии риск ПИ-СРК увеличивается у лиц с нарушениями сна и перенесенными ранее психотравмирующими событиями [46]. Примечательно, что особенности клинического течения самой ОКИ также могут предопределять высокую вероятность дебюта ПИ-СРК в последующем. В целом ряде клинических исследований установлено, что абдоминальная боль, диарея более 7 дней, а также наличие примеси крови в кале достоверно повышают риск развития ПИ-СРК [33, 37, 53]. Дискутабельным остается вопрос, касающийся приема антибактериальных препаратов, используемых для лечения ОКИ, которые, как известно, имеют много побочных эффектов со стороны пищеварительного

тракта. Действительно, в отдельных работах применение антибиотиков было ассоциировано с ПИ-СРК, однако в данном случае речь шла об использовании абсорбируемых антибактериальных препаратов с системным действием [39, 42, 45, 53, 54].

Выделение ПИ-СРК в отдельный фенотип заболевания ознаменовало начало «эры пробиотиков» в терапии СРК и появление целого ряда исследований, демонстрирующих высокую эффективность применения пробиотических компонентов как с целью профилактики формирования ПИ-СРК у лиц с ОКИ, так и с целью уменьшения выраженности симптомов у пациентов с уже имеющимся заболеванием [41, 58].

Текущая ситуация с глобальным распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) заставила медицинское сообщество по-новому взглянуть на проблему ПИ-СРК.

Интернет-опрос населения, проведенный с мая по июнь 2020 г., в котором приняли участие 2704 человек из 33 стран, показал, что уже через 3 месяца от начала пандемии порядка 5% респондентов отметили появление у них гастроинтестинальных симптомов, удовлетворяющих диагностическим критериям СРК. Более того, об ухудшении эмоционального и физического самочувствия сообщили 11% респондентов с уже установленным ранее диагнозом СРК [43].

Известно, что эпителий кишечника является «входными воротами» для инфекции COVID-19 и участвует в проникновении вируса в организм посредством связывания S-протеина SARS-CoV-2 с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту 2 типа (АПФ-2) на поверхности эпителиальных клеток тонкой и толстой кишки [21]. Длительную персистенцию SARS-CoV-2 в кишечнике

подтверждает факт обнаружения вирусной РНК в образцах кала у большей части пациентов с COVID-19, даже после исчезновения респираторных симптомов и получения отрицательного результата ПЦР-тестирования мазка из ротоили носоглотки [29]. С учетом непосредственного вовлечения в патологический процесс органов пищеварительного тракта особо острой стала проблема долгосрочных эффектов вируса SARS-CoV-2 на их состояние и функционирование. Действительно, по мере распространения COVID-19 многие клиницисты столкнулись с ростом числа новых случаев СРК у лиц, перенесших инфекцию, и накопленные в настоящее время данные позволяют с уверенностью говорить о существовании нового поствирусного варианта заболевания.

Остановимся более подробно на патогенезе ПИ-СРК, в том числе, ассоциированного с COVID-19. Учитывая тот факт, что ПИ-СРК представляет собой отдельный фенотип заболевания, неустанно предпринимаются попытки выяснить существуют ли для него какие-то уникальные патофизиологические механизмы. В качестве таковых рассматриваются модуляция кишечной микробиоты, повышение кишечной проницаемости и аномальный метаболизм нейротрансмиттеров (рис. 1) [49]

Как известно, кишечная микробиота оказывает целый спектр благоприятных эффектов, в том числе обеспечивает организму хозяина иммунологическую защиту от неблагоприятного воздействия внешней среды посредством регуляции иммунных реакций [56]. Доказано, что микробиота кишечника путем повышения цитотоксичности естественных клеток-киллеров и фагоцитоза макрофагов, а также взаимодействия с Т-хелперами, дендритными и плазматическими клетками, играет жизненно важную роль в

формировании как врожденного, так и адаптивного иммунитета [3].

У взрослого человека состав кишечной микробиоты достаточно разнообразен и относительно стабилен на протяжении многих десятилетий, однако на его формирование оказывает влияние целый спектр факторов, в том числе, метод родоразрешения, вид вскармливания, особенности диеты, прием лекарственных препаратов и т.д. [23]. Установлено, что с одной стороны, изменение видового состава микробиоты повышает восприимчивость к развитию ОКИ, а с другой стороны, сама кишечная инфекция в последующем может оказывать стойкое негативное воздействие на состояние микробиома [56]. При этом в подавляющем большинстве случаев после эпизода ОКИ микробиота способна восстанавливать свой качественный и/или количественный состав в течение нескольких месяцев, но этого не наблюдается у тех, у кого впоследствии развивается ПИ-СРК [17]. К примеру, показано, что у лиц с преобладанием бактерий типа Clostridiales в составе кишечной микробиоты чаще наблюдается состояние эубиоза после ОКИ, тогда как доминирование представителей сообщества Bacteroidetes будет способствовать сохранению стойкого дисбиоза, который в свою очередь, может привести к высвобождению провоспалительных цитокинов, активации иммунной системы, нарушению состава желчных кислот и еще более усугубить дисбиотические нарушения (рис. 2) [4].

Микробиота кишечника у пациентов с ПИ-СРК схожа с таковой при неинфекционном варианте СРК с преобладанием диареи, для которого характерно истощение видового состава, уменьшение численности бутират-продуцирующих бактерий *Erysipelotrichaceae*, *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium* и

Faecalibacterium на фоне увеличения представительства метан-продуцирующих *Methanobacteriales*, *Proteobacteria*, *Veillonella* и *Firmicutes* [8, 11]. Среди пациентов с COVID-19 описана аналогичная картина дисбиоза с увеличением относительной численности условно-патогенных микроорганизмов и патобионтов (*Bacteroides nordii*, *Actinomyces viscosus*, *Clostridium hathewayi*), уменьшением представителей комменсальной микробиоты, бутират- и пропионат-продуцирующих бактерий (*Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus obeum*), а также снижение бактериального разнообразия [59]. Дисбиотические нарушения способствуют хронизации воспаления в слизистой оболочке кишечника, повышению кишечной проницаемости и мальабсорбции желчных кислот, что в свою очередь, приводит к изменению кишечной моторики, развитию висцеральной гиперчувствительности, а следовательно, к появлению гастроинтестинальных симптомов, типичных для СРК [47].

Хорошо известно, что мукозальный кишечный барьер является своеобразной динамической системой, поддерживающей гомеостаз организма, целостность которого также нарушается при ПИ-СРК, что впервые было показано Marshall J.K. et al. при помощи «двойного сахарного теста» [36]. Повышение кишечной проницаемости, в свою очередь, приводит к чрезмерной антигенной стимуляции с последующей активацией иммунной системы в кишечной стенке, усиливающих выраженность воспаления и висцеральной гиперчувствительности [35]. Формированию висцеральной гиперчувствительности при ПИ-СРК способствует также увеличение экспрессии рецепторов, активируемых протеазой (PAR-2), в слизистой оболочке толстой

кишки и количества тучных клеток вокруг нервных волокон энтеральной нервной системы [20, 55]. Показано, что плотность инфильтрата, состоящего из тучных клеток, вокруг терминалей афферентных нервных волокон коррелирует с выраженностью абдоминальной боли и вздутия живота [14]. Кроме того, в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки пациентов с ПИ-СРК, повышено число резидентных CD68 и кальпротектин-положительных макрофагов, по сравнению со здоровыми лицами [31, 50]. Сообщается также об увеличении содержания интраэпителиальных лимфоцитов, лимфоцитов CD3 и CD8 в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ПИ-СРК, даже через 3 года после перенесенной ОКИ [50]. При этом количество лимфоцитов в эпителиальной выстилке и собственной пластинке слизистой оболочки отрицательно коррелируют с микробным разнообразием, что подтверждает роль микробиоты в активации иммунной системы при ПИ-СРК [51]. Исследования последних лет, направленные на изучение функциональных подгрупп лимфоцитов и их роли в развитии СРК, показали, что при ПИ-СРК преобладающими субпопуляциями Т-лимфоцитов являются V β 1 $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, повышение которых выявляется как в периферической крови, так и в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки [18]. Данные клетки относятся к гетерогенной субпопуляции Т-клеток с Т-клеточным рецептором, состоящим из γ - и δ -цепей ($\gamma\delta$ TCR) [6] и являются клетками «первой линии защиты» [7]. Среди основных биологических эффектов Т-клеток с $\gamma\delta$ TCR выделяют цитотоксичность, иммунорегуляцию, презентацию антигенов и восстановление поврежденных клеток и тканей [2]. Согласно данным гистологических исследований, репликация SARS-CoV-2 в эпителии кишечника

также сопровождается развитием воспалительной инфильтрации слизистой оболочки, состоящей из лимфоцитов, эозинофилов, тучных и плазматических клеток, что клинически ассоциировано с возникновением диареи и повышением концентрациями фекального кальпротектина [21, 29, 43].

Важными регуляторами многих функций кишечника, в частности, моторики и сенсорного восприятия, считаются энтерохромаффинные клетки, синтезирующие нейромедиаторы, посредством которых обеспечивается передача висцеральных сигналов от стенки кишки к центральной нервной системе. Наиболее изученным нейротрансмиттером при СРК является серотонин. В фундаментальных работах продемонстрирована способность некоторых бактерий, в частности, представителей семейства *Clostridiales*, *Shigella flexneri* и *Campylobacter jejuni* повышать синтез серотонина, стимулируя энтероэндокринные клетки, что проявляется развитием диареи и абдоминальной боли [44, 49]. В начале 2021 г. в журнале Gut опубликованы данные Ha S. et al. о высокой плазменной концентрации серотонина и среди лиц с COVID-19, предъявляющих жалобы на абдоминальную боль и диарею [27]. Данный феномен также связывают с изменением состава кишечной микробиоты на фоне инфекции.

Вместе с тем рост числа новых случаев ПИ-СРК в настоящее время может быть следствием психосоциальных нарушений, возникших во время пандемии COVID-19. Фактически, изоляция и социальное дистанцирование кардинально изменили поведение человека, характерными чертами которого стали нездоровое питание, снижение физической активности, появление пагубного пристрастия к алкоголю (или рецидив у ранее воздерживающихся лиц), уменьшение

межличностного взаимодействия, повышение уровня тревоги и депрессии [16, 22]. увеличение частоты тревожно-депрессивных расстройств среди населения обусловлено не только ограничительными мероприятиями, но и страхом тяжело заболеть или потерять близких [34].

Кроме того, все больше появляется эпидемиологических сведений об изменении образа жизни и выбора пищевых предпочтений во время пандемии, а как известно, диетический фактор является одним из главных в развитии гастроинтестинальных симптомов при СРК. По данным онлайн-опроса, проведенного в Польше, показано, что за время карантина 43,5% респондентов стали есть больше, а 51,3% начали делать частые перекусы между приемами пищи. Почти 30% опрошенных отметили увеличение у них массы тела, которое связывали с повышенным потреблением продуктов быстрого приготовления, газированных напитков, сладостей и снижением физической активности [48]. Аналогичные данные получены в Испании, где во время изоляции населения значительно возросла калорийность потребляемой пищи, а ее питательная ценность, напротив, существенно снизилась [5]. Анкетирование родителей японских школьников также продемонстрировало ухудшение качества питания детей, особенно в семьях с низким доходом или чьи родители потеряли работу во время пандемии [30].

Несмотря на высокую актуальность проблемы, в настоящее время отсутствуют конкретные стратегии ведения пациентов с ПИ-СРК. Как и в случае с СРК в целом, в основе терапии лежит симптоматический подход, основанный на купировании тех или иных симптомов заболевания. К немедикаментозным методам лечения относится модификация

образа жизни, прежде всего, нормализация психоэмоционального фона, и диетотерапия. Положительный эффект в отношении купирования абдоминальной боли, диареи и вздутия живота при СРК доказан для диеты с низким содержанием FODMAP [28].

Для купирования абдоминальной боли рекомендовано применение спазмолитиков таких как гиосцин, пинавериум, мебеверин, тримебутин или альверин [9]. В качестве препаратов «второй линии» могут использоваться психотропные препараты с антихолинергической активностью (трициклические антидепрессанты) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [19, 25]. При преобладании нарушений моторики целесообразно рассмотреть назначение лекарственных препаратов с противодиарейным или слабительным действием, соответственно.

Учитывая наличие доказанной роли дисбиотических изменений микробиоты в развитии ПИ-СРК, в том числе у лиц, перенесших COVID-19, в качестве одного из потенциальных методов профилактики и лечения заболевания рассматривается коррекция состава микробиоты. С этой целью может применяться деконтаминация условно-патогенных и патогенных бактерий кишечными антисептиками или антибиотиками с низкой системной абсорбцией, а также назначение пробиотиков. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об эффективности пробиотиков в отношении снижения висцеральной гиперчувствительности и выраженности основных клинических проявлений СРК, прежде всего, абдоминальной боли и нарушений привычной деятельности кишечника [26]. Кроме

того, под действием некоторых пробиотических штаммов показано уменьшение экспрессии гена TRH1, который кодирует синтез фермента триптофан-гидроксилазы, регулирующего продукцию серотонина [13]. Сообщается также о способности *Bifidobacterium* ингибировать активность трансмембранных сериновых протеаз на колоноцитах, которые в большом количестве обнаруживаются в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у больных с СРК [12]. Как известно, сериновые протеазы активируют нейроны энтеральной нервной системы, способствуя формированию афферентных ноцицептивных импульсов, и как следствие, абдоминальной боли. Вместе с тем они участвуют в разделении S-протеина SARS-CoV-2 на S1 и S2 субъединицы, чем обеспечивают непосредственный процесс проникновения вируса внутрь клетки и запуска последующего воспалительного каскада [57]. Возможно, данные исследования послужат толчком к началу новой «эры пробиотиков» в терапии ПИ-СРК в условиях пандемии COVID-19, все это еще предстоит уточнить в ближайшее время.

В заключении хотелось бы еще раз отметить, что рост новых случаев СРК в условиях пандемии COVID-19 возрождает интерес исследователей и клиницистов к проблеме ПИ-СРК, которая в настоящее время приобрела новый, особо острый характер. Безусловно, необходимо дальнейшее накопление и систематизация данных, позволяющих выделить основные факторы риска и уникальные патогенетические механизмы развития ПИ-СРК у лиц, перенесших COVID-19, с целью их своевременной коррекции и профилактики заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Baranskaya Y.K. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Ross z gastroenterol. Gepatol, koloproktol.* 2017;27(5):76-93. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93. Russian (Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е. А. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2017;27(5):76–93. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93).
- Nizhegorodova D.B., Zafranskaya M.M. $\gamma\delta$ T-lymphocytes: general characteristics, subpopulation profile, biological role, and functional features. *Med. Immunol.* 2009;11(3-3):115-130. Russian (Нижегородова Д. Б., Зафранская М. М. $\gamma\delta$ T-лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные особенности. *Медицинская иммунология* 2009;11(3-3):115-130).
- Azad M.A.K., Sarker M., Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *Bio-med. Res. Int.* 2018;2018:8063647. doi.org/10.1155/2018/8063647.
- Barbara G., Grover M., Bercik P et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2019;156(1):46-58, e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.
- Battle-Bayer L., Aldaco R., Bala A. et al. Environmental and nutritional impacts of dietary changes in Spain during the COVID-19 lockdown. *Sci. Total. Environ.* 2020;748:141410. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.141410.
- Born W.K., Jin N., Aydintug M.K. et al. $\gamma\delta$ T lymphocytes-selectable cells within the innate system? *J Clin Immunol.* 2007;27(2):133-44. doi: 10.1007/s10875-007-9077-z.
- Born W.K., Reardon C.L., O'Brien R.L. The function of $\gamma\delta$ T cells in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2006;18(1):31-8. doi: 10.1016/j.coi.2005.11.007.
- Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Siddle J.P., Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):521-30, e248. doi:10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x.
- Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(12):2266-72. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04895.x.
- Chaudhary N.A., Truelove S.C. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q. J. Med.* 1962;(31):307–322.
- Chong P.P., Chin V.K., Looi C.Y. et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front. Microbiol.* 2019;10:1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136.
- Chong, P.P., Chin, V.K., Looi, C.Y. et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front. Microbiol.* 2019;10:1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136.
- Connel M., Shin A., James-Stevenson T. et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy of patented probiotic, VSL#3, in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018;30(12):e13427. doi:10.1111/nmo.
- Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D., Cogliandro R.F., De Giorgio R. et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104(2):392-400. doi: 10.1038/ajg.2008.94.
- Cremon C., Stanghellini V., Pallotti F. et al. Salmonella gastroenteritis during childhood is a risk factor for irritable bowel syndrome in adulthood. *Gastroenterology* 2014;147(1):69-77. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.013.
- Di Renzo L., Gualtieri P., Pivari F., Soldati L., Attinà A., Cinelli G. et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID19 lockdown: an Italian survey. *J. Transl. Med.* 2020;18(1):229. doi: 10.1186/s12967-020-02399-5.

- Dicksved J., Ellström P., Engstrand L., Rautelin H. Susceptibility to *Campylobacter* infection is associated with the species composition of the human fecal microbiota. *mBio*. 2014;5(5):e01212-14. doi: 10.1128/mBio.01212-14.
- Dong L.W., Sun X.N., Ma Z.C. et al. Increased Vδ1γδT cells predominantly contributed to IL-17 production in the development of adult human post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):271. doi: 10.1186/s12876-021-01722-8.
- Drossman D.A., Tack J., Ford A.C. et al. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology* 2018;154(4):1140-1171, e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279.
- Du L., Long Y, Kim J.J. et al. Protease Activated Receptor-2 Induces Immune Activation and Visceral Hypersensitivity in Post-infectious Irritable Bowel Syndrome Mice. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):729-739. doi: 10.1007/s10620-018-5367-y.
- Effenberger M., Grabherr F. Mayr L. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut* 2020;69(8):1543-1544. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
- Ernstsen L., Havnen A. Mental health and sleep disturbances in physically active adults during the COVID-19 lockdown in Norway: does change in physical activity level matter? *Sleep Med*. 2021;77:309-312. doi: 10.1016/j.sleep.2020.08.030.
- Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M. et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013;341(6141):1237439. doi: 10.1126/science.1237439.
- Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R. et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol*. 2019;23(7):2986-3000. doi: 10.26355/eurrev_201904_17580.
- Ford A.C., Brandt L.J., Young C. et al. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2009;104(7):1831-43; doi: 10.1038/ajg.2009.223.
- Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2014;109(10):1547-61. doi: 10.1038/ajg.2014.202. 59
- Ha S., Jin B., Clemmensen B. et al. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. *Gut* 2021;70(10):2015-2017. doi:10.1136/gutjnl-2020-323542.
- Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J., Gibson P.R., Muir J.G. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146(1):67-75, e5. doi: 10.1016/j.gastro.2013.09.046.
- Han C., Duan C., Zhang S. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients with Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am. J Gastroenterol*. 2020;115(6):916-923. doi: 10.14309/ajg.000000000000664.
- Horikawa C., Murayama N., Kojima Y. et al. Changes in Selected Food Groups Consumption and Quality of Meals in Japanese School Children during the COVID-19 Pandemic. *Nutrients* 2021;13(8):2743. doi: 10.3390/nu13082743.
- Kim H.S., Lim J.H., Park H., Lee S.I. Increased immunoendocrine cells in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute *Shigella* infection--an observation in a small case control study. *Yonsei Med. J*. 2010;51(1):45-51. doi: 10.3349/ymj.2010.51.1.45.
- Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J. et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;152(5):1042-1054, e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.039.
- Koh S.J., Lee D.H., Lee S.H. et al. Incidence and risk factors of irritable bowel syndrome in community subjects with culture-proven bacterial gastroenteritis. *Korean J. Gastroenterol*. 2012;60(1):13-8. doi: 10.4166/kjg.2012.60.1.13.
- Lima C.K.T., Carvalho P.M.M., Lima I.A.A.S. et al. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res*. 2020;287:112915. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112915.
- Long Y., Du L., Kim J.J. et al. MLCK-mediated intestinal permeability promotes immune activation and visceral hypersensitivity in PI-IBS mice. *Neurogastroenterol. Motil*. 2018;30(9):e13348. doi: 10.1111/nmo.13348 35.

- Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004;20(11-12):1317-22. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02284.x.
- Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W.F. et al. Walkerton Health Study Investigators. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006; 131(2):445-50, quiz660. doi: 10.1053/j.gastro.2006.05.053.
- Neal K.R., Hebden J., Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997;314(7083):779-82. doi: 10.1136/bmj.314.7083.779.
- Nielsen H.L., Engberg J., Ejlersen T., Nielsen H. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after *Campylobacter concisus* infection. *Scand. J Gastroenterol.* 2014;49(5):545-51. doi: 10.3109/00365521.2014.886718 19
- Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C. et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology* 2019;156(1):254-272, e11. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.
- Pinto-Sanchez M.I., Smecuol E.C., Temprano M.P. et al. *Bifidobacterium infantis* NLS super strain reduces the expression of alpha-Defensin-5, a marker of innate immunity, in the mucosa of active celiac disease patients. *J. Clin. Gastroenterol.* 2017;51:814-817. doi: 10.1097/MCG.0000000000000687
- Pitzurra R., Fried M., Rogler G. et al. irritable bowel syndrome among a cohort of European travelers to resource-limited destinations. *J. Travel. Med.* 2011;18(4):250-6. doi: 10.1111/j.1708-8305.2011.00529.x.
- Quek S.X.Z., Loo E.X.L., Demutska A. et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2021;36(8):2187-2197. doi: 10.1111/jgh.15466.
- Rajilić-Stojanović M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38(5):996-1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075.
- Ruigomez A., Garcia Rodriguez L.A., Panes J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):465-469. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.008.
- Ruigomez A., García Rodriguez L.A., Panes J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):465-9. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.008.
- Schmulson M., Davalos M.F., Berumen J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. *Rev. Gastroenterol. Mex. (Engl Ed)* 2020;85(3):282-287. doi: 10.1016/j.rgmx.2020.04.001.
- Sidor A., Rzymiski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. *Nutrients* 2020;12(6):1657. doi: 10.3390/nu12061657.
- Spiller R. Significance of Postinfectious Irritable Bowel Syndrome? *Gastroenterology* 2018;S0016-5085(18)35282-X. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.034.
- Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47(6):804-11. doi: 10.1136/gut.47.6.804.
- Sundin J., Rangel I., Fuentes S. et al. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;41(4):342-51. doi: 10.1111/apt.13055.
- Thabane M., Marshall J.K. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World. J. Gastroenterol.* 2009;15(29):3591-6. Doi: 10.3748/wjg.15.3591.
- Thabane M., Simunovic M., Akhtar-Danesh N. et al. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. *Am. J Gastroenterol.* 2010;105(4):933-9. doi: 10.1038/ajg.2010.74.
- Törnblom H., Holmvall P., Svenungsson B., Lindberg G. Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: a five-year follow-up in a Swedish cohort of adults. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;5(4):461-4. doi: 10.1016/j.cgh.2007.01.007.
- Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and

its pathogenesis. Gut 2004;53(8):1096-101. doi: 10.1136/gut.2003.021154.

Yang W., Cong Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases. Cell. Mol. Immunol. 2021;18(4):866-877. doi: 10.1038/s41423-021-00661-4.

Zang R., Gomez Castro M.F., McCune B.T., Zeng Q., Rothlauf P.W. et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. Sci. Immunol.

2020;5(47):eabc3582. doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582.

Zhang Y., Li L., Guo C. et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: A meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2016;16:62.

Zuo T. Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. Gastroenterology 2020;159(3):944-955, e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА У МОЛОДЫХ

Кирх Е.А.¹, Логинова Е.Н.¹

¹ - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме

На современном этапе одним из нерешенных вопросов отечественной кардиологии является высокая смертность населения вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы. Более того, по данным эпидемиологических исследований в России отмечается тенденция к росту внезапной сердечной смерти, в том числе среди лиц молодого, трудоспособного возраста. Ведущим механизмом развития внезапной сердечной смерти у молодых признаны нарушения ритма и проводимости сердца, главным образом – желудочковые тахиаритмии, вызывающие остро возникающее прекращение эффективной сердечной деятельности. При этом наиболее трагичными являются случаи первой и единственной манифестации внезапной сердечной смерти у детей и лиц молодого возраста без структурной патологии сердца. В связи с вышеизложенным, целью настоящего обзора стал анализ генетических причин жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых, возможность их ранней идентификации в рамках персонифицированного диагностического подхода. В обзоре отражены современные представления о генетической основе фатальных аритмий, представлен анализ данных отечественных и зарубежных клинических рекомендаций, научных статей, мнений экспертов. Подробно освещены возможности молекулярно-генетической диагностики при синдроме удлиненного интервала QT, синдроме укороченного интервала QT, синдроме Бругада, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, идиопатической желудочковой тахикардии, аритмогенной дисплазии правого желудочка и ряде других нарушений ритма и проводимости сердца, сопровождающихся высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, в представленном обзоре освещены текущие знания о роли генетических факторов в развитии жизнеугрожающих аритмий, сопровождающихся высоким риском развития внезапной сердечной смерти, а также о значении генетической диагностики при данной патологии. Проведение ранней и качественной персонифицированной диагностики внезапной аритмической сердечной смерти позволит выявлять предрасположенность к развитию фатального события задолго до его возникновения, что будет способствовать своевременному проведению профилактических мероприятий, сохранению трудоспособности, творческой и социальной активности пациентов молодого возраста, повысит качество жизни.

Введение

Одним из нерешенных вопросов современной отечественной кардиологии по-прежнему является высокая смертность населения вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы (614 на 100 000 жителей в год), превышая аналогичные показатели в Европе [2, 14, 15]. Кроме того, согласно эпидемиологическим данным, в России отмечается тенденция к росту числа случаев внезапной сердечной смерти (ВСС), в том числе среди лиц молодого, трудоспособного возраста [2, 15]. В работе «Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины» А.В. Ардашев и соавторы подчеркивают необходимость дифференцировать внезапную сердечную смерть и внезапную смерть, возникшую вследствие массивной тромбоэмболии легочной артерии, разрыва аневризмы сосудов головного мозга и т.д. [1]. Эта необходимость обусловлена, в том числе, существенными различиями в статистических данных, характеризующих распространенность ВСС в разных исследованиях и в разных странах [1, 9]. Между тем, согласно данным Федеральной службы государственной статистики в РФ в 2018 г., смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний составляет не менее 290 на 100 000 человек населения (составляя половину всех кардиальных летальных исходов) [10, 15]. Ее ведущим механизмом развития у молодых признаны нарушения ритма и проводимости сердца, главным образом – желудочковые тахикардии, вызывающие остро возникающее прекращение эффективной сердечной деятельности. При этом наиболее трагичными являются случаи первой и единственной манифестации ВСС у детей и лиц молодого

возраста без структурной патологии сердца, задолго до появления первых симптомов заболевания [7, 9, 15]. Учитывая это, по-прежнему актуальным является изучение самых ранних, генетических предвестников фатальных аритмий. За последние пять лет отмечены серьезные достижения в области генетических технологий, исследований, посвященных скринингу генов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с риском развития фатальных аритмий [3]. Открытия в сфере молекулярной диагностики позволили достичь существенных успехов в изучении первичных аритмических патологий сердца, врожденных пороков сердца и других органов, определить механизм развития ряда кардиомиопатий [11]. При этом тяжесть течения того или иного вида аритмий во многом зависит от степени выраженности нарушения функции кодируемого измененным геном мутантного белка [11]. Благодаря технологии секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) стало возможным исследовать многие сегменты дезоксирибонуклеиновой кислоты, определять мутации генов, ответственные за высокий риск ВСС [3, 21]. На сегодняшний день показания к генетическим исследованиям внесены в отечественные и зарубежные клинические рекомендации по желудочковым нарушениям ритма и ВСС, брадиаритмиям и нарушениям проводимости [12, 15, 19, 41]. Генетическое исследование аутопсийного материала показано во всех случаях ВСС при подозрении на наследственные кардиоваскулярные заболевания [15]. Настоящий обзор посвящен анализу роли генетических исследований в диагностике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых, что бу-

дет способствовать персонализированному подходу к выбору тактики ведения этой группы пациентов и их родственников.

Согласно литературным данным, у пациентов молодого возраста аритмогенные заболевания чаще всего протекают на фоне нормальной структуры и функции сердца, это так называемые каналопатии, болезни ионных каналов кардиомиоцитов [23]. К ним относятся синдром удлиненного интервала QT (long QT syndrome – LQTS), синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia – CPVT) и синдром короткого интервала QT (short QT syndrome – SQTs), при этом большинство идентифицированных мутаций происходит в генах, кодирующих белки ионных каналов кардиомиоцитов, участвующих в процессах формирования потенциала действия [1, 3, 4, 15, 8, 19, 22, 29, 30]. На современном этапе развития клинической генетики идентифицированы мутации в генах, которые кодируют калиевые (KCNH2, KCNQ1, KCNA5, KCNK1, KCNJ2, KCNJ3, KCNJ5, KCNJ11, KCNJ12), натриевые (SCN5A, SLCBA1) и кальциевые (CACNL1A1, CACNA1H) каналы [28]. При этом с позиций современной кардиологии влияние генетической диагностики на клиническое ведение пациентов молодого возраста с аритмиями не вызывает сомнений. В частности, генетические тесты играют важную роль в выявлении «предсимптомных» или «малосимптомных» молодых лиц с генетическим фенотипом, ассоциированным с риском развития ВСС. Новые возможности для более детальной генетической диагностики у лиц, предрасположенных к развитию фатальных аритмий, несут высокопроизводительные технологии секвенирования [13, 36, 39,

40]. Так, на сегодняшний день, NGS технологии, в том числе полноэкзомное секвенирование, позволяет исследовать панель нарушений ритма сердца, включающая в себя 40 генов, а также их мутаций, связанных с развитием синдрома удлиненного интервала QT, синдрома Бругада, синдрома короткого интервала QT, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии [31]. В таблице 1 представлены ведущие гены, мутации в которых ассоциированы с развитием нарушений ритма и проводимости сердца, как на фоне коморбидной сердечно-сосудистой патологии, так и изолировано [23, 25].

В то же время в медицинской генетике по-прежнему используется клинико-генеалогический метод. В случае наличия мутации только в одном аллеле, при аутосомно-доминантном типе наследования, клинические симптомы аритмии могут носить выраженный характер, вероятность передачи этого аллеля от родителей к детям составит 50% [46]. Именно таким образом наследуется большая часть аритмогенных заболеваний. Другие варианты наследования можно встретить гораздо реже. Четыре наиболее часто встречающихся способа наследования представлены на рисунке 1.

Для того, чтобы болезнь себя проявила при аутосомно-рецессивном типе, необходимо, чтобы мутация затронула обе аллели (если наследуется по одной мутации от каждого родителя), при этом вероятность передачи будет равна 25% (например, синдром удлиненного интервала QT). Существует еще один вариант наследования, когда мутация локализуется в X-хромосоме, в этом случае лица женского пола будут являться перенос-

чиками мутаций, а у мужчин будет развиваться патологический фенотип (рис. 1). По такому типу может наследоваться некомпактная кардиомиопатия левого желудочка, которая также может стать причиной развития фатальной аритмии [3, 46].

Роль генетических исследований в диагностике фатальных аритмий у пациентов молодого возраста.

Среди суправентрикулярных тахикардий жизнеугрожающие аритмии – фибрилляция или трепетание предсердий – могут развиваться у пациентов с манифестирующим синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). Частота случаев ВСС среди пациентов с синдромом WPW составляет от 0,15 до 0,39% [5]. При коротком антеградном рефрактерном периоде пучка Кента проведение импульсов на желудочки с высокой частотой во время фибрилляции предсердий может привести к фибрилляции желудочков [17]. В рутинной клинической практике не используется генетическая диагностика [5]. В то же время, в статье, посвященной предикторам синдрома WPW, Г.В. Матюшин и соавторы сообщают о том, что мутация в гене PRAK2, кодирующем гамма-2 субъединицу аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, приводит к развитию аутосомно-доминантной формы синдрома WPW, что повышает риск развития ВСС у этих пациентов [14]. Кроме того, по данным Г.В. Матюшина и соавторов, снижение вероятности возникновения синдрома WPW у женщин связывают с генотипом 4b/4b гена NOS3. У противоположного пола такой взаимосвязи не обнаружено, что, возможно, обусловлено гормональными влияниями [14]. По данным В.И. Подзолкова и соавторов, мутация гена KCNA5 приводит к увеличению длительности потенциала действия кардиомио-

цитов предсердий и значительно увеличивает риск развития фибрилляции предсердий [17]. Кроме того, при фибрилляции предсердий была выявлена гетерозиготная мутация в гене NPPA, кодирующем предсердный натрийуретический пептид [20].

Генетическое тестирование является обязательным критерием диагностики желудочковых тахикардий и ВСС [12]. Авторы отечественных и зарубежных клинических рекомендаций подчеркивают, что при выявлении у пациента мутации генов, ассоциированных с развитием фатальных аритмий, рекомендуется проведение обследования с целью выявления данной мутации среди всех близких родственников, несмотря на отсутствие у них жалоб, клинических проявлений и/или патологии на ЭКГ, для оценки индивидуального прогноза [12].

Синдром удлиненного интервала QT – это наследственный синдром первичной аритмии, клинически проявляющийся учащенным сердцебиением, обмороком и судорожным синдромом [15, 45]. Средний возраст манифестации клинических проявлений – 14 лет. Удлинение интервала QT возникает в результате сбоя в фазе восстановления потенциала покоя, что приводит к постдеполяризации по типу ранней триггерной активности – одного из патогенетических механизмов развития полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» [45]. У больных с выявленным синдромом удлиненного интервала QT были диагностированы мутации в 13 генах, большая часть которых отвечает за кодирование субъединиц электрически активируемых ионных каналов: калиевых, натриевых или кальциевых. На данный момент скрининг генома позволяет выявить патологические мутации практически в 75% случаев синдрома удлинен-

ного интервала QT в трех основных генах (KCNQ1, KCNH2 и SCN5A), что соответствует 1, 2 и 3 типам данного синдрома и составляет 90% положительно генотипированных случаев [3]. В связи с этим, при наличии у пациента клинических проявлений синдрома удлинения интервала QT либо наследственной предрасположенности, необходимо провести подробный генетический анализ для обнаружения возможных мутаций в генах KCNQ1, KCNH2 и SCN5A (синдром удлиненного интервала QT 1, 2 и 3 типов) [12]. Это необходимо для выбора оптимальной терапевтической стратегии и предсказания дальнейшего течения процесса. Например, выявление носительства определенного генотипа (первого (LQTS1), второго (LQTS2) или третьего (LQTS3)) может существенно повлиять на лечение β -блокаторами, а также определить осложнения в течении заболевания [3]. Помимо этого, если на ЭКГ было зарегистрировано удлинение интервала QT >480 мс при отсутствии других возможных причин, также рекомендуют проведение генетического анализа [12, 33, 34, 45]. Однако, если исследование генотипа показало отрицательный результат в отношении синдрома удлиненного интервала QT, это все же не позволяет наверняка исключить данный диагноз [12].

Синдром Бругада – это патология, вызванная нарушением структуры и функции субъединиц ионных каналов с доминантным типом наследования. Патология чаще встречается среди взрослых групп населения, в 8 раз чаще у мужчин, чем у женщин [35]. При этом фибрилляция желудочков чаще встречается в возрасте 41 ± 15 лет. Катастрофичность ситуации заключается в том, что асинхронная серия непродуктивных сокращений желудочков чаще всего прослеживается во время отдыха или во сне. При этом

факторами, предрасполагающими к развитию фибрилляции желудочков при синдроме Бругада, являются лихорадка, чрезмерное употребление алкоголя и обильное питание [12]. Современными генетическими исследованиями достоверно установлено, что к развитию синдрома Бругада может привести мутация в 21 гене, но только два из них (SCN5A и SACS1Ac) встречаются с частотой более 5% среди всех потенциально позитивных генотипов [3, 30]. По данным разных авторов, мутации в генах основной субъединицы натриевых каналов (SCN5A) удается диагностировать в 30% случаев, поэтому отрицательный результат генетического анализа не позволяет полностью исключить диагноз данного синдрома [12]. Но, как отмечается в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, если имеются изменения на ЭКГ, говорящие о 2 и 3 типе синдрома Бругада, отягощенный семейный анамнез по поводу ВСС, генетический анализ можно не проводить [12].

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия – наследственный вариант адренергически-индуцируемой двунаправленной и полиморфной желудочковой тахикардии. При этом изменения на ЭКГ в покое и нарушения в структуре миокарда могут отсутствовать [38]. Клинические проявления данной аритмии обычно возникают в первом десятилетии жизни и вызваны физической активностью или эмоциональным стрессом. На сегодняшний день идентифицировано 2 генетических типа катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии: доминантный вариант, который кодируется геном рецептором кардиального рианоина (RyR2), и рецессивный вариант, вызванный мутацией в гене кардиального кальсеквестрина (CASQ2). При ка-

техоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии всем пациентам рекомендовано провести генетическую диагностику, чтобы выявить мутации в генах *RyR2* и *CASQ2*, особенно в тех случаях, когда у пациента отягощен семейный анамнез [12].

Синдром короткого интервала QT связан с уменьшением продолжительности реполяризации сердца и выступает в качестве субстрата для развития жизнеугрожающих аритмий. Заболевание характеризуется эпизодами обморочных состояний, пароксизмальной фибрилляцией предсердий или желудочковой тахикардией и является летальным во всех возрастных группах, включая детей в первые месяцы жизни; вероятность первой остановки сердца к возрасту 40 лет составляет 40% [12, 29]. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу и характеризуется мутацией в генах α -субъединиц каналов, через которые проходят исходящие реполяризующие калиевые ионные токи [29]. На сегодняшний день идентифицированы пять генов, связанных с данным синдромом: *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *SACNA1C* и *SACNB2b*. Но положительный результат генетического скрининга остается невысоким (всего 20%) [12]. При этом авторы подчеркивают ненадлежащую диагностику синдрома короткого интервала QT в общей популяции, в связи с чем считается обоснованным проведение полного генетического скрининга на выявление наиболее частых мутаций в генах *KCNH2*, *KCNQ1* и *KCNJ2* всем пациентам с синдромом короткого интервала QT [12].

При подозрении на аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка рекомендовано проведение генетического тестирования с целью поиска патогномной генетической мутации в генах *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *JUP*, *PKP2* и *TMEM43*

[12]. При этом наличие лишь одного несущественного диагностического критерия аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка не является показанием к генетическому исследованию [12].

Кроме того, в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, посвященных желудочковым тахикардиям, во всех случаях необъяснимой сердечной смерти рекомендовано проведение молекулярно-генетической экспертизы крови и других жидкостей умершего организма, в том числе методом NGS секвенирования, с целью возможной идентификации мутаций генов, потенциально ассоциированных с риском развития фатальных аритмий [12].

Между тем, авторы обращают внимание и на ряд трудностей в интерпретации результатов NGS секвенирования [27]. Так, в работе Gierman H.J. и соавт. была продемонстрирована интересная находка в результате полногеномного секвенирования 17 супердолгожителей (110 лет и старше). При этом при генетическом исследовании одного из долгожителей была обнаружена патогенная мутация в гене *DSC2*, предрасполагающем к аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка [32].

Среди брадиаритмий и нарушений проводимости сердца дисфункция синусоватриального узла, нарушения атриовентрикулярной и желудочковой проводимости могут клинически проявляться симптомами жизнеугрожающих аритмий: головокружением, преобморочным или обморочным состоянием [15]. При этом у пациентов с синдромом слабости синусового узла внезапная сердечная смерть нередко развивается на фоне существующей систолической дисфункции миокарда левого желудочка [1, 15]. Брадиаритмии и нарушения проводимости

характерны, в большей степени, для пациентов пожилого и старческого возраста, с сердечно-сосудистой коморбидностью. Полякова Е.Б. в своем обзоре на тему «Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла» выделяет ряд генетических причин, приводящих к возникновению брадикардий [18]. Так, выделены мутации генов, кодирующих ионные и межклеточные каналы (HCN4, TRPM4, SCN5A, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1G, генов коннексинов GJA5, GJA1, GJC1). Значимость мутаций генов TRPM4, SCN5A была продемонстрирована не только для развития болезней проводящей системы сердца, но и для синдрома Бругада, синдрома удлиненного интервала QT [34, 35]. Мутации в генах-регуляторах могут приводить к нарушениям функции клеток проводящей системы сердца (NOS3, ENOS, GNB2) [18]. Мутации генов, кодирующих структурные внутриклеточные белки (в частности – MYH6), могут вести к нарушению распространения потенциала действия и одновременно к структурному повре-

ждению саркомера, что может стать причиной развития ряда наследственных вариантов синдрома слабости синусового узла [18].

Таким образом, развитие генетической диагностики позволило установить наследственный характер ряда патологий ритма и проводимости сердца, в том числе – жизнеугрожающих. Важные шаги сделаны и в понимании клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития аритмий, что крайне важно для идентификации причин внезапной сердечной смерти у детей и лиц молодого, трудоспособного возраста. Одним из инновационных подходов к диагностике жизнеугрожающих аритмий является изучение мутаций генов с помощью применения технологии секвенирования нового поколения. В клинической практике своевременное выявление генетических маркеров фатальных аритмий будет способствовать эффективной и ранней сердечно-сосудистой профилактике внезапной сердечной смерти у молодых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ardashev A.V., Arutjunov G.P., Zheljakov E.G. et al. Mechanisms of cause and sudden cardiac death. Risk factors and stratification in clinical practice. Basic definitions and terms 2014; 4:1-10. Russian (Ардашев А.В., Арутюнов Г.П., Желяков Е.Г. и др. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины. Клиническая практика 2014;4:1-10).
2. Wojcov S. A., Demkina A. E., Oshchepkova E. V., Dolgusheva YU. A. Achievements and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. 2019; 59(3):53–59. Russian (Бойцов С. А., Демкина А. Е., Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология. 2019;59(3):53–59).
3. Bokerija L.A., Pronicheva I.V. Sudden cardiac death: mechanisms of occurrence and risk stratification 2018;3:142-156. Russian (Бокерия Л.А., Проничева И.В. Современный статус генетической обоснованности аритмий. Анналы аритмологии 2018;3:142-156)
4. Bokerija O. L. Ahobekov A. A Sudden cardiac death: mechanisms of occurrence and risk stratifica-

- tion 2012; 3:5-13. Russian (Бокерия О. Л., Ахобеев А.А. Внезапная сердечная смерть: механизмы возникновения и стратификация риска. *Анналы аритмологии* 2012;3:5-13)
5. Bokerija A.L., Goluhova E.Z., Popov S.V et al. Supraventricular tachycardia in adults. Clinical guidelines 2020. Russian journal of cardiology. 2021; 26(5):4484. Russian (Бокерия А.Л., Голухова Е.З., Попов С.В и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4484.)
6. Ermoshkin V.I. The "new theory of arrhythmias" clarifies the causes of arrhythmias and some "metabolic disorders". *Herald of health and education in the XII century* 2015;17(9):22-30. Russian (Ермошкин В.И. «Новая теория аритмий» проясняет причины аритмий и некоторых «нарушений обмена веществ». *Вестник здоровья и образования в XII веке* 2015;17(9):22-30).
7. Goluhova E. Z., Gromova O. I., Shomahov R. A. et al. Monogenic arrhythmic syndromes: from molecular genetic aspects to the patient's bed. *Acta Nature* 2016;8(29):70-83. Russian (Голухова Е. З., Громова О. И., Шомахов Р. А. и др. Моногенные аритмические синдромы: от молекулярно-генетических аспектов к постели больного. *Acta Nature* 2016;8(29): 70-83).
8. Gordeeva M.V., Mitrofanova L.B., Pahomov A.V. et al. Sudden cardiac death of young people 2012, 68; 34-44. Russian (Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. и др. Внезапная сердечная смерть молодых людей. *Вестник аритмологии* 2012;68:34-44).
9. Gordeeva M.V., Veleslavova O.E., Baturova M.A. et al. Sudden Nonviolent Death of Young People (Retrospective Analysis) 2011;65:25-32. Russian (Гордеева М.В., Велеславова О.Е., Батурова М.А. и др. Внезапная ненасильственная смерть молодых людей (ретроспективный анализ). *Вестник аритмологии* 2011;65:25-32).
10. Healthcare in Russia. 2019: Stat. sb./Rosstat. M; 2019. Russian (Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб./Росстат. М; 2019).
11. Clinical genetics. Textbook edited by Academician of the Russian Academy of Medical Sciences Bochkareva. GEOTAR-Media; 2020. Russian (Клиническая генетика. Учебник под редакцией академика РАМН Н.П. Бочкарева. ГЭОТАР-Медиа; 2020).
12. Lebedev D.S., Mihajlov E.N., Neminushhij N.M et al. Ventricular rhythm disturbances. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2021;26(7):4600. Russian (Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600. [https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600.](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600))
13. Maksimov V.N., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S. et al. New generation sequencing in sudden cardiac death (pilot study). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2020; 25(10):3880. Russian (Максимов В.Н., Иванощук Д.Е., Орлов П.С. и др. Секвенирование нового поколения при внезапной сердечной смерти (пилотное исследование). *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(10):3880. [https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3880.](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3880))
14. Matyushin G.V., Nikulina S.YU., Chernova A.A. et al. Endothelial nitrogen synthase gene polymorphism as a predictor of Wolff-Parkinson-White syndrome 2017; 13(5):597-601. Russian (Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота как предиктор синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(5):597-601. [doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-597-601.](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-597-601))
15. National Guidelines for Risk Determination and Prevention of Sudden Cardiac Death (2nd Edition); 2018. (Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) – М.: ИД «Медпрактика-М»; 2018).
16. Oganov R.G., Maslennikova G.YA. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of diseases of the circulatory system 2012;11(1):5–10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012;11(1):5–10).
17. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Personalized medicine in the treatment of atrial fibrillation: myth or reality? 2019;15(1):90-94. Russian (Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Персонализированная медицина в лечении фибрилляции предсердий: миф или реальность? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):90-94. [doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-90-94.](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-90-94))

18. Poljakova E.B., Shkol'nikova M.A., Voinova V.Ju. Genetic mechanisms of sinus bradycardia and sick sinus syndrome. 2018;97(3); 75-83. Russian (Полякова Е.Б., Школьникова М.А., Воинова В.Ю. Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла. Клиническая генетика в педиатрии. 2018; 97(3): 75-83 [doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-75-83](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-3-75-83))
19. Revishvili A.Sh., Artjuhina E.A., Glezer M.G. et al. Bradyarrhythmias and conduction disorders. Clinical guidelines 2020. 2021;26(4):4448. Russian (Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(4):4448. [doi: 10.15829/1560-4071-2021-4448](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4448).)
20. Sapel'nikov O.V., Kulikov A.A., Favorova O.O et al. The role of genetic, epigenetic and transcription factors in atrial fibrillation 2019; 15(3):407-415. Russian (Сапельников О.В., Куликов А.А., Фаворова О.О и т.д. Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(3):407-415. [doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-407-415](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-407-415))
21. Sonicheva N.A., Zatejshchikov D.A. Cardiology: the time of genetics (based on the materials of the Congress "Genetics and the Heart", January 24-25, 2020, Moscow). Consilium Medicum. 2020;5(22):35-39. Russian (Сонишева Н.А., Затейщиков Д.А. Кардиология: время генетики (по материалам конгресса «Генетика и сердце», 24-25 января 2020 года, Москва). Consilium Medicum. 2020 (22);5:35-39. [doi: 10.26442/20751753.2020.5.200185](https://doi.org/10.26442/20751753.2020.5.200185)).
22. Shljahto E.V., Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N. et al. National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death. Kardiologija: novosti, mneniya, obuchenije. 2019; 1 (7):64-89. Russian (Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019;1(7):64-89).
23. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S. et al HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm. 2011;8(8):1308-39. [doi: 10.1016/j.hrthm.2011.08.008](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.08.008).
24. AlMahameed S.T., Ziv O. Ventricular Arrhythmias. Med Clin North Am. 2019; 103(5):881-895. [doi: 10.1016/j.mcna.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.03.001).
25. Azaouagh A., Churzidse S., Konorza T. et al Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. Clin Res Cardiol. 2011;100(5):383-94. [doi: 10.1007/s00392-011-0295-2](https://doi.org/10.1007/s00392-011-0295-2).
26. Basit H., Brito D., Sharma S.. Hypertrophic Cardiomyopathy. StatPearls Publishing; 2021.
27. Beauséjour Ladouceur V., Abrams DJ. Whole-Exome Molecular Autopsy After Exertional Sudden Cardiac Death: Not a Panacea but a Step in the Right Direction. Circ Cardiovasc Genet. 2016; 9(3):210-2. [doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001484](https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001484).
28. Cerrone M., Priori S.G. Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. Eur Heart J. 2011; 32(17):2109-18. [doi: 10.1093/eurheartj/eha411](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eha411).
29. Fadel S., Walker A.E. The Postmortem Interpretation of Cardiac Genetic Variants of Unknown Significance in Sudden Death in the Young: A Case Report and Review of the Literature. Acad Forensic Pathol. 2020;10(3-4):166-175. [doi: 10.1177/1925362120984868](https://doi.org/10.1177/1925362120984868).
30. Fernández-Falgueras A., Sarquella-Brugada G., Brugada J. et al Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. Biology (Basel). 2017;29(6(1)):7. [doi: 10.3390/biology6010007](https://doi.org/10.3390/biology6010007).
31. Genotek («Генотек»). Панель аритмий сердца. https://www.genotek.ru/diagnostic/panels/cardiac_arrhythmias/. Дата последнего обновления: October 31 2021. Дата последнего доступа: October 31 2021.
32. Gierman H.J., Fortney K., Roach J.C., et al. Whole-genome sequencing of the world's oldest 38 people. PLoS One. 2014; 9(11):112430. [doi:10.1371/journal.pone.0112430](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112430).
33. Hayashi K., Konno T., Fujino N. et al. Impact of Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome on Clinical Detection of Diseased Patients: Results From a Study of Patients Carrying Gene Mutations. JACC Clin Electrophysiol. 2016; 2(3):279-287. [doi: 10.1016/j.jacep.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.003).
34. Hof T., Liu H., Sallé L. et al TRPM4 non-selective cation channel variants in long QT syndrome. BMC Med Genet. 2017;18(1):31. [doi: 10.1186/s12881-017-0397-4](https://doi.org/10.1186/s12881-017-0397-4).

35. Juang JJ., Horie M. Genetics of Brugada syndrome. *J Arrhythm.* 2016;32(5):418-425. doi: [10.1016/j.joa.2016.07.012](https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.07.012).
36. Khera AV., Mason-Suares H., Brockman D., et al. Rare Genetic Variants Associated With 21. Sudden Cardiac Death in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(21):2623-34. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1060.
37. Kumar A., Avishay D.M., Jones C.R. et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med.* 2021; 30;22(1):147-158. doi: [10.31083/j.rcm.2021.01.207](https://doi.org/10.31083/j.rcm.2021.01.207).
38. Lieve KV., van der Werf C., Wilde AA. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ J.* 2016; 80(6):1285-91. doi: [10.1253/circj.CJ-16-0326](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0326).
39. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. *J Arrhythm.* 2016;32(5):389-97. doi:10.1016/j.joa.2015.12.009. 20.
40. Morini E., Sangiuolo F., Caporossi D., et al. Application of Next Generation Sequencing for personalized medicine for sudden cardiac death. *Front Genet.* 2015;6:55. doi:10.3389/fgene.2015.00055.
41. Priori SG. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015; 8(9):746–837.
42. Schwartz P.J., Ackerman M.J., Antzelevitch C. et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1):58. doi: [10.1038/s41572-020-0188-7](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0188-7).
43. Stallmeyer B., Kuß J., Kotthoff S., et al Mutation in the G-Protein Gene *GNB2* Causes Familial Sinus Node and Atrioventricular Conduction Dysfunction. *Circ Res.* 2017;120(10):e33-e44. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.310112](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310112)
44. Wung SF. Bradyarrhythmias: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016; 28(3):297-308. doi: [10.1016/j.cnc.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.cnc.2016.04.003)
45. Wallace E., Howard L., Liu M. et al Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol.* 2019; 40(7):1419-1430. doi: [10.1007/s00246-019-02151-x](https://doi.org/10.1007/s00246-019-02151-x). Epub 2019
46. Zipes D.P., Jalife J. (Eds.) Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2014.

РОЛЬ МУКОЗАЛЬНОГО БАРЬЕРА В ФОРМИРОВАНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Беляков Д.Г.¹, Гаус О.В.¹

¹ - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Беляков Денис Григорьевич, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, belyakovdenis2000@yandex.ru

Резюме

Синдром раздраженного кишечника – это одно из наиболее часто встречаемых в популяции гастроинтестинальных функциональных расстройств, значительно снижающих качество жизни пациентов и негативно влияющих на общественное здравоохранение в целом. В течение длительного периода времени данная патология изучалась исключительно со стороны нарушения моторики пищеварительного тракта и висцеральной гиперчувствительности, но в настоящее время появляется все больше доказательств того, что значимую роль в патогенезе заболевания может играть нарушение функции эпителиального кишечного барьера.

Мукозальный барьер представляет собой многоуровневую динамическую структуру, состоящую из пристеночной слизи, индигенной микробиоты, эпителиальных клеток, соединенных друг с другом посредством белков плотных контактов, а также иммунокомпетентных клеток и энтерального нервного сплетения в подслизистом слое. На данный момент нарушение функции мукозального барьера и повышение кишечной проницаемости считается одним из основных патогенетических механизмов развития синдрома раздраженного кишечника. При этом исследователи отмечают связь степени повышения кишечной проницаемости с выраженностью клинических симптомов и тяжестью течения заболевания. С учетом этого в качестве средств патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника рассматривается возможность применения пробиотиков и цитопротекторов.

Эффективность пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями и Кохрановским обзором, свидетельствующими о положительном влиянии пробиотиков в отношении купирования абдоминальной боли и нарушений привычной деятельности кишечника, в том числе через подавление воспаления в слизистой оболочке и модуляцию экспрессии белков плотных контактов.

В реальной клинической практике имеется также лекарственный препарат из группы цитопротекторов - ребамипид, с доказанной эффективностью воздействующий на эпителиальную кишечную проницаемость и синтез белков плотных контактов. В настоящее время активно изучаются и иные возможности коррекции повышенной кишечной проницаемости, такие как использование ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, индуктора синтеза клаудина-2 и киназы легких цепей миозина, применение трансплантата эпителиальных стволовых клеток.

Безусловно, терапия, направленная на повышение резистентности мукозального барьера и уменьшение повышенной кишечной проницаемости при синдроме раздраженного кишечника будет способствовать не только улучшению самочувствия и качества жизни самих пациентов, но и снижать затраты здравоохранения на их лечение.

Ключевые слова: мукозальный барьер, синдром раздраженного кишечника, повышенная кишечная проницаемость.

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых часто встречаемых функциональных гастроинтестинальных расстройств в популяции, на долю которого приходится 50% всех обращений за медицинской помощью к врачам-гастроэнтерологам [9]. Для СРК характерно наличие рецидивирующей абдоминальной боли, связанной с изменением привычной деятельности кишечника. Хорошо известно, что заболевание оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, а ежегодные прямые и косвенные затраты на их ведение превосходят таковые при органической патологии [9, 24, 36]. Вместе с тем стало очевидно, что эффективность существующих подходов к купированию доминирующего в клинической картине симптома, не превышает 20-30% [9], а переход к индивидуализированной патогенетической терапии будет возможен лишь при уточнении ключевых механизмов развития заболевания. Именно на поиске уникального патогенетического механизма сосредоточено большинство исследований по СРК в последние годы [19].

До недавнего времени в качестве основных механизмов формирования симптомов при СРК рассматривались нарушения моторики пищеварительного тракта и висцеральная гиперчувствительность,

которые, как оказалось, являются универсальными и не определяют тип кишечной дисфункции и тяжесть течения заболевания. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что значимую роль в патогенезе заболевания может играть нарушение функции эпителиального кишечного барьера. В англоязычных работах для обозначения данного феномена нередко используется словосочетание «leaky gut syndrome», которое дословно можно перевести как «синдром дырявого кишечника» [5]. Эквивалентом «leaky gut» в отечественной научной литературе является термин «повышенная кишечная проницаемость».

Мукозальный кишечный барьер является сложной динамической системой, сформировавшейся у млекопитающих в процессе эволюции для осуществления процессов переваривания пищи и всасывания питательных веществ. Однако, помимо питательных веществ, слизистая оболочка кишечника также сталкивается с огромным количеством патогенных факторов, включая пищевые антигены, токсины, продукты жизнедеятельности бактерии [1]. Таким образом, для поддержания гомеостаза требуется уникальная барьерная функция кишечника, которая обеспечивает избирательное поступление в организм воды, микро- и макронутриентов, при этом препятствует проникновению во внутреннюю

среду агрессивных компонентов внутрипросветного кишечного содержимого. Такое функционирование мукозального кишечного барьера обеспечивается его многокомпонентной структурой, в которой можно выделить несколько уровней – преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный [5].

Преэпителиальный уровень образован двумя слоями слизи, внутренним и внешним, покрывающими всю эпителиальную выстилку кишечника и создающими механическое препятствие для отделения люминальных микроорганизмов от поверхности эпителия [2]. Слизь продуцируется бокаловидными клетками и имеет вид геля за счет высокого содержания в ней высокогликозилированного муцина 2 (MUC2). Кроме того, в слизи в большом количестве находятся секреторный иммуноглобулин А (IgA), различные антимикробные ферменты и белки, включая лактоферрин [25].

Под слоями слизи расположен собственно кишечный эпителий, общая площадь поверхности которого достигает 400 м² [28]. Кишечный эпителий представляет собой единый слой клеток, среди которых выделяют, по крайней мере, семь различных типов: энтероциты, бокаловидные клетки, клетки Панета, микроскладчатые клетки (М-клетки), энтероэндокринные клетки, чашеобразные клетки и клетки пучка, хотя функции последних двух популяций изучены недостаточно [11]. Энтероциты составляют абсолютное большинство, на их долю приходится не менее 90% клеток крипт или ворсинок, по своей биологической сути, они являются абсорбирующими клетками и чрезвычайно важны для усвоения питательных веществ. Следует отметить, что данный тип клеток экспрессирует не только муцин MUC2, но и муцины, связанные с мембраной (MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13,

MUC17), образующие совместно с гликолипидами гликокаликс на апикальной клеточной поверхности, который непосредственно участвует в процессе пристеночного пищеварения и избирательном транспорте веществ [22]. Однако сегодня появляются данные, что функция энтероцитов не ограничивается абсорбцией питательных веществ. Например, они могут контролировать численность грамположительных бактерий посредством экспрессии RegIII γ , а также синтеза антимикробных белков [14].

Все типы эпителиальных клеток происходят из стволовых эпителиальных клеток кишечника, расположенных в криптах, при этом скорость их обновления очень высока и в кишечнике млекопитающих они заменяются каждые 3-5 дней, за исключением клеток Панета, продолжительность жизни которых составляет около 2 месяцев. Известно, что клетки Панета при контакте с антигенами бактерий продуцируют большое количество лизоцима, дефензинов и некоторых других антибактериальных пептидов [22, 29].

Несмотря на то, что энтероэндокринные клетки составляют лишь около 1% от общей популяции эпителиоцитов, они также выполняют важные биологические функции - распознавание бактериальных клеток через экспрессию toll-подобных рецепторов (TLR) и синтез нейромедиаторов [4].

Выстилка эпителиальных клеток не является сплошной, промежутки между клетками необходимы для обеспечения парацеллюлярного транспорта молекул и ионов. Соединяют соседние клетки кишечного эпителия белковые комплексы, которые получили название плотных контактов (TJ) [6, 11]. TJ имеют в своем составе более чем 150 белков, включая

окклюдины, клаудины, молекулы адгезии плотных контактов, трицеллулин и ангулины. При различных патологических состояниях синтез белков TJ может нарушаться, в результате чего увеличивается параклеточная проницаемость, что приводит к проникновению потенциально вредных молекул во внутреннюю среду организма. Механизмы регуляции белков плотных контактов до конца не изучены, но важен факт открытия белка зонулина, который является эндогенным аналогом токсина холерного вибриона и единственным известным на данный момент физиологическим модулятором, который может обратимо открывать TJ [11, 17, 34].

Важнейшим элементом кишечного барьера, который тесно взаимодействует с эпителиальными клетками, является микробиота и продукты ее метаболизма [7]. Установлено, что комменсальные кишечные участвуют в поддержании резистентности слизистой оболочки к колонизации патогенных бактерий, конкурируя за питательные вещества и место прикрепления, а также высвобождая антимикробные пептиды. Кроме того, ферментируя растительные волокна, поступающие с пищей, микробиота кишечника продуцирует короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся важнейшим источником энергии для эпителиальных клеток [7, 21].

И наконец, субэпителиальный уровень мукозального барьера представлен иммунокомпетентными клетками подслизистого слоя и собственно подслизистым сплетением энтеральной нервной системы [28]. Иммунокомпетентные клетки подслизистого слоя, включая В-, Т-лимфоциты, дендритные клетки и нейтрофилы, сосредоточены в организованных лимфоидных фолликулах, в том числе бляшках Пейера, или изолирован-

ных лимфоидных фолликулах и реализуют иммунный ответ, представляя антигены, секретируя цитокины и вырабатывая антигенсвязывающие антитела. Доставку антигенов к пейеровским бляшкам обеспечивают также М-клетки кишечного эпителия, а бокаловидные клетки участвуют в представлении просветные антигены к CD103+ дендритным клеткам в собственной пластинке кишечника, образуя пассажи антигена, ассоциированные с бокаловидными клетками (GAP) [27, 35].

Еще одним иммунологическим компонентом мукозального барьера является секреторный IgA, самое большое его количество в организме человека находится именно на поверхности слизистой оболочки кишечника. Предположительно, IgA обеспечивает защиту от патогенов, взаимодействуя с комменсальными бактериями. Уникальной особенностью IgA является то, что он структурно устойчив в богатой протеазами среде, что позволяет ему оставаться функционально активным в кишечнике, в отличие от других изоформ антител [14, 18].

В настоящее время нарушение функции мукозального барьера и повышение кишечной проницаемости считается одним из основных патогенетических механизмов развития СРК. Известно, что проникновение антигенов из просвета кишечника во внутреннюю среду организма может способствовать чрезмерной антигенной стимуляции и формированию воспалению низкой степени активности в слизистой оболочке кишечника, характерного для СРК. Первоначально повышенная проницаемость эпителия была описана в когорте пациентов с постинфекционным вариантом СРК, несколько позже при СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) и в меньшей степени – при СРК с преобладанием запора (СРК-

З) и смешанном варианте заболевания (СРК-М). Данный факт был подтвержден с помощью электронной микроскопии, которая выявила увеличение расстояния между эпителиальными клетками в биоптатах толстой кишки пациентов с СРК [8, 20]. Кроме того, повышенная кишечная проницаемость при СРК была подтверждена и в экспериментальных исследованиях с камерой Уссинга, а также в целом ряде клинических исследований при использовании «двойного» или «тройного» сахарного теста и таких биомаркеров как зонулин, белок, связывающий жирные кислоты, и диаминооксидаза [30, 32].

Установлено, что степень повышения кишечной проницаемости ассоциирована с выраженностью диареи и абдоминальной боли. Хотя триггеры, запускающие дисфункцию мукозального барьера при СРК, до сих пор неясны, было выдвинуто предположение, что в этом могут быть задействованы многочисленные факторы, включая генетику, эпигенетику, кишечный дисбиоз и пищевую аллергию [17]. С применением конфокальной лазерной эндомикроскопии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у пациентов с СРК и наличием пищевой непереносимости в анамнезе продемонстрировано формирование разрывов эпителия и увеличение межворсинчатых промежутков после провокации пищей [8].

Показано также, что в ответ на растяжение стенки кишки внутрипросветным содержимым сигналы посредством активации оси мозг-кишечник происходят высвобождение провоспалительных медиаторов, включая триптазу. Последняя, как известно, способствует деградаци тучных клеток, что признано ключевым механизмом формирования висцеральной гиперчувствительности и абдоми-

нальной боли при СРК. Продукты деградаци тучных клеток, включая эйкозаноиды, гистамин и протеазы, стимулируют афферентные нервные окончания энтеральной нервной системы и влияют на перистальтику кишечника, а после их взаимодействия с рецепторами PAR-2 на эпителиальных клетках увеличивается экспрессия фактора некроза опухоли α , тогда как синтез белков TJ резко снижается [7, 12].

Вызванное стрессом нарушение взаимодействия по оси «мозг-кишечник» также могут привести к повышению проницаемости эпителиального кишечного барьера. В настоящее время существует множество взглядов на механизм изменения функции кишечного барьера при стрессе, включая взаимодействие между иммунными клетками, кишечными нейронами и эпителиальными клетками, опосредованное высвобождением кортикотропин-рилизинг-гормона, активацией блуждающего нерва и тучными клетками [26, 31].

Появление данных о роли мукозального барьера в развитии СРК побудило исследователей на поиск новых средств для патогенетической терапии заболевания. Перспективным с этой точки зрения, представляется коррекция дисбиотических нарушений с помощью применения пробиотиков и повышение резистентности слизистой оболочки кишечника путем назначения цитопротекторов [3].

Эффективность пробиотиков при СРК подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями и Кохрановским обзором, свидетельствующими о положительном влиянии пробиотиков в отношении снижения выраженности основных клинических проявлений заболевания - абдоминальной боли и нарушений привычной деятельности ки-

печника [10, 16, 23]. При этом показано, что среди пациентов с СРК предпочтение следует отдавать комбинированным (мультиштаммовым) пробиотикам, а клинический эффект оценивать не ранее, чем через 4 недели от начала терапии [16]. Согласно практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации, под пробиотиками принято понимать живые микроорганизмы, чаще всего относящиеся к представителям облигатной микробиоты человека. Основными требованиями, предъявляемыми к пробиотикам, являются их способность сохранять активность и жизнеспособность при прохождении через кислотный барьер желудка, а также оказывать положительное воздействие на здоровье человека [34]. Механизмы действия пробиотиков до конца не изучены. Вместе с тем, установлено, что пробиотики, подобно комменсалам, участвуют в поддержании целостности эпителиального кишечного барьера как *in vitro*, так и *in vivo*. Так, показано, что пробиотические штаммы, входящие в состав смеси VSL#3 (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus*) уменьшают кишечную проницаемость посредством модуляции экспрессии TJ. *Escherichia coli* Nissle 1917 - еще один бактериальный штамм, который также может регулировать синтез белков плотных контактов и, следовательно, проницаемость кишечника [23].

В исследовании Lamprecht M. продемонстрировано статистически значимое снижение концентрации зонулина в кале, как маркера повышенной кишечной проницаемости, в группе пациентов с СРК, принимавших синбиотик, содержащий *Bifidobacterium bifidum*,

Bifidobacterium lactis, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactococcus lactus*, по сравнению с контрольной группой [16].

Неизвестно, все ли штаммы пробиотиков в равной степени влияют на проницаемость кишечника, поскольку на сегодняшний день количество клинических исследований по данной теме очень ограничено. Очевидно, что выбор конкретных видов пробиотических бактерий может сыграть решающую роль в регуляции целостности мукозального барьера.

На данный момент обсуждаются возможности коррекции повышенной кишечной проницаемости при помощи ингибиторов фактора некроза опухолей – α [альфа] (ФНО- α), индукторов синтеза клаудина-2 и киназы легких цепей миозина. Исследуются возможности использования трансплантата стволовых клеток эпителия для восстановления нормальной проницаемости кишечного эпителия. Ведутся работы по разработке препарата, аналогичного фактору роста эпителия, который должен стимулировать регенерацию эпителиальных клеток [3, 13].

В реальной клинической практике в арсенале врачей лекарственным средством, которое с доказанной эффективностью может воздействовать на эпителиальную кишечную проницаемость и синтез TJ, является ребамипид. Препарат способен увеличивать синтез гликопротеинов до 60% на уровне слизистого компонента эпителиального барьера, на субэпителиальном уровне данный препарат восстанавливает и улучшает кровоснабжение собственно эпителия. Ребамипид усиливает продукцию собственных простагландинов в слизистой оболочке всего пищеварительного тракта, а

также усиливает белки плотных контактов эпителиальных клеток путём содействия экспрессии окклюдина и клаудина [13, 15].

За время использования ребамипида опубликовано большое количество работ, подтверждающих его эффективность в лечении многих органических заболеваний пищеварительного тракта, таких как хронический гастрит, язвенная болезнь, в профилактике и лечении индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами гастро- и энтеропатий, в существенном повышении эффективности эрадикации *Helicobacter Pylori*, а также при воспалительных заболеваниях кишечника. Кроме того, с открытием роли повышенной эпителиальной проницаемости и повреждения белков плотных контактов как при органической, так и при функциональной патологии ЖКТ, стали появляться исследования, подтверждающие высокую эффективность ребамипида при функциональных заболеваниях пищеварительного тракта, а также при

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [3].

В заключении хотелось бы отметить, что несмотря на уже хорошо известную структуру мукозального барьера кишечника, механизмы, посредством которых регулируется его функционирование, по-прежнему, являются актуальным предметом научных исследований. Предполагается, что нарушение барьерной функции кишечника лежит в основе развития многих хронических заболеваний как органической, так и функциональной природы, однако остается много нерешенных вопросов, поскольку в реальной клинической практике отсутствуют диагностические тесты, позволяющие оценить кишечную проницаемость, а также высоко эффективные методы ее коррекции. Понимание роли потери целостности и нарушения функции мукозального барьера необходимо для расширения наших знаний об этиологии и патофизиологии СРК, что позволит разработать эффективные подходы к курации пациентов данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vialov S.S. Musocal permeability disturbances as a pathogenesis factor of gastrointestinal tract functional disorders: rationale and correction possibilities. *Consilium Medicum* 2018;20(12):99-104. doi: 10.26442/20751753.12.180062. Russian (Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции. *Consilium Medicum* 2018;20(12):99-104. doi: 10.26442/20751753.12.180062).
2. Kovaleva A.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S. Intestinal Barrier, Permeability and Nonspecific Inflammation in Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2020;30(4):52–59. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59. Russian (Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2020;30(4):52–59. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59).
3. Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. *Multidisciplinary national consensus. Cardiovascular therapy and prevention* 2021;20(1):2758. doi:10.15829/1728-8800-2021-

2758. Russian (Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021;20(1):2758. doi:10.15829/1728-8800-2021-2758).
4. Bogunovic M., Davé S.H., Tilstra J.S. et al. Enteroendocrine cells express functional Toll-like receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292(6):1770-1783. doi: 10.1152/ajpgi.00249.2006.
5. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019;68(8):1516-1526. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318427.
6. Cheng P., Yao J., Wang C. et al. Molecular and cellular mechanisms of tight junction dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2015;12(3):3257-3264. doi: 10.3892/mmr.2015.3808.
7. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 2019;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018.
8. Enck P., Aziz Q., Barbara G. et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16014. doi: 10.1038/nrdp.2016.14.
9. Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R. et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci* 2019;23(7):2986-3000. doi: 10.26355/eurrev_201904_17580.
10. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014;109(10):1547-61. doi: 10.1038/ajg.2014.202.
11. Gerbe F., Legraverend C., Jay P. The intestinal epithelium tuft cells: specification and function. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69(17):2907-17. doi:10.1007/s00018-012-0984-7.
12. Halland M., Saito Y.A. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments. *BMJ* 2015;350(1):1622. doi: 10.1136/bmj.h1622.
13. Han X., Jiang K., Wang B. et al. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig.* 2015;35(10):665-73. doi: 10.1007/s40261-015-0329-z.
14. Irudayanathan F.J., Nangia S. Paracellular Gatekeeping: What Does It Take for an Ion to Pass Through a Tight Junction Pore? *Langmuir* 2020;36(24):6757-64. doi:10.1021/acs.langmuir.0c00877.
15. Lai, Y., Zhong, W., Yu, T. et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β -Catenin. *PloS one* 2015;10(7), e0132031. doi: 10.1371/journal.pone.0132031.
16. Lamprecht M., Bogner S., Schippinger G. et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012;9(1):45. doi: 10.1186/1550-2783-9-45.
17. Lee J.Y., Kim N., Park J.H. et al. Expression of Neurotrophic Factors, Tight Junction Proteins, and Cytokines According to the Irritable Bowel Syndrome Subtype and Sex. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(1):106-116. doi: 10.5056/jnm19099.
18. Linsalata M., Riezzo G., Clemente C. et al. Noninvasive Biomarkers of Gut Barrier Function in Patients Suffering from Diarrhea Predominant-IBS: An Update. *Dis Markers* 2020;2020:2886268. doi: 10.1155/2020/2886268.
19. Lu L., Yan L., Yuan J., et al. Shuganyin decoction improves the intestinal barrier function in a rat model of irritable bowel syndrome induced by water-avoidance stress. *Chin Med.* 2018;1(13):6. doi: 10.1186/s13020-017-0161-x.
20. Martínez C., Lobo B., Pigrau M. et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013;62(8):1160-8. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302093.
21. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology* 2017;598(8):1-10. doi: 10.3389/fmmu.2017.00598.
22. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):9-21. doi: 10.1038/nrgastro.2016.169.
23. Parker E.A., Roy T., D'Adamo C.R., Wieland L.S. Probiotics and gastrointestinal conditions: An

- overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition* 2018; 45(2018):125-134. doi: 10.1016/j.nut.2017.06.
24. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology* 2019;1(156):254-272.
25. Pelaseyed T., Bergstrom J.H., Gustafsson J.K., et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defenseline of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev.* 2014;260(1):8–20. doi: 10.1111/imr.12182.
26. Piche T. Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(3):296-302. doi: 10.1111/nmo.12315.
27. Quigley E.M. Leaky gut - concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol.* 2016;32(2):74-9. doi: 10.1097/MOG.000000000000243.
28. Salim S.Y., Söderholm J.D. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):362–81. doi: 10.1002/ibd.21403.
29. Schroeder B. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep.* 2019;7(1):3–12. doi: 10.1093/gastro/goy052.
30. Sinagra E., Morreale G.C., Mohammadian G. et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6593-6627. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6593.
31. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H. et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014;63(8):1293-9. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305690.
32. Wadhwa A, Camilleri M, Grover M. New and Investigational Agents for Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17(12):46. doi: 10.1007/s11894-015-0473-x.
33. WGO. Global Guideline Probiotics and prebiotics. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf> Last updated: January 12 2018. Last accessed: October 17 2021.
34. Wu R.L., Vazquez-Roque M.I., Carlson P. et al. Gluten-induced symptoms in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome are associated with increased myosin light chain kinase activity and claudin-15 expression. *Lab Invest.* 2017;97(1):14-23. doi: 10.1038/labinvest.2016.118.
35. Zeisel M.B., Dhawan P., Baumert T.F. Tight junction proteins in gastrointestinal and liver disease. *Gut* 2019;68(3):547-561. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316906.
36. Zhang F., Xiang W., Li C.Y., Li S.C. Economic burden of irritable bowel syndrome in China. *World J. Gastroenterol.* 2016;47(22):10450-10460. doi: 10.3748/wjg.v22.i47.10450.

ФИБРОЗНО-КИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ И РИСК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Меньщикова А.Д.¹, Хомутова Е.Ю.¹

¹ – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Меньщикова Анна Дмитриевна, ординатор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099 г. Омск, ул. Ленина 12, Российская Федерация. gorich.anna97@gmail.com,

Резюме

Данная работа представляет собой обзор отечественной и зарубежной литературы, а также журнальных статей и научных публикаций, исследующих природу фиброзно-кистозной болезни и её взаимосвязь с риском заболевания раком молочной железы. Актуальность темы подтверждается реальными цифрами. Статистика, основанная на анализе обращений к специалистам, говорит о том, что кистозные заболевания – одна из самых распространённых патологий молочных желез. Фиброзно-кистозную болезнь можно смело назвать наиболее часто встречающейся из их форм, в то время как вопрос её влияния на риск развития рака становится всё более обсуждаемой в медицине темой.

В обзоре скомпонована и подытожена информация из множества источников, подготовленных разными авторами за последние годы, что даёт возможность увидеть актуальную на данный момент картину, отражающую всю серьёзность ситуации и вместе с тем ознакомиться с реальной статистикой.

Цель данного обзора – проанализировать результаты последних исследований по теме, подчеркнуть наиболее важные и приоритетные их направления, и сформулировать выводы на основе полученных результатов.

Помимо причин возникновения фиброзно-кистозной болезни в обозреваемых источниках активно поднимаются вопросы о механизмах, приводящих к её перетеканию в опасные для жизни формы онкологии, факторах риска новообразований, взаимосвязи увеличения вероятности заболевания раком молочной железы с возрастом и качеством жизни женщин, и современных методах профилактики и лечения данной болезни. Рассматриваются основные проблемы, возникающие на пути эффективного лечения и возможностей раннего обнаружения рака, фоном для развития которого служит ФБК, а также методы их решения путём дообследования, использования иных технологий, методик и альтернативных классификаций пациентов, попадающих в группы риска.

Выводы, представленные в завершающей части работы, подводят итог всех текущих результатов изысканий и исследований по данному вопросу, проведённых за последние пять лет. В заключение высказывается потребность в необходимости дальнейшего углубленного изучения фиброзно-кистозной болезни, поиска методов прогнозирования рака молочной железы и его выявления на ранних этапах с целью более продуктивного и результативного лечения.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная болезнь, рак молочной железы, онкология, УЗИ, маммография, гормоны, метформин, малоинвазивная хирургия.

Список используемых сокращений:

МЖ – молочная железа;

ФКБ – фиброзно-кистозная болезнь;

РМЖ – рак молочной железы;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

РМГ – рентгеновская маммография;

ТНИМЦ – Томский национальный исследовательский медицинский центр.

Введение

По данным многочисленных статистических исследований последние годы ярко охарактеризованы бурным и учащающимся ростом числа заболеваний молочной железы [2,7,22]. Актуальность проблемы фиброзно-кистозной болезни и её влияния на риск возникновения рака молочной железы обусловлена, прежде всего, тем, что данная патология является наиболее распространённой среди доброкачественных заболеваний МЖ [8]. Максимальная заболеваемость регистрируется в возрасте 40-44 лет [3]. По оценкам экспертов, частота мастопатии у россиянок достигает 50–60% [9,18]. При сопутствующих гинекологических заболеваниях этот показатель и вовсе возрастает до 98% [5]. В то же время, по данным ВОЗ, рак молочной железы неизменно удерживает первое

место в структуре женской заболеваемости, фиксируемой в большинстве стран с развитой экономикой [22].

Среди всего многообразия онкологических заболеваний РМЖ составляет практически 25% от общего числа злокачественных новообразований, тогда как доброкачественные опухоли МЖ специалисты нередко интерпретируют, как потенциальный фон для появления злокачественных изменений [16].

Отмечается и тот факт, что рост распространения РМЖ в XX столетии во многих странах неуклонно сопровождался одновременным скачком распространённости ФКБ [15]. Для российской медицины вопрос об исследованиях существующих взаимосвязей между ФКБ и РМЖ имеет особую актуальность. Объясняется это тем, что описываемая форма

рака стабильно лидирует в структуре онкологических заболеваний и смертности женщин в РФ [15]. Результаты анализа ежегодных показателей сигнализируют о том, темы роста заболеваемости РМЫ непрерывно растут. Именно по этой причине изучение, своевременная диагностика и лечение ФКБ важны [15]. Успех исследований в этих направлениях во многом определит будущее онкологии, так как борьба с данной патологией нацелена не только на улучшение качества жизни, но и на профилактику РМЖ [6].

ВОЗ трактует ФКБ как спектр пролиферативных и регрессивных изменений ткани МЖ с несоответствием эпителиального и соединительнотканного компонентов [12]. Колледж американских патологов выделил несколько форм ФКБ: 1) непролиферативная; 2) пролиферативная без атипии; 3) пролиферативная с атипией. Результаты клинических исследований доказывают: при пролиферативной форме ФКБ с атипией вероятность заболевания РМЖ может возрасти в 5 раз [31].

Обозреваемые в данной работе литературные источники и статьи опираются на реальные медицинские исследования, проводившиеся как на территории России, так и за её пределами. Материалами для этих исследований послужили опросы, клинические данные, биопсийный и операционный материалы, многочисленные результаты анализов. В проведённых исследованиях принимались во внимание следующие аспекты: возраст больных, результаты их гистологических исследований, размеры опухолей, влияние психо-эмоциональных факторов и фоновых заболеваний МЖ, качество жизни и частота развития РМЖ при различных клинико-морфологических формах ФКБ [2]. Выводы, последо-

вавшие за этими исследованиями, составляют самую ценную и важную часть данной статьи. Они содержат в себе наиболее актуальную, и свежую информацию о ФКБ, её природе, способах выявления и угрозах, о наиболее опасных формах данного заболевания и показавших эффективность методов его лечения.

Основная часть

Согласно данным всех последних исследований и литературных источников, прямо или опосредованно на частоту ФКБ влияют следующие основные группы факторов.

- 1) Окружающая среда и стиль жизни;
- 2) Особенности репродуктивной функции:
 - раннее менархе и поздняя менопауза;
 - отсутствие родов;
 - поздний возраст первых родов (старше 35 лет);
 - рождение крупного плода;
 - большое количество абортов;
 - отсутствие или короткий период грудного вскармливания.
- 3) Болезни, связанные с женской половой сферой;
- 4) Эндокринные и обменные нарушения;
- 5) Генетические факторы:
 - мутация генов BRCA1, BRCA2;
 - принадлежность женщин к генотипу AIAI по гену GPIIIa;
 - сочетание гиперреактивности организма с гомозиготностью по аллелю PL AI гена GPIIIa [17].

В возрасте от 42 до 56 лет чаще прочих заболеваний МЖ встречается узловая форма ФКБ. Наиболее распространённым её вариантом считается непролиферативный и пролиферативный фиброаденоматоз, в то время как склерозирующий аденоз и кисты наблюдаются значительно реже [8].

При пролиферативных формах ФКБ формируются очаги с избыточным содержанием в эпителии альфа-эстрогеновых рецепторов, повышена чувствительность эпителия к эстрадиолу, высокая активность пролиферации и нарушение апоптоза клеток. Именно эти патологические механизмы повышают риск РМЖ [19].

Заключения, сформированные по результатам этих исследований, говорят о том, что наиболее значимым и определяющим фактором, способным сказаться на оценке степени риска развития РМЖ у больных, наблюдающихся с различными формами ФКБ, является морфологическое исследование ткани МЖ, полученной при оперативном лечении и биопсии. Говоря о результатах оценки рисков, минимальные значения показали непролиферативные формы узловой ФБК, в то время как при пролиферативной узловой ФБК риск развития рака возрастает вдвое [2].

Особого внимания заслуживает сравнительная оценка результатов лечения ФКБ, проведённого в филиале Военно-медицинской академии С. М. Кирова в г. Москва. Учитывая уже доказанную высокую вероятность озлокачествления процесса фиброзно-кистозной мастопатии, а также высокий процент смертности от РМЖ, во многом обусловленный сложностью его выявления на ранних стадиях, лечение ФКБ и поиск наиболее эффективных методов её устранения как

никогда актуальны и важны с точки зрения профилактики раковых заболеваний [2].

Когда ФКБ протекает с преобладанием кистозного компонента, её основным методом лечения является хирургический. Тем не менее, в настоящее время всё чаще находят применение малоинвазивные методики [20].

В исследованиях, базирующегося на результатах 171 женщины в возрасте от 21 до 67 лет, прошедших лечение в период с 2016 по 2018 год, средний возраст пациенток составил $40,5 \pm 2,3$ года. Был исследован и учитывался анализ качества их жизни, проведён сбор анамнеза, обследование, подразумевавшее осмотр, маммографию, УЗИ МЖ, консультации у гинеколога и эндокринолога, а также этапные осмотры на 3, 6 и 12 месяцах лечения. Секторальная резекция МЖ была проведена 48 пациенткам, 44 женщины прошли лечение оперативным вмешательством методом лазерной термоабляции кист МЖ, а ещё 57 – склерозирующей терапией кист МЖ 1% раствором тетрадецилсульфата. 22 пациентки отказались не дали согласия на оперативное вмешательство ввиду личных причина. В качестве альтернативы этим женщинам было предложено пройти лечение консервативными методами. Более десятка здоровых женщин, не сталкивавшихся с патологией МЖ, было отобрано для сравнительной оценки [20].

Итоги проведённого после хирургического лечения анализа качества жизни показали, что наибольшая результативность была достигнута в случае с применением малоинвазивных технологий. В этой группе у пациенток отсутствовали рецидивы и был лучше косметический эффект, что говорит о несомненной перспективности данной методики и необ-

ходимости изучения отдалённых результатов такого лечения. В случае с консервативным лечением, были получены обратные выводы. Кисты размером более 2,0 см не поддавались лечению, а пациентки из данной группы оставались в зоне высокого онкориска [20].

Подытоживая вышеупомянутые результаты исследований, следует обратить внимание на то, что не менее важную роль в вопросе потенциального риска возникновения в МЖ опасных для жизни форм онкологии играют методы обследования и прогнозирования. Имея представление о типичных группах риска, факторах влияющих на озлокачествление опухолей и наиболее опасных формах ФКБ, мы можем говорить о результативной профилактике и предотвращении развития онкологии, но только качественная диагностика может обеспечить подспорье для своевременного и эффективного лечения.

Основным методом обследования МЖ является маммография, обладающая одним существенным минусом. В условиях наличия плотной ткани и даже при выявленной патологии, получить однозначную характеристику внутренней экоструктуры образований и изменений периферической ткани с помощью неё не представляется возможным [24].

Проблема необходимости идентификации выявленных физическим путём патологических уплотнений решается применением метода УЗИ. Он даёт возможность исследовать внутреннюю структуру образования. В особенности это касается кистозных изменений [24]. Незначительные изменения в тканях МЖ зачастую не сопровождаются явными и чёткими симптомами. Они способны протекать латентно, не причиняя при этом никакого беспокойства пациентке. Появление жалоб же наоборот может

сигнализировать о прогрессирующей патологии и кистах [26].

В статье «Кистозные включения в тканях молочной железы», опубликованной в 2017 году в Российском электронном журнале радиологии, высказывается основанное на исследовании мнение о том, что применяемые стандартные классификации BIRADS и МКБ-10 лишены информативности, необходимой для выявления реальных рисков кистозных образований с учетом их возможного озлокачествления. Авторы предлагают свой собственный вариант в виде расширенной C-D классификации, которая, в отличие от вышеуказанной, даёт возможность разделить пациентов на группы с целью дальнейшего дообследования и наблюдения, предусматривающего риск развития онкологии. В соответствии с их рекомендациями, обнаруженные анэхогенные образования, размеры которых превышают 10 мм, нуждаются в дообследовании методом тонкоигольной биопсии для лечения и цитологической верификации. Помимо этого, процедура подразумевает необходимость цитологического исследования полученного материала. При выявлении пристеночных образований рекомендуемым ими методом диагностики является core-биопсия [21].

Говоря о диагностике, большое значение имеет сбор анамнеза, позволяющий выявить вышеперечисленные факторы риска ФКБ. Преобладающей жалобой является боль, которая может носить как ноющий, так и распирающий характер. Чаще всего она наблюдается в обеих молочных железах. Боль может быть локальной или иррадиирующей в руку, плечо, постоянной или периодической. При выявлении заболевания важна дифференциальная диагностика с остеохондрозом, миозитом, плекситом, невралгией. Усиление боли может быть связано

с повышением массы тела, поскольку дополнительная жировая ткань вырабатывает и депонирует способствующие алгезии эстрогены. При наличии отделяемого из сосков необходимо оценить его характер (серозный, гнойный или геморрагический). Наиболее частыми причинами патологических выделений служат гормональные нарушения (гиперпролактинемия); внутрипротоковая киста; внутрипротоковая папиллома или рак. Важно отметить, что галакторея при гиперпролактинемии — возможный, но далеко не обязательный симптом этой эндокринной проблемы [18].

РМГ на сегодняшний день является «золотым» стандартом скрининга РМЖ (вследствие своей быстроты, простоты и доступности), предоставляющим возможность раннего обнаружения доклинических форм рака [25]. В «цифровом варианте» чувствительность метода составляет 85–87%, специфичность — 91–92%. В то же время эти показатели существенно снижаются при повышенной плотности ткани молочной железы [30]. Наличие ФКБ значительно усложняет визуализацию и интерпретацию патологических процессов в МЖ.

По этой причине немаловажным аспектом остаётся детальное изучение первичных и обладающих информативностью симптомов РМЖ на фоне ФКБ [11].

Определённых положительных результатов в этом направлении удалось добиться исследовательской группе научно-исследовательского института онкологии ТНИМЦ. Проанализировав данные маммограмм 100 пациенток с диагнозом ФКБ, они отмечают, что наиболее негативным образом на визуализацию раковых образований на маммограммах сказывается наличие фиброзной формы ФКБ и склерозирующего аденоза. Расширенный их анализ способствовал выделению дополнительных

проявлений злокачественных процессов на фоне ФКБ [3].

Следствием полученных данных стала разработка оригинальной компьютерной программы, главным предназначением которой является оценка вероятности наличия РМЖ. Исследователями также был предложен уникальный алгоритм диагностики, качественно повышающий эффективность выявления данных форм онкологии. Согласно опубликованной исследовательской группой статье, описанный способ увеличивает чувствительность рентгенологической диагностики с 62 до 92% [3].

Последние исследования в области прогнозирования также уделяют внимание изучению рецепторного статуса опухоли при РМЖ (рецепторы к эстрогену, прогестерон, HER-2/neu-статус, пролиферативная активность Ki-67) [10]. На текущий момент отсутствуют достоверные данные о роли, которую белки играют при ФКБ. Несмотря на это, обнаружение перечисленных биологических маркеров РМЖ даёт уникальную возможность определить молекулярногенетические подтипы РМЖ, а в дальнейшем дать оценку перспективам и сформировать стратегию лечения посредством химиотерапии [29].

С целью выработки единого диагностического алгоритма были проведены сравнительные морфологические и иммуногистохимические исследования, задействовавшие образцы тканей, полученных по результатам трепанобиопсии и секторальных резекций от 100 женщин (45 с диагнозом РМЖ и 55 с доброкачественными дисплазиями). В ходе исследований было продемонстрировано наличие очагов повышенной пролиферации клеток в ФКБ с нестабильным потенциалом роста, сохранением рецепто-

ров к эстрогену и прогестерону. На основе этих наблюдений было высказано предположение о том, что роль белков p63, cyclin D1 крайне важна для возникновения опухолевой трансформации протоковых и дольковых структур ФКБ и внутрипротоковых папиллом в РМЖ. Из всего этого вытекает вывод: выявление прогностических белков p63, cyclin D1 в зонах пролиферации протокового и долькового эпителия МЖ на материале трепанобиопсий позволит существенно облегчить дифференциальную диагностику ФКБ и РМЖ, а значит, определить дальнейшую тактику лечения [4].

Ещё одной немаловажной причиной беспокойности проблемой являются тенденции омоложения РМЖ, ввиду которого средний возраст заболевших женщин снижается из года в год. Перед современной медициной стоит задача снизить существующие показатели. Помочь в этом может лишь своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний МЖ. В настоящее время существует внушительное количество фармакологических препаратов и методик, применяемых в лечении ФКБ. Объясняется это широким спектром патогенетических особенностей развития болезни. Но вопрос о борьбе с кистозными заболеваниями МЖ до сих пор остаётся спорным, а конечная стратегия лечения формируется лишь на этапе хирургического вмешательства [7].

Проведённые исследования эволюции методов лечения ФКБ с целью устранения рисков РМЖ говорят о том, что история поиска решения проблемы берёт своё начало 180 лет тому назад. За этот период неоднократно менялись как теории о причинах болезни, так и к реальной угрозе кист. Радикальную мастэктомию сменили органосохраняющие оперативные вмешательства (секторальная

резекция молочной железы), а эволюция интервенционной маммологии позволила внедрить в практику малоинвазивные методы лечения, обладающие длинным перечнем преимуществ. В заключение этих исследований отмечается, что наибольшую эффективность показали такие методы лечения, как озонотерапия и интерстициальная лазерная фотокоагуляция. Помимо применения малоинвазивных методов лечения ФКБ, существует реальная необходимость комплексного консервативного патогенетически обоснованного лечения. В подтверждение приводится тот факт, что кисты являются лишь частным проявлением общего процесса [1].

Отдельного упоминания в сфере последних исследований методик лечения заслуживают исследования возможности применения бигуанидов при ФКБ у женщин репродуктивного возраста, что особенно актуально, учитывая вышеупомянутое омоложение болезни. Поднимается тема негативного влияния сахарного диабета и инсулинорезистентности на гиперпластические процессы МЖ, особенно на фоне роста числа женщин, наблюдаемых с этими болезнями в последнее десятилетие. Наибольший интерес для исследований представляли пролиферативные формы ФКБ, имеющих взаимосвязь с риском развития злокачественной опухоли, и её атипические варианты, рассматриваемые в качестве предракового состояния. В упомянутом исследовании впервые проведена оценка изменения клинических симптомов мастопатии и биометрических ультразвуковых показателей, характеризующих паренхиму молочных желез, на фоне приема метформина. В ходе него 120 женщин с ФКБ в возрасте от 18 до 40 лет были разделены на две группы: с инсулинорезистентностью и без неё. По ре-

зультатам анализов, у женщин из первой группы преобладала тяжёлая форма масталгии. Все участвовавшие в лечении женщины принимали метформин, дозировка которого составила 1500 мг в сутки. Его применение на протяжении 6 месяцев терапии показало положительные результаты [14].

При том, что бигуаниды реализуют свой эффект на углеводный обмен посредством увеличения утилизации глюкозы периферическими тканями, замедления глюконеогенеза в печени и всасывания глюкозы в кишечнике, позитивные эффекты препарата при мастопатии при этом могут быть связаны с иными, специфическими точками приложения его действия. Стоит акцентировать внимание на воздействии, что он оказывает на пролиферативную активность и апоптоз клеток, тем самым ощутимо сокращая риск развития злокачественных опухолей [28]. Помимо этого, метформин ингибирует клеточную трансформацию и механизмы перепрограммирования раковых стволовых клеток молочной железы, а также принимает участие в модуляции опухоль-ассоциированных микроРНК [23, 27].

Полученные данные говорят сами за себя. Положительные результаты влияния метформина на протекание ФКБ и структурные изменения паренхимы МЖ у пациенток с мастопатией (как с инсулинорезистентностью, так и при ее отсутствии) подразумевают высокие показатели перспективности такого подхода [14].

Заключение

Опираясь на материалы актуальной литературы и научных работ, освещающих данную область, можно смело сказать о

том, что на данный момент, с учётом роста онкологических заболеваний и высокого процента смертности среди женщин, страдающих РМЖ, исследования фиброзно-кистозной болезни и её взаимосвязи с риском заболевания раком представляют огромный интерес для современной медицины. Основной задачей, выделяемой на пути к решению этой проблемы, является изучение основных факторов риска, а также развитие способов выявления и раннего прогнозирования озлокачествления возникающих в МЖ образований.

Тот факт, что средний возраст женщин, наблюдаемых с данной патологией, продолжает снижаться, так же указывает на негативные тенденции, которые не стоит оставлять без внимания.

Главной проблемой медицины при этом остаётся своевременное выявление заболевания, что будет возможно лишь в условиях относительно регулярного и углубленного обследования пациенток, находящихся в группе риска. Во многом этому процессу поспособствовала бы практика увеличения частоты и регулярности такого рода обследований с целью заблаговременного предупреждения возможных рисков. Кроме того, необходимо дальнейшее изучение симптомов, по которым уже сегодня можно с относительно высокой вероятностью предсказывать развитие РМЖ. Последние исследования лишь доказывают, что в организме существует немалое количество признаков, способных просигнализировать о возможных проблемах МЖ.

Говоря о перспективных способах лечения, наиболее эффективными кажутся малоинвазивные методы, опыт применения которых уже неоднократно показывал положительные результаты. Спонсирование научных исследований и разработок в этой области, равно как и

развитие доступных и результативных методик борьбы с кистозными заболеваниями – это шаг к будущему, в котором

угроза рака молочной железы уже не будет казаться устрашающим вызовом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arabachjan M.I., Solov'jov V.I., Borsukov A.V. Evolution of cystic mastopathy treatment method. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii 2018; 17(4): 151-156. Russian (Арабачян М.И., Соловьёв В.И., Борсуков А.В. Эволюция методов лечения кистозной формы мастопатии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2018; 17(4): 151-156).
2. Bahovadinova Sh.B., Starkov I.I., Kovalenko N.A., Ioncev V.I. The role of clinical and morphological forms of cystic fibrosis in the development of breast cancer. Moskovskij hirurgicheskij zhurnal 2018; 3: 64-65. Russian (Баховадинова Ш.Б., Старков И.И., Коваленко Н.А., Ионцев В.И. Роль клинико-морфологических форм фиброзно-кистозной болезни в развитии рака молочной железы. Московский хирургический журнал 2018; 3: 64-65).
3. Benign breast dysplasia: clinical guidelines: letter from the Russian Ministry of Health №15-4/10/2-7235 by 7 november 2018. Russian (Доброкачественная дисплазия молочной железы: Клинические рекомендации: Письмо Минздрава РФ №15-4/10/2-7235 от 7 ноября 2018 года).
4. Bosenko E.S., Kuchkina L.P., Luganskaja R.G., Safor'jan N.S., Todorov S.S., Bosenko S.Zh., Vasenko L.N., Shatova Ju.S., Soldatkina N.V. Prognostic significance of some proteins in the genesis of proliferative states and tumour diseases of the breast. Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Serija: estestvennye nauki 2017; 4: 4-9. Russian (Босенко Е.С., Кучкина Л.П., Луганская Р.Г., Сафорьян Н.С., Тодоров С.С., Босенко С.Ж., Васенко Л.Н., Шатова Ю.С., Солдаткина Н.В. Прогностическое значение некоторых белков в генезе пролиферативных состояний и опухолевых заболеваний молочной железы. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: естественные науки 2017; 4: 4-9).
5. Gynaecology: a national manual. Edited by: G.M. Savel'evoj, G.T. Suhij, V.N. Serova i dr. M.: GJeOTAR-Media, 2019. s. 1008. Russian (Гинекология: Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. с. 1008).
6. I.I. Dzidzava, A.D. Kucherenko, O.G. Mar'eva, I.I. Starkov. Breast cancer in female military personnel - the state of the problem. Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj Akademii 2017; 2 (58): 188 - 192. Russian (И.И. Дзидзава, А.Д. Кучеренко, О.Г. Марьева, И.И. Старков. Рак молочной железы у женщин-военнослужащих - состояние проблемы. Вестник Российской Военно-Медицинской Академии 2017; 2 (58): 188 - 192).
7. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Benign breast disease. Medical specialist library. Moscow 2018; 20-25. Russian (Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. Библиотека врача-специалиста. Москва 2018; 20-25).
8. Kazakov A.D., Bahovadinova Sh.B. On the role of cystic fibrosis in breast cancer. Izvestija Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii 2018; 37(1): 264-266. Russian (Кзаков А.Д., Баховадинова Ш.Б. К вопросу о роли фиброзно-кистозной болезни в возникновении рака молочной железы. Известия Российской военно-медицинской академии 2018; 37(1): 264-266).
9. Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bepalov V.G. Mastopathy and breast cancer as an interdisciplinary problem. RMZh 2016; 15: 1018-1025. Russian (Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. РМЖ 2016; 15: 1018-1025).
10. Kit O.I., Shatova Ju.S., Todorov S.S. [etc]. Heterogeneity of luminal breast cancer in women of different reproductive status. Ros. onkol. zhurn 2014; 19(6): 14-17. Russian (Кит О.И., Шатова Ю.С., Тодоров С.С. [и др.]. Гетерогенность люминального рака молочной железы у женщин с различным репродуктивным статусом. Рос. онкол. журн 2014; 19(6): 14-17).
11. Korzhenkova G.P. Verification of non-palpable breast masses at the pre-operative stage. Radiologija - praktika 2013; 2: 14-16. Russian (Корженкова Г.П. Верификация непальпируемых образований молочной железы на дооперационном этапе. Радиология - практика 2013; 2: 14-16).

12. Kravchenko E.N., Ozherel'eva M.A. The state of the mammary glands in gynaecological diseases (literature review). *Mat' i ditja v Kuzbasse* 2014; 2: 19-23. Russian (Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А. Состояние молочных желез при гинекологических заболеваниях (литературный обзор). *Мать и дитя в Кузбассе* 2014; 2: 19-23).
13. Methodological guidelines for breast cancer prevention. М 2018; p.24. Russian (Методические рекомендации по профилактике рака молочной железы. М 2018; с.24).
14. Musina E.V., Kogan I.Ju. Potential use of biguanides in cystic fibrosis in women of reproductive age. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej* 2019; 68(3): 35-40. Russian (Мусина Е.В., Коган И.Ю. Возможности применения бигуанидов при фиброзно-кистозной болезни у женщин репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней* 2019; 68(3): 35-40).
15. Neljubina, L.A. Breast cancer: assessment and risk reduction strategies. 2014; 6. Russian (Нелюбина, Л.А. Рак молочной железы: стратегии оценки и снижения риска заболевания. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки* 2014; 6).
16. Odincov V.A., Dzidzava I.I., Bahovadinova Sh.B., Kazakov A.D., Ioncev V.I. Sovremennye predstavlenija o faktorah riska fibrozno-kistoznoj bolezni molochnoj zhelezy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* 2018; 5: 208. Russian (Одинцов В.А., Дзидзава И.И., Баховадинова Ш.Б., Казаков А.Д., Ионцев В.И. Current understanding of risk factors for cystic fibrosis of the breast. *Современные проблемы науки и образования* 2018; 5: 208).
17. Rodionov V.V., Smetnik A.A. Benign diseases of the mammary glands. *Akusherstvo i ginekologija: Novosti. Mnenija. Obuchenija* 2018; 1 (19): 90-100. Russian (Родионов В.В., Сметник А.А. Доброкачественные заболевания молочных желез. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения* 2018; 1 (19): 90-100).
18. Rozhkova N.I., Sotnikov A.A., Sotnikova L.S. etc. Mammary gland. Not to be neglected. Benign dysplasia of the breast: current views. М.: Redakcija zhurnala StatusPraesens, 2019; s. 16. Russian (Рождкова Н.И., Сотников А.А., Сотникова Л.С. и др. Молочная железа. Не оставлять без внимания. *Доброкачественная дисплазия молочной железы: современные представления*. М: Редакция журнала StatusPraesens, 2019; с. 16).
19. Semiglazova V.F. Semiglazova V.V. Breast cancer: biology, local and systemic treatment. М.: СИМК, 2014; s. 352. Russian (Семиглазова В.Ф. Семиглазова В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. М.: СИМК, 2014; с. 352).
20. Starokon' P.M., Maksimov I.B., Shabaev R.M., Dolgih R.N., Galik N.I. Surgery in Belarus at the present stage. 2018; 8-11. Russian (Староконь П.М., Максимов И.Б., Шабаев Р.М., Долгих Р.Н., Галик Н.И. Хирургия Беларуси на современном этапе. 2018; 8-11).
21. Travina M.L., Popov A.G., Popov, S.A. Kulikova E.V. Cystic inclusions in breast tissues. *REJR.* 2017; 7 (1):77-83. Russian (Травина М.Л., Попов А.Г., Попов, С.А. Куликова Е.В. Кистозные включения в тканях молочной железы. *REJR.* 2017; 7 (1):77-83).
22. Velichko S.A., Slonimskaja E.M., Frolova I.G., Buharin D.G., Doroshenko A.V. A method of predicting "small" forms of breast cancer on the background of cystic fibrosis. 2017; 16 (1): 13-19. Russian (Величко С.А., Слонимская Е.М., Фролова И.Г., Бухарин Д.Г., Дорошенко А.В. Способ прогнозирования «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 13-19).
23. Bao B, Azmi AS, Ali S, et al. Metformin may function as anticancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers. *Ann Transl Med.* 2014; 2 (6): 59.
24. Bassett LW. Imaging of breast masses. *Radiol Clin North Am.* 2000.
25. Colin C., Prince V., Valette P.J. Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? *Eur. J. Radiol.* 2013; 82 (3): 404-411.
26. Dixon J. M., Mansel R. E. ABC of breast diseases. Symptoms assessment and guidelines for referral. *BMJ: British Medical Journal.* 1994; 309 (6956): 722.
27. Falah RR, Talib WH, Shbailat SJ. Combination of metformin and curcumin targets breast cancer in mice by angiogenesis inhibition, immune system modulation and induction of p53 independent apoptosis. *Ther Adv Med Oncol.* 2017; 9(4): 235-252.
28. Gadducci A, Biglia N, Tana R, et al. Metformin use and gynecological cancers: A novel treatment

option emerging from drug repositioning. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 105: 73-83.

29. Nandy A., Gangopadhyay S., Mukhopadhyay A. Individualizing breast cancer treatment – the dawn of personalized medicine. Exp. Cell Res. 2014; 320: 1–11.

30. Smetana G.W., Elmore J.G., Lee C.I. et al. Should this woman with dense breasts receive supplemental breast cancer screening? Grand rounds

discussion from Beth Israel deaconess medical center. Ann. Intern. Med 2018; 169(7): 474– 484.

31. Zendehtdel M., Niakan B., Keshtkar A., Rafiei E., Salamat F. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Protocol. Iran J. Med. Sci. 2018; 43: 1-8.

ОСТЕОНЕКРОЗ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19. МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Теодозова.Э.Л.¹. Хомутова Е.Ю.^{1,2}

1-ФГБОУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России; 644099 Омск, ул. Ленина, 12, Российская Федерация

2-БУЗОО “Областная клиническая больница”, Омск; 644111 Омск, ул. Березовая, 3, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку:

Теодозова Элина Леонидовна – врач ординатор кафедры лучевой диагностики ОмГМУ. E-mail: telapiya@list.ru, тел.89081105823. ORCID 0000-0003-2035-1943

Резюме

Феномен постковидных осложнений опорно-двигательного аппарата становится серьезной ортопедической проблемой в настоящее время. Одним из таких осложнений является остеонекроз трубчатых костей. Остеонекроз— тяжелое заболевание, вызванное нарушением кровоснабжения участка кости, с последующим развитием деформации суставных поверхностей в местах поражения. Наиболее частой локализацией является головка бедренной кости, на втором месте по распространению находятся мыщелки бедренной и большеберцовой костей, реже головка плечевой кости. В данной работе приводится несколько опубликованных клинических случаев остеонекроза у пациентов после COVID-19, а также рассматриваются методы лучевой диагностики данного осложнения. Основными причинами некроза костной ткани является прием кортикостероидов, а также сосудистый тромбоз непосредственно вызванный COVID-19. Средняя доза стероидов у таких пациентов составляет 758 мг, а средняя продолжительность времени до развития некроза 58 дней, что меньше, чем при других заболеваниях, требующих лечения стероидами. Следовательно, пациенты с COVID-19, более восприимчивы к развитию остеонекроза при более низкой дозе стероида, а для развития осложнения требуется меньше времени. В такой ситуации клиницистам необходимо более тщательно наблюдать за пациентами после перенесённой COVID-19, обращая особое внимание на предъявление активных жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата. Колоссальную роль в выявлении остеонекроза играет лучевая диагностика. В перечень основных методов визуализации включают: рентгенографию, магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию, сцинтиграфию и позитронно-эмиссионную томографию. «Золотым стандартом» ранней диагностики является МРТ, при которой изменения выявляется уже через 5 дней после прекращения кровоснабжения кости. Рентгенография имеет низкую информативность на ранней стадии. Компьютерная томография также не явля-

ется ранним методом диагностики, но весьма информативна в выявлении субхондральных переломов, которые могут быть пропущены на МРТ. Проведен обзор литературы по базам научных статей PubMed и Google Scholar. Внимание было сосредоточено на полнотекстовых статьях, учитывая их общую доступность в условиях пандемии.

Ключевые слова: COVID-19, кортикостероиды, остеонекроз, лучевая диагностика, МРТ.

Введение

Новая коронавирусная инфекция — это продолжающаяся по сегодняшний день пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2 [23]. Ежедневно, от COVID-19, погибает огромное количество людей по всему миру [21]. Многие пациенты выздоравливают после COVID-19, но при этом у них может возникнуть ряд осложнений [4]. Одним из таких осложнений является остеонекроз трубчатых костей, который может привести к негативным последствиям, если его пропустить [21]. Ранняя диагностика остеонекроза важна для остановки прогрессирования заболевания и предотвращения последующего коллапса [12]. При постановке диагноза на I или II стадии, согласно классификации Ficat&Arlet, около 97% пациентов смогут лечиться консервативно [7]. Следовательно, крайне важно диагностировать остеонекроз после перенесенной COVID-19 инфекции на ранней стадии, с целью снижения заболеваемости и необходимости хирургического лечения.

Основная часть

Остеонекроз — тяжелое заболевание, вызванное нарушением кровоснабжения участка кости, с последующим развитием деформации суставных поверхностей в местах поражения [2]. Наиболее частой локализацией является головка бедренной кости, на втором месте по распространению находятся мышечки

бедренной и большеберцовой костей, реже головка плечевой кости [2]. Чаще страдают пациенты старше 45 лет, соотношение мужчин и женщин — 1:3 [9]. По этиологии выделяют травматический и нетравматический остеонекроз. Одной из наиболее распространенных травматических причин является перелом шейки бедренной кости или вывих головки бедренной кости из вертлужной впадины [9]. Нетравматические причины включают злоупотребление алкоголем, прием кортикостероидов, серповидно-клеточную анемию, Болезнь Гоше, коагулопатии, беременность, гиперлипидемию, ВИЧ, ревматоидный артрит, системную красную волчанку [3,12,17]. Большинство нетравматических случаев связано с применением кортикостероидов [12,29].

Как известно, кортикостероиды имеют определенную ценность у пациентов с COVID-19, но их необходимо применять с осторожностью и строго соблюдать показания и дозировку [40,26,16]. Yang Z. и Xiong Y. исследовали влияние стероидов на развитие остеонекроза и доказали, что их применение повышает риск остеонекроза и остеопороза у пациентов с COVID-19 [33,32]. Глюкокортикоиды способны подавлять “цитокиновый шторм”, характерный для COVID-19 [28], уменьшая экспрессию ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α , и миграцию лейкоцитов в очаги

воспаления [38,25]. Также глюкокортикоиды влияют на липидный обмен. Если эмульгирование холестерина и липопротеинов очень низкой плотности в крови не будет завершено, он соединится с липопротеиновыми глобулами, которые могут образовывать жировые эмболы, приводящие к закупорке периферических кровеносных сосудов и, следовательно, ишемическому некрозу костной ткани в зоне кровоснабжения [38]. В то же время свободные жирные кислоты, образующиеся в результате гидролиза жировых эмбол, повреждают эндотелиальные клетки капилляров, вызывают диффузный васкулит и запускают внутрисосудистое свертывание, что усугубляет ишемический некроз костной ткани. Глюкокортикоиды также регулируют местный кровоток, сужая сосуды в ответ на действие вазоактивных веществ, что также приводит к ишемии [38]. В ретроспективном исследовании 539 пациентов с атипичной пневмонией, получавших терапию кортикостероидами, частота остеонекроза составила 24 %, ее увеличение было связано с высокой дозой полученных кортикостероидов [26]. Law S. и др. также отметили, что применение высоких доз кортикостероидов значительно увеличивает риск появления остеонекроза головки бедренной кости [24,15]. В настоящее время нет единого мнения о дозировке стероидов, необходимых для развития остеонекроза. Некоторые авторы считают, что для его развития требуется кумулятивная доза 2000 мг преднизолона [7]. В исследовании McKee и др. средняя доза полученного пациентами преднизолона составляла 850 мг. [7]. R. Zhao и др. в своей статье приводили данные об увеличении частоты остеонекроза, когда общая доза метилпреднизолона была от 500 до 1000 мг и, достигала наивысшего риска при общей дозе примерно 1000-

1500 мг [37]. Существуют также разногласия по поводу времени развития осложнения после введения стероидов. В среднем интервал между приемом кортикостероидов и развитием симптоматического остеонекроза составляет от 6 месяцев до 1 года [7].

Sanjay R Agarwala и др. в своей научной статье представили клинические случаи трех пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

Первый пациент был госпитализирован 6 сентября 2020 года с диагнозом COVID-19. Во время госпитализации пациенту вводили внутривенно метилпреднизолон 80 мг в день в течение 9 дней (в общей сложности — 720 мг метилпреднизолона, эквивалентного 900 мг преднизолона). Пациент был выписан на пероральный прием преднизолона в течение 28 дней. Общее количество стероидов, полученных пациентом, составило 1250 мг преднизолона. Через 45 дней пациента стали беспокоить боли в паховой области справа. На 67 день с момента постановки диагноза пациенту была выполнена рентгенография и МРТ тазобедренных суставов. Был выставлен диагноз двусторонний остеонекроз головок бедренных костей, II стадия Ficat&Arlet) [7]. Вторым пациентом, мужчиной, 39 лет с диагнозом COVID-19 поступил 8 сентября 2020 года, принимал дексаметазон внутрь в течение 10 дней (всего - 60 мг, что эквивалентно 400 мг преднизолона). Через 57 дней пациент стал ощущать болезненность в левой паховой области. Была выполнена рентгенография и МРТ тазобедренных суставов, выставлен диагноз остеонекроз головки левой бедренной кости (II стадия Ficat&Arlet) [7]. Третьим пациентом, мужчиной, 37 лет с диагнозом COVID-19 поступил 15 ноября 2020 года, для которого внутривенное введение метилпреднизолона (500 мг) было эквивалентно

625 мг преднизолона. Через 45 дней после обнаружения COVID-19 у пациента появилась боль паху с двух сторон. Рентгенограммы и МРТ были сделаны через 55 дней после обнаружения COVID-19, которые также показали остеонекроз головки бедренной кости с двух сторон (II стадия Ficcat&Arlet) [7]. Средняя доза стероидов, эквивалентных преднизолону, у трех пациентов составляла 758 мг (диапазон 400-1250 мг). А средняя продолжительность времени до развития некроза составила 58 дней (диапазон 45-67 дней) [7]. Можно сделать вывод, что для пациентов с COVID-19, потребовалось в среднем меньше времени для развития остеонекроза. Таких пациентов следует более тщательно обследовать, особенно при предъявлении жалоб на боли в суставах.

Еще одной причиной развития данного осложнения у пациентов с COVID-19 является сосудистый тромбоз, не связанный с приемом кортикостероидов [8,29]. Veyre F. и др. в своей статье описали случай 24-летнего мужчины с тромбозом бедренной артерии на фоне коронавирусной инфекцией [31]. Escher R. и др. проводили наблюдение за мужчиной с инфекцией COVID-19, со значительным повышением фактора Виллебранда, связанным с изменениями эндотелия [13,11]. Varga Z. и др. отмечали многоорганное повреждение эндотелиальных клеток сосудов у пациентов с COVID-19 в посмертных исследованиях [30]. Acker-mann M. и др. обнаружили тяжелое повреждение эндотелиальных клеток, распространенный тромбоз и микроангиопатию в легких у пациентов с COVID-19 [6]. Кроме того, воспалительные эффекты цитокинов, индуцированные COVID-19, также являются фактором, способствующим повреждению эндотелиальных клеток и последующему тромбозу [14,21]. Костенко В. А. и др. описали

другой клинический случай остеонекроза после коронавирусной инфекции. Больная, 43 года, обратилась с жалобами на боль в коленных суставах, больше справа. 3,5 месяца назад больная перенесла COVID инфекцию. Данных о приеме стероидов в статье не приводится. После выписки стали беспокоить боль и ограничение движений в коленных суставах. Была проведена рентгенография, по результатам которой патологии не выявлено. В настоящий момент: при пальпации болезненность в проекции суставной щели, гипотрофия 4-х головкой мышцы правого бедра. На МРТ: признаки обширных зон инфаркта костного мозга в метаэпифизах бедренной и большеберцовой костей, умеренный выпот в полости сустава и в супрапателлярной сумке, отек препателлярной жировой клетчатки. Выставлен диагноз: остеонекроз нижней трети бедренной и верхней трети большеберцовой костей, на фоне перенесенной COVID-инфекции [2]. Thannheime A. и др. описали еще один клинический случай, не связанный с приемом кортикостероидов. Пациент, 72 года с после перенесенной коронавирусной инфекции ноябре 2020 года, стал отмечать болевые ощущения в правом коленном суставе. После консультации с хирургом, была предложена выжидательная тактика. Вскоре пациент стал отмечать значительное усиление боли, и ему было проведено МРТ исследование коленного сустава, по результатам которого был выставлен диагноз остеонекроз медиального мыщелка правой бедренной кости [29]. Эти случаи ярко демонстрируют необходимость ранней диагностики данного осложнения у пациентов с COVID-19. Причем в сомнительных случаях рентгенографию обязательно следует дополнять МРТ исследованием [34,27].

Диагностика

Для диагностики остеонекроза трубчатых костей используются преимущественно методы лучевой диагностики [22]. Также немаловажную роль играет правильно собранный анамнез и осмотр пациента [3]. Клиническая картина неспецифична, поэтому клиницистам необходимо быть настороженными при жалобах пациентов на боль в суставах, в паховой области с иррадиацией в область коленного сустава и ягодичную область [27]. А также помнить, что на ранних стадиях клиника может вообще отсутствовать [1,12]. В связи с широким распространением в мире COVID-19, феномен постковидных осложнений опорно-двигательного аппарата становится серьезной ортопедической проблемой [8]. Таких пациентов следует более тщательно и всестороннее обследовать с целью раннего выявления осложнений опорно-двигательного аппарата [34]. Для людей с низким риском возникновения осложнений МРТ-исследования суставов, рекомендуют провести в течение первого года в зависимости от наличия симптомов или собственных пожеланий пациента [6]. Для групп высокого риска МРТ-исследования следует проводить на 1, 3, 6, 12 и 24 месяце с даты применения стероидов [40,39]. Основными методами диагностики являются: рентгенография, компьютерная томография, магниторезонансная томография, сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография [19]. Эти методы послужили основой для многих известных систем классификации, отражающих изменения в головке бедренной кости, как самой распространённой локализации остеонекроза. Первой такой классификацией стала J. Arlet и P. Ficat [35], базировавшаяся на рентгенологических изменениях головки бедренной кости.

I стадия- характеризуется наличием неспецифических клинических проявлений, и отсутствием рентгенологической картины.

II стадия- имеются изменения костной структуры без изменений на вершине головки бедренной кости, наличие субхондрального склероза и кист.

III стадия- имеется секвестрация и частичный коллапс костной ткани.

IV стадия- имеется деформация головки, неровность суставной щели, остеофиты.

Следующую классификацию предложил в 1995 году M. Steinberg [19]. Она сочетала в себе данные рентгенографии, магнитно-резонансной томографии и сцинтиграфии.

I- нормальная рентгенологическая картина. Положительные данные МРТ и сцинтиграфии.

IA- Менее 15 % поражения головки бедренной кости на МРТ.

IB- от 15 до 30% поражения головки бедренной кости на МРТ.

IC- более 30 % поражения головки бедренной кости на МРТ.

II- кисты и склеротические изменения в головке бедренной кости.

IIA- Менее 15 % поражения головки бедренной кости на МРТ.

IIB- от 15 до 30% поражения головки бедренной кости на МРТ.

IIC- более 30 % поражения головки бедренной кости на МРТ.

III- субхондральный коллапс костной ткани без уплощения головки бедренной кости.

IIIA- Менее 15 % головки бедренной кости.

ШВ- от 15 до 30% головки бедренной кости.

ШС- более 30 % головки бедренной кости.

IV- уплощение головки бедренной кости.

IVA- менее 15% поверхности и менее 2 мм смещение фрагмента головки бедренной кости.

IVB- От 15 до 30 % поверхности и от 2 до 4 мм смещение фрагмента головки бедренной кости.

IVC- более 30% поверхности головки бедренной кости.

V- Неровность суставной щели, изменения вертлужной впадины.

VI- Грубые дегенеративные изменения.

Следующая классификация была предложена Международной ассоциацией изучения циркуляции крови в костях (Association Internationale de Recherche sur la Circulation Osseuse) (Франция). Эта классификация сочетает данные рентгенографии, МРТ, сцинтиграфии и гистологических исследований [35]. В России же наибольшее признание получила 5-стадийная характеристика патологических изменений (Рейнберг С.А.) [1].

I стадия: начальные изменения в структуре головки бедренной кости можно выявить при МРТ по наличию локального изменения структуры костной ткани в верхнелатеральном отделе головки бедренной кости, которая визуализируется на компьютерных томограммах в виде локального гиподенсивного участка костной ткани с возможной «каемкой» умеренного склероза. На МРТ определяется гипоинтенсивный очаг в T1 ВИ и гиперинтенсивный в T2 ВИ, соответствующий зоне отека костной

ткани и формирования асептической деструкции. Суставная щель равномерная, хрящевые структуры не изменены [1].

II стадия: характеризуется множеством микроскопических переломов на фоне патологических изменений костной ткани. Рентгенологически на этой стадии головка бедренной кости гомогенно затемнена и нет структурного рисунка, высота ее по сравнению со здоровой стороной снижена, поверхность местами имеет вид уплотненных фасеток, суставная щель расширена. МРТ-исследование позволяет определить некротический дефект в головке бедренной кости [1].

III стадия: характеризуется как стадия секвестрации. Головка еще более уплощается и состоит из отдельных бесструктурных изолированных фрагментов неправильной формы и величины, суставная щель еще более расширяется. Шейка бедренной кости укорочена и утолщена [1].

IV стадия, стадия репарации: рентгенологически секвестроподобные участки уже не видны, обрисовывается тень головки бедра, но структура кости еще не прослеживается, длительное время могут прослеживаться округлые кистовидные просветления [1].

V стадия (стадия вторичного деформирующего артроза): костная структура головки на этой стадии прослеживается, но форма ее значительно изменена, она уплощена, расширена в диаметре, поэтому суставная впадина ее не прикрывает, конгруэнтность суставных поверхностей нарушена. Видны краевые костные разрастания и вторичные дистрофические кисты [1].

Определение стадии заболевания крайне важно для выбора правильной тактики ведения пациентов.

Рентгенография в переднезадней и боковой проекции должна проводиться всем пациентам без исключения при подозрении на патологию костей и суставов [10]. Изменения на рентгенограмме характеризуются полосами склероза, кистозными изменениями и знаком полу-месяца в субхондральной области, что свидетельствует об отделении кости от вышележащего хряща из-за коллапса головки бедренной кости. А также сужение суставного щели [10]. Но эти изменения обнаруживаются уже на последних стадиях заболевания [22]. Следовательно, простое рентгенологическое исследование недостаточно информативно на ранних стадиях заболевания. Имеется серьезный риск просмотреть патологию, как указывалось ранее у пациентки после COVID-19 [2].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время признана «золотым стандартом» диагностики остеонекроза [39]. Этот метод обладает высокой специфичностью (96%-99%) и чувствительностью (99%) [12]. Изменение сигнала выявляется уже через 5 дней после прекращения кровоснабжения кости [5,40]. МРТ позволяет выявлять все гистологические зоны остеонекроза, центральную зону гибели клеток, окруженную реактивной зоной и включающую в себя зоны ишемии и гиперемии, и зону здоровых клеток. Центральная зона гибели клеток характеризуется такой же интенсивностью сигнала, как и жировая ткань, однако в поздней стадии из-за фиброза в этой зоне наблюдается сигнал низкой интенсивности. Реактивная зона выглядит как серпантинная линия с двойным контуром: внутренний контур отражает зону ишемии, а наружный – зону гиперемии [22]. Mitchell D. описывает двойной контур на T1-взвешенном изображении следующим образом: внутренняя линия

имеет МР-сигнал высокой интенсивности, а наружная – низкой. В режиме STIR реактивная зона выглядит как линия с МР-сигналом высокой интенсивности, окружающая зону некроза. Зоны остеонекроза обычно располагаются билатерально, но асимметрично [22]. Отек костного мозга не является патогномичным признаком остеонекроза, однако присутствует практически у всех больных и ассоциируется с наличием болевого синдрома [19]. Отек костного мозга дает низкоинтенсивный сигнал на T1-ВИ, высокоинтенсивный на T2-ВИ, что свидетельствует о повышенном содержании свободной воды или геморрагическом пропитывании костного мозга [5]. Коо К. и др. исследовав группу из 37 человек с остеонекрозом бедренной кости, обнаружили, что при исчезновении отека костного мозга, у пациентов проходили и болевые ощущения [22]. В сочетании с отеком костного мозга примерно у 50% пациентов с остеонекрозом будет визуализироваться выпот в суставе на МРТ [22].

Компьютерная томография (КТ) обычно не применяется на ранней стадии заболевания, но играет важную роль в выявлении субхондральных переломов, так как на МРТ он может быть скрыт отеком костного мозга и выпотом в суставе [19]. КТ позволяет более точно, определить субхондральное расщепление, резорбцию костной ткани и разрыв хряща [5,22]. Чувствительность и специфичность этого метода (100%), по сравнению с МРТ (100% и 38% соответственно) [22].

Методом сцинтиграфии можно выявить так называемый “знак пончика”, который представляет собой кольцо повышенного поглощения технеция-99 вокруг холодного центра [20]. Некоторые авторы в своих исследованиях высказы-

вали мнение о перспективах использования данного метода именно для ранней диагностики. По данным H.J. Sun., сцинтиграфия костей, по сравнению с КТ и МРТ опережает диагностику заболевания на 3–6 месяца и на 2–3 недели соответственно [5]. M.Mont и др. сравнивая чувствительность и специфичность МРТ и сцинтиграфии костей при оценке группы пациентов с подозрением на остеонекротические поражения, обнаружили 100%-ную чувствительность для МРТ-исследований по сравнению с 56 %-ной чувствительностью для сцинтиграфии костей [18]. Таким образом, ценность сцинтиграфии в диагностике остается областью исследований, а рутинное сканирование костей на данный момент не рекомендуется [5].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является весьма чувствительным методом в диагностике остеонекроза на ранней стадии. В одном из исследований Dasa и др. оценили 17 пациентов с остеонекрозом, в которых все пациенты прошли ПЭТ-сканирование и МРТ с визуализацией на T1 ВИ и T2 ВИ. Был сделан вывод, что ПЭТ-сканирование выявило участки повышенного захвата похожие на остеонекроз у 9 пациентов, которые не визуализировались на МРТ [22]. Авторы статьи пришли к выводу, что ПЭТ-сканирование может иметь большую диагностическую ценность для выявления ранней стадии, чем другие методы визуализации [22]. Несмотря на исследования, показывающие преимущества ПЭТ-сканирования, его использование в диагностике остеонекроза не является обычной практикой из-за его высокой стоимости и трудоемкости [19,36].

Заключение

Остеонекроз длинных трубчатых костей — это прогрессирующее заболевание, приводящее к быстрой потере трудоспособности. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 особенно подвержены риску развития данного осложнения. Это состояние может быть связано с тромбозом сосудов, а также с приемом так необходимых в тяжелых случаях кортикостероидов. Исходя из накопленных на сегодняшний день данных, можно сделать вывод о том, что у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию остеонекроз трубчатых костей, развивается быстрее, в среднем через 58 дней от начала лечения, и для этого требуется относительно небольшая кумулятивная доза, в среднем 758 мг преднизолона. Следовательно, таких пациентов необходимо более внимательно обследовать, и быть настороженными в отношении возможных осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата. Тщательный сбор анамнеза, детальное обследование и оптимальный выбор метода диагностики являются основными гарантиями раннего выявления остеонекроза и его успешного лечения. В качестве основного метода ранней диагностики должна выступать МРТ. Она является «золотым стандартом» и должна выполняться всем пациентам при подозрении на остеонекроз. Рентгенография также является обязательным методом в диагностике патологии костей и суставов, но имеет низкую информативность на ранней стадии. Компьютерная томография также не является ранним методом диагностики, но весьма информативна в выявлении субхондральных переломов, которые могут быть пропущены на МРТ. Методы визуализации такие как ПЭТ и сцинтиграфия являются трудоемкими и используются крайне редко.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akhtyamov I.F., Zakirov R.K., Lobashov V.V. Modern imaging methods in the diagnosis of osteonecrosis of the femoral head. *Bulletin of modern clinical medicine* 2014;7:29-39. Russian (Ахтямов И.Ф., Закиров Р.Х., Лобашов В.В. Современные методы визуализации в диагностике остеонекроза головки бедренной кости. *Вестник современной клинической медицины* 2014;7:29-39).
2. Kostenko V.A. Osteonecrosis against the background of a COVID infection. Review the clinical case. Collection of scientific articles of the XIII Republican Scientific and Practical Conference with international participation of students and young scientists 2021;7:123-125. Russian (Костенко В.А. Остеонекроз на фоне перенесенной COVID-инфекции. Разбор клинического случая. Сборник научных статей XIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых 2021;7:123-125).
3. Murzich A.E., Sokolovsky O.A., Astashenok A.N. et al. An algorithm for diagnosing osteonecrosis of the femoral head and synovitis of the hip joint. *Medical Journal* 2020;1:105. Russian (Мурзич А.Э., Соколовский О.А., Асташенок А.Н. и др. Алгоритм диагностики остеонекроза головки бедренной кости и синовита тазобедренного сустава. *Медицинский журнал* 2020;1:105).
4. Navinson V.H., Kuznik B.A. And Complications in patients with VID-19. Suggested correction mechanisms. *Clinical Medicine* 2020;98(4):256-265. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265. Russian (Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции. *Клиническая медицина* 2020;98(4):256-265. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265).
5. Shostak N.A., Demidova N.A., Kondrashov A.A. et al. Osteonecrosis of the femoral head, unrelated to injury: pathogenetic aspects, clinical and instrumental picture. *Medical business* 2021; 2:9-13. doi: 10.24412/2071-5315-2021-12326. Russian (Шостак Н.А., Демидова Н.А., Кондрашов А.А. и др. Остеонекроз головки бедренной кости, не связанный с травмой: патогенетические аспекты, клиническая и инструментальная картина. *Лечебное дело* 2021;2:9-13. doi: 10.24412/2071-5315-2021-12326).
6. Ackermann M.N, Verleden S.E., Kuehnel M.A. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *The New England Journal of Medicine* 2020;38:120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
7. Agarwala S.R., Vijayvargiya M.T., Pandey P.R. Avascular necrosis as a part of «long COVID-19». *British Medical Journal* 2021;14(7):331-332. doi: 10.1136/bcr-2021-242101
8. Bagaria V. Usual and Unusual Musculoskeletal Sequelae of COVID 19! *The Indian Journal of Orthopaedics* 2021;55(2):518–519. doi: 10.1007/s43465-021-00412-7
9. Barney J., Nicolas S., Akhondi P. Femoral Head Avascular Necrosis. *StatPearls Publishing* 2021;8:1-9.
10. Chen K., Yuhao L., He J. et al. Steroid-induced osteonecrosis of the femoral head reveals enhanced reactive oxygen species and hyperactive osteoclasts. *International Journal of Biological Sciences* 2020;16(11):1888-1900. doi: 10.7150/ijbs.40917
11. Daltro G., Silva I., Daltro P. SARS-CoV-2/COVID-19 and its implications in the development of osteonecrosis. *J Regen Biol Med.* 2020;2:1–19. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110462
12. Ergözen S., Kaya E. Vascular necrosis due to corticosteroid therapy in COVID-19 as a syndemic. *Central Asian Journal of Medical Hypotheses and Ethics* 2021;2(2):91-94.
13. Escher R., Breakey N., Lämmle B. COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thrombosis Research* 2020;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
14. Huertas A., Montani D., Savale L. et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *European Respiratory Journal* 2020;56(1):1–3. doi: 10.1183/13993003.01634-2020
15. Law S., Leung A.W., Xu C. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): From causes to preventions in Hong Kong. *Int J Infectious Diseases* 2020;94:156–163. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.059.
16. Li S., Hu Z., Song X. High-dose but not low-dose corticosteroids potentially delay viral shedding of patients

with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;72(7):1297-1298. doi: 10.1093/cid/ciaa829.

17. Matthews A.H., Davis D.D., Fish M.J. et al. Avascular Necrosis. *StatPearls Publishing* 2021;19(2):1.

18. Mont M.A., Ulrich S.D., Seyler T.M. et al. Bone scanning of limited value for diagnosis of symptomatic oligofocal and multifocal osteonecrosis. *J Rheumatology* 2008;35(8): 1629.

19. Mont M.A., Salem H.S., Piuizzi N.S. et al. Non-traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today? *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2020;102(2):1084–1099. doi: 10.2106/JBJS.19.01271.

20. Moya-Angeler J., Gianakos A.L., Villa J.S. et al. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World J Orthop* 2015;18(6):590-601. doi: 10.5312/wjo.v6.i8.590.

21. Parva N. S., Zahra E.R, Mehrdad K.A. Avascular Necrosis in Patients Recovering from COVID-19. *The American Journal of the Medical Sciences* 2021;362(3):331-332. doi: 10.1016/j.amjms.2021.05.018.

22. Pierce T.P., Jauregui J.J., Cherian J.J. et al. Pierce. Imaging evaluation of patients with osteonecrosis of the femoral head. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine* 2015;8(3):221–227. doi:10.2214/AJR.09.3271.

23. Rello J., Belliato M., Dimopoulos A. et al. Update in COVID-19 in the intensive care unit from the 2020 HELLENIC Athens International symposium. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:553. doi: 10.1016/j.accpm.2020.10.008.

24. Shetty L., Nahar S., Domah T., Raj A.T. COVID-19 patients could be at high risk for dry socket. *Medical Hypotheses.* 2021;14(6):1

25. Strehl C., Ehlers L., Gaber T., Buttgerit F. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol* 2019;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744.

26. Tang C., Wang Y., Lv H. et al. Caution against corticosteroid-based COVID-19 treatment/ *Lancet* 2020; 395(10239):1759–1760. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30749-2.

27. Tang. J. What can we learn about corticosteroid therapy as a treatment for COVID-19? *Osteoporosis International* 2020;31:1595. doi: 10.1007/s00198-020-05487-w.

28. Tang Y., Liu J., Zhang D., Xu Z. et al. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol* 2020 doi: 10.3389/fimmu.2020.01708.

29. Thannheimer A., Rüden. C. Aseptische Osteonekrose des medialen Femurkondylus bei einem Patienten mit akuter SARS-CoV-2 Infektion. Aseptic osteonecrosis of the medial femoral condyle in a patient with acute SARS-CoV-2 infection. *Der Unfallchirurg* 2021;6:1–3.

30. Varga Z., Flamme A., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet North Am Ed* 2020;395:1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

31. Veyre F., Poulain-Veyre C., Esparcieux A. et al. Femoral Arterial Thrombosis in a Young Adult after Nonsevere COVID-19. *Annals of Vascular Surgery* 2020;69:85-88. doi: 10.1016/j.avsg.2020.07.013.

32. Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerging Microbes Infect* 2020;9(1):761–770. doi: 10.1080/22221751.2020.174.

33. Yang Z., Liu J., Zhou Y., Zhao X. et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81(1):13–20. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062.

34. Yu E., Tsoardi E., Clarke B. et al. Reply to Corticosteroid-Induced Osteonecrosis in COVID-19: A Call for Caution. *The Journal of Bone and Mineral Research* 2020;1-2. doi: 10.1002/jbmr.4144.

35. Zazorny I. M., Klimovitsky V. G., Semenov I. P. et al. Some issues of aseptic necrosis of the femoral head. *Injury* 2018; 19 (6):102-108. Ukraine (Зазірний І.М., Климовицький В.Г., Семенов І.П. и др. Деякі питання асептичного некрозу головки стегнової кістки. *Травма* 2018;19(6):102–108).

36. Zhao D., Hu Y. Chinese experts' consensus on the diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults. *Orthopaedic Surgery* 2012;4(3):125. doi: 10.1111/j.1757-7861.2012.00192.x.

37. Zhao R., Wang H., Wang X. et al. Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response meta-analysis. *Osteoporosis International* 2017;28(3):1027–1034. doi: 10.1007/s00198-016-3824-z.

38. Zhang S., Wang C., Shi L. et al. Beware of Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head in the Treatment of COVID-19—Experience and Lessons from the SARS Epidemic. *Drug Design, Development and Therapy* 2021; 15: 983–995. doi:10.2147/DDDT.S298691.

39. Zirong L. Specification for Clinical Diagnosis and Treatment of Femoral Head Necrosis. *Chinese Journal of Joint Surgery* 2015;9(1):133-138. doi: 10.1111/os.12193.

40. Zhongguo C., Zhi J. Expert consensus on prevention and control strategies for femoral head necrosis during the prevention and control of the novel coronavirus epidemic. *Chinese Journal of Reconstructive and Reconstructive Surgery* 2020;34(8):1031–1035. doi: 10.7507/1002-1892.202003068.

ВИРТУАЛЬНАЯ АУТОПСИЯ (ПОСМЕРТНАЯ МСКТ) В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРИЧИН СМЕРТНОСТИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЛЕГКИХ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Шаталов А.С.¹, Хомутова Е.Ю.^{1,2}

¹ – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

² – бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница»

Автор, ответственный за переписку:

Шаталов Алексей Сергеевич, ординатор 2 года обучения кафедры лучевой диагностики. alexshatalov86@yandex.ru

Резюме

В данной работе рассматривается актуальность применения виртуальной аутопсии (посмертной МСКТ) в определении причин смертности в результате патологии головного мозга и легких в педиатрической практике. Виртопсия (виртуальное вскрытие) - это виртуальная альтернатива традиционному вскрытию, проводимое с использованием технологий сканирования и визуализации тела. Полученная информация позволяет исследовать тело умершего без традиционного вскрытия, с выявлением морфологических признаков различных травм и заболеваний в виде кровоизлияний, скопления жидкости и свободного газа в полостях, органах и тканях. Кроме того, при традиционной аутопсии существуют технические сложности, связанные с особенностями исследования отдельных областей тела, а именно, лица, шеи, дистальных отделов верхних конечностей. Данный метод позволяет визуализировать внутренние органы и мягкие ткани с оценкой их топографии, размеров и выявления патологических изменений. Во всем мире растет количество отказов от вскрытия, в частности по религиозным и этическим причинам. Виртуальная аутопсия позволяет избежать вопросы, касаемые необходимости согласия умершего, родственников или наследников покойного, либо законных представителей на проведение подобных исследований в рамках проведения патологоанатомического или судебно-медицинского исследования трупа, также данный метод позволяет избежать отказ от вскрытия, в том числе по религиозным и другим причинам. Виртопсия характеризуется высокой скоростью и экономичностью посмертного МСКТ исследования, высокой точностью, позволяющей измерить размеры, объем внутренних органов и патологических образований, рассчитать их вес, а также исследовать внутренние органы очень тонкими срезами и обнаруживать мельчайшие патологические изменения с

прицельной аутопсией, что недоступно при классической аутопсии. Цель данной работы – осветить и отразить возможности применения посмертной компьютерной томографии для анализа легких и головного мозга у мертворожденных и умерших детей в дошкольном возрасте. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed, EMBASE, Web of Science и Google Scholar по ключевым словам: виртуальная аутопсия, детская смертность, мертворожденный, компьютерная томография, головной мозг, легкие, педиатрия, дети, судебная медицина, посмертная КТ с контрастным усилением.

Ключевые слова: виртуальная аутопсия; детская смертность; компьютерная томография; мертворожденный; головной мозг; легкие.

Список сокращений:

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

Виртопсия – виртуальное вскрытие

Введение

Классическая аутопсия до настоящего времени является золотым стандартом в исследовании судебно-медицинской экспертизе [32]. Тем не менее, в настоящее время многие страны мира используют в своей практике судебно-медицинской экспертизы новое быстро развивающееся направление, которое включает современные методы лучевой диагностики [9, 32]. Еще в 1977 году была предпринята первая попытка проведения посмертной компьютерной томографии в связи с огнестрельным ранением в голову. Но данная попытка не увенчалась успехом, поскольку на полученной томограмме было огромное количество артефактов и исследование вышло не информативным [39]. В 90-х годах прошлого столетия, ученые предприняли очередную попытку исследовать тела погибших уже на более усовершенствованном медицинском оборудовании. В тот самый момент в судебной медицине и

появилось понятие объективного неинвазивного исследования трупа [18]. К примеру, в Чешской Республике первое исследование трупа с помощью компьютерной томографии было выполнено в 1993 году и активно проводится до настоящего времени [4]. Проведение КТ-исследования в Чешской Республике обязательно в следующих случаях смерти: при дорожно-транспортных и авиационных происшествиях, кататравмах, убийства с применением огнестрельного оружия, в случаях производственных и взрывных травм, тел с термическими или механическими разрушениями, тел без установления личности, в случаях удушения, тел, извлеченных из воды, гибель детей и подростков в возрасте до 18 лет и тела с гнилостными явлениями [4]. Использование компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в совокупности с 3D-реконструкцией дает возможность детального исследования без использования классической аутопсии [2].

Основоположником данного исследования, получившего впоследствии название виртопсия, является Ричард Дирнхофер из Института судебной медицины в Берне [9]. Данный метод исследования давал возможность исследовать тело не нарушая структуру ткани, тем самым помогая избежать возможные ошибки, связанные со смещением и повреждением исследуемого материала [37]. Кроме того, была представлена возможность хранить и неоднократно исследовать полученные данные в случае выяснения новых обстоятельств смерти [17]. Также проведение виртуальной аутопсии было приемлемо для представителей определенных религий, чье вероисповедание противоречило использованию классического вскрытия [7, 13]. Необходимо отметить, что классическая аутопсия может нести опасность для медицинского работника, поскольку велик шанс заразиться опасной инфекцией. В случае с виртуальной аутопсией данный риск сведен к нулю [7]. Следует сказать, что многие зарубежные судебно-медицинские и радиологические институты сотрудничают друг с другом, активно используют собственные компьютерные томографы в исследовании тел умерших [34]. Ежегодно проводятся научные конференции и собрания на тему виртуальной аутопсии [9]. Выпускается научный журнал, в котором рассматриваются темы посмертной визуализации [9]. По итогу виртуальная аутопсия предоставляет огромные возможности в судебно-медицинской экспертизе, такие как: возможность получения и хранения данных, к которым можно вернуться в будущем; шанс выявить патологии, которые невозможно или крайне затруднительно обнаружить при традиционной секции (внутрикостные образования и инородные тела, скопления газов в кровеносной системе при газовой эмболии); установ-

ление причин смерти и т. д. [8, 23]. Согласно Российскому законодательству процедуре вскрытия в обязательном порядке подвергаются мертворожденные и живорожденные дети в возрасте до двадцати восьми дней включительно [5, 12]. В России действует закон, согласно которому вскрытие проводится обязательно — например при подозрении на убийство или если врачи не могут определить причину смерти. При этом многие люди плохо относятся к самой идее — по религиозным соображениям [1]. В педиатрической практике, зачастую, убитые горем родители не хотят подвергать вскрытию тело своего погибшего ребенка. В свою очередь, врачи педиатрических больниц, понимая всю тяжесть утраты родителей, идут им на встречу, тем самым нарушая закон. Виртуальная аутопсия в этом вопросе поможет достичь некий компромисс, не нарушая законов Российской Федерации.

Основная часть.

Использование виртуальной аутопсии в судебно-медицинской экспертизе, очевидно, вызывает научный интерес и оказывает значимую помощь в практическом здравоохранении, включая случаи гибели детей, устанавливая причины смерти [29, 31]. По данным Федеральной службы государственной статистики, в Российской Федерации число умерших детей до 1 года на 1000 родившихся живыми на 2020 год составляет 4,5 ребенка, а до пяти лет — 5,5 [13]. Одними из основных причин смертности у детей до 7 лет являются патологии головного мозга и органов грудной клетки [11, 14, 22]. Ученые детской больницы Грейт Ормонд Стит при поддержке их детского благотворительного фонда и центра биомедицинских исследований, во главе Сьюзен С. Шелмердин провели исследование, целью которого было определить диагностическую точность посмертной

компьютерной томографии в сравнении с классическим вскрытием [33]. Посмертная КТ была проведена 136 погибшим детям, средний возраст которых составлял 2 года 1 месяц. Причина смерти при вскрытии была установлена у 77 из 136 (56,6%) пациентов. Посмертная компьютерная томография выявила правильную причину смерти у 55 из 77 (71,4%) пациентов (55/136 в целом 40,4%), большинство из которых связано с черепно-мозговой травмой. С помощью посмертной компьютерной томографии были выявлены кровоизлияния в головной мозг, переломы черепа. К примеру, у 8-ми дневного мальчика было выявлено массивное внутричерепное, внутрижелудочковое кровоизлияние, вызванное тромботической микроангиопатией. У 3-х летней девочки, попавшей в автокатастрофу, КТ-изображение показало перелом правой теменной кости. Также у 6-ти детей, которым была выполнена посмертная компьютерная томография органов грудной клетки, были выявлены пневмония, массивное легочное кровотечение. В целом, посмертная КТ показала высокие результаты в диагностике патологий головного мозга и костей черепа [33]. Доктор Сьюзен С. Шелмердин в другом своем исследовании описывает стандартизированный протокол визуализации, который был разработан на основе современной практики международных практикующих врачей и экспертов в области патологоанатомической визуализации [34]. В исследовании принимали участие 20 медицинских центров визуализации из различных стран. Ожидается, что эта рекомендация будет полезна для центров патологоанатомической визуализации, желающих обновить свою существующую практику, и для тех, кто начинает оказывать услуги проведения педиатрической посмертной компьютерной томографии [34]. Другие ученые этой же

больницы отделения гистопатологии, совместно с отделением акушерства и гинекологии университетской клиники Бругманн, во главе с Джон К. Хатчинсон, оценивали диагностическую точность посмертной виртуальной аутопсии плодов на ранних сроках беременности [28]. Всего было исследовано 20 плодов, гестационный возраст которых составил 11-21 неделю. У 7-ми из них была зафиксирована внутриутробная гибель плода, а у 13-ти было проведено искусственное прерывание беременности. В 18-ти случаях была зафиксирована структурная аномалия головного мозга, диагностическая точность составила 92%. Данное исследование - первое, в котором документально подтверждена диагностическая точность посмертной КТ на ранних сроках беременности [28]. Софи Ломбарди со своими коллегами из больницы Оспедале Нигурда, Милан, Италия, провели аналогичное исследование с использованием микрокомпьютерной томографии для посмертной оценки головного мозга плодов, гестационный возраст которых составлял 9-26 недель [30]. Полученные результаты Микро-КТ предоставили информативные изображения мозга с высоким разрешением во всех случаях, за исключением одного (9 недель) из-за развитой мацерации. В клинической практике микро-КТ изображения имеют важное значение для посмертной оценки мозга маленьких плодов на раннем гестационном возрасте, который не поддается адекватной оценке с помощью традиционного вскрытия или МРТ [30]. В свою очередь Матильда Дюклойер с коллегами во Франции ретроспективно проанализировали данные из пяти французских медицинских институтов, в которых были выполнены посмертные компьютерные томографии умерших новорожденных. Всего исследовали 18 тел [19]. У четырех из 18-ти детей были переломы черепа, у семи была деформация

черепа, отек головного мозга был выявлен в 12-ти из 18-ти случаев, кровоизлияние в головной мозг наблюдалось в 8-ми из 18-ти случаев [19]. Также доктор Дюклойер предложила оценивать жизнеспособность (т.е. мертворождение или живорождение) основываясь на измерении плотности легких на КТ в единицах Хаунсфилда [20,26]. Были исследованы одиннадцать детей, шесть случаев живорождения и пять случаев мертворождения. Средняя плотность легких в случаях живорождения (- 173 HU) была значительно ниже, чем у случаев мертворождения (40 HU). Данный метод - надежен и прост в исследовании оценки неонатального дыхания в определении смертности [20, 26]. В Индии Шайладжа Прашант со своими коллегами из отделения радиологии и патологии также задались вопросом об актуальности посмертной КТ в педиатрии и в течении двух лет исследовали 30 плодов с аномалиями развития [35]. Были выявлены такие пороки развития, как энцефалоцеле, анэнцефалия. Были получены убедительные данные об эффективности посмертной КТ, чувствительность метода составила 87,5%. Время проведения посмертной КТ составляла порядка 3-5 минут, что на порядок быстрее в сравнении с классической аутопсией, которая может занимать вплоть до 20 дней [35]. Представители Нидерландов в лице Рика Р. Ван Рейна из отделения радиологии, детской больницы Эмма, Академического медицинского центра Амстердама и Эрида Дж. Бика из отделения радиологии, детской больницы Вильгельмина, Университетского медицинского центра Утрехта представили свои исследования, посвященные ценности посмертной компьютерной томографии у детей, данное исследование является частью процедуры голландского NODO (дополнительных исследований причин смерти) [21, 38]. Всего было обследовано 54 ребенка в

возрасте до 5-ти лет. В период с октября 2012 года по декабрь 2013 года две представленные голландские университетские больницы выступали в качестве национальных центров для процедуры NODO. Протокол NODO требует, чтобы обследование тела проводилось у всех детей в возрасте до 5 лет в соответствии с рекомендациями Королевского колледжа радиологов и Королевского колледжа педиатрии и здоровья детей. Посмертная виртуальная КТ позволила выявить одного пациента с врожденной гипоплазией легких и одного пациента с массивным легочным кровотечением, также были выявлены бактериальные инфекции, полиорганная недостаточность, несколько патологий сердца и кишечника. В общем диагностическая точность составила всего 12,9% [38]. Но авторы убеждены, не смотря на такой маленький процент, у некоторых детей все же можно было избежать классического вскрытия. Одним из важных объяснений этой относительно низкой эффективности посмертной КТ может быть сочетание случаев с высоким показателем инфекций и сердечно-сосудистыми причинами смерти. Посмертная компьютерная томография не дала клинически значимых результатов в большинстве этих случаев [38]. Их коллега Л. Соннеманс из Медицинского центра Университета Радбауд, Неймеген, Нидерланды считает, что классическое вскрытие до сих пор остается эталоном, а посмертная радиология полезна как дополнение или является ценной как альтернатива в случаях, когда вскрытие не проводится [36]. В США Шэрон В. Гулд из отделения медицинской визуализации, детской больницы Альфреда Дюпон, Уилмингтон, Делавэр совместно с коллегами из отделения биомедицинской визуализации этой же клиники поделились своим опытом в сфере посмертных КТ исследований в педиатрической практике [17, 18].

Данная клиника в США участвует в программе патологоанатомической визуализации для облегчения расследования смерти [17, 18]. Благодаря существованию официального соглашения в этом штате, судмедэксперт смог вместе с отделениями медицинской визуализации и патологии больницы разработать план проведения патологоанатомических, визуализационных исследований, а также для обмена диагностической информацией в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения США о конфиденциальности пациента. В своих наблюдениях исследователи представили опыт применения посмертной КТ у ребенка 6-ти месяцев, у которого был выявлен респираторный дистресс-синдром с сопутствующим фактором травматической интубации [24, 25]. В своей статье автор также затрагивает проблемы касательно материальной компенсации за виртуальное вскрытие [24]. Только в некоторых штатах США судебная система покрывает расходы на расследования, назначенные судебно-медицинским экспертом. Низкое финансирование судебной экспертизы является обычным делом, даже в высокоразвитых странах мира [27]. Налогоплательщики могут не оплачивать виртуальное вскрытие, хотя некоторые учреждения выставляют счета за проведение виртопсии мертворожденного или плода в качестве исследования, аналогично взяваемой за образец биопсии молочной железы. Без надежного плана финансовой компенсации (подтверждения в рамках страховой медицины) медицинские учреждения могут неохотно предлагать в реализацию посмертную КТ (или МРТ) визуализацию [24, 25]. Опыт данной американской больницы показывает, что затраты на проведение посмертной КТ у детей до 7 лет не возмещались. Но, в качестве услуги обществу их медицинское учре-

ждение в ближайшей перспективе готово взять на себя расходы за данные исследования [24].

В России с 2018 года Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области провело ряд исследований с использованием посмертной виртуальной визуализации, которые были подкреплены традиционным судебно-медицинским исследованием [6]. К примеру, в Москве учеными из ГБУЗ МО «Бюро СМЭ» и кафедры судебной медицины ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского был опубликован случай описания виртуальной аутопсии [10]. В декабре в одном из городов Подмосковья в квартире нашли тело годовалого мальчика со следами насильственной смерти. При осмотре тела на месте происшествия эксперт констатировал многочисленные ссадины, синяки и травмы заднего прохода на теле ребенка. Учитывая необычный характер случая, была задействована посмертная компьютерная томография головы, груди и живота ребенка. В процессе исследования были обнаружены признаки черепно-мозговой травмы, гипоксические изменения вещества головного мозга, наличие слизистых тяжелей в просвете правого верхнедолевого бронха, уплотнение параректальной клетчатки и мягких тканей перианальной области слева. Патология костей не выявлена. Экспертиза подтвердила данные, полученные при помощи посмертной компьютерной томографии, включая черепно-мозговую травму, признаки удушья и разрыв слизистой оболочки прямой кишки и кровоизлияния в окружающих мягких тканях. С помощью посмертной КТ получилось более детально и глубоко исследовать тело, что положительно сказалось на качестве судебно-медицинского заключения эксперта [10]. Туманова У.Н. и Щеголев А.И. в своей работе (2016 год,

Москва) также представила примеры посмертной КТ- и МРТ-визуализации погибших детей на разных сроках гестации [16]. Были продемонстрированы такие патологии, как пневмоторакс, двусторонний гидроторакс, очаговые субарахноидальные кровоизлияния в больших полушариях головного мозга, внутрижелудочковое кровоизлияние, гидроцефалия [16]. В другой своей работе Туманова У.Н. с соавторами (2019 год) представила клиническое наблюдение, в котором с помощью проведения посмертной КТ с введением рентгенконтрастного вещества описала аневризму вены Галена у новорожденного [15]. В полости черепа определялось расширение большой мозговой вены (вены Галена), прямого синуса, верхнего и нижнего сагиттальных синусов, поперечного синуса, сигмовидного синуса, правой и левой внутренних яремных вен, правой и левой плечеголовных вен, верхней полой вены, а также расширение всех полостей сердца. Также отмечалось расширение правых и левых общих, наружных и внутренних сонных артерий, передних мозговых артерий и их ветвей – около мозолистых артерий, непосредственно впадающих в вену Галена. Визуализировалось также расширение позвоночных артерий и базилярной артерии. Задние мозговые артерии справа и слева, а также и их ветви – прободающие артерии таламуса – непосредственно впадают в вену Галена. Правая и левая базальные и мозговые вены, являющиеся притоками большой мозговой вены (вены Галена), не контрастировались и соответственно не могут быть оценены [15].

Заключение.

По полученным данным можно сделать вывод – посмертная компьютерная томография является эффективным методом в обнаружении патологий головного мозга и легких. В целом виртуальная

аутопсия – прогрессивно развивающееся и перспективно ожидаемое в ближайшее время направление на стыке судебной медицины и лучевой диагностики. Страны Северной Америки и многие страны Западной Европы и Австралии уже активно используют данный метод посмертной визуализации. С учетом негативного отношения основных религиозных вероисповеданий к патологоанатомическим вскрытиям, виртуальную аутопсию следует рассматривать как наилучший компромисс, который позволит сохранить целостность тела умершего и обеспечит возможность установления патологоанатомического диагноза, даже спустя некоторое время (несколько лет после смерти). Посмертная компьютерная томография, обладая высокими показателями специфичности и достоверности метода лучевой диагностики, предоставляет возможность свести к нулю человеческий фактор в случаях невнимательных, спешных и технически ошибочных вскрытий трупов. Значительно снижается риск заражения медицинских работников туберкулезом, гепатитом, ВИЧ и другими опасными вирусными и инфекционными заболеваниями, включая новую коронавирусную инфекцию Covid-19. Результаты виртуальной аутопсии дают возможность неоднократно, ретроспективно, коллегиально (даже путем дистанционного консилиума) изучить и оценить полученные данные, даже при полной утрате аутопсийного материала, в том числе и в связи с гнилостными изменениями, исключая необходимость проведения эксгумации тела.

Согласно статьям 4, 6, 7 Федерального закона от 30.05.2001 № 73-ФЗ Российского Законодательства становится очевидным вывод, что принципы виртуальной аутопсии не противоречат существующим

федеральным законам, а напротив, после активного освоения могут и должны быть введены в практику судебно-меди-

цинских экспертиз, особенно для установления причин смертности у детей до 7 лет, в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

Dadabaev V.K., Strelkov A.A. Procedural problems of forensic medical examination of the corpse and ways of their solution using x-ray method of computer tomography 2014; 13: 122-126. Russia (Дадобаев В.К., Стрелков А.А. Предварительное криминалистическое исследование трупа методом рентгеновской компьютерной томографии: возможности и перспективы. Гуманитарные и юридические исследования 2014; 13: 122-126).

Dubrova S.Je., Filimonov B.A. Postmortem computed tomography and its features: what should clinical radiologists know? Consilium Medicum 2016; 18 (13): 38-46. Russia (Дуброва С.Э., Филимонов Б.А. Что должен знать клинический рентгенолог об особенностях компьютерной томографии трупа? Consilium Medicum 2016; 18 (13): 38-46).

Federal State Statistics Service. Федеральная служба государственной статистики. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Дата последнего обновления: July 9 2020. Дата последнего доступа: October 29 2021.

Frishons Ja., Navotny V., Rejtar P. et al. Virtopsy in the Czech Republic. Forensic Medicine 2020; 6 (2): 44-48. Russia (Фришонс Я., Навотны В., Рейтар П. и др. Виртопсия в чешской республике. Судебная медицина 2020; 6 (2): 44-48). doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-44-48

Gorlova V.A., Zaripova Je.R. To the question about the introduction of a virtual autopsy in russia. Modern jurisprudence: current issues, achievements and innovations 2019; 182-184. Russia (Горлова В.А., Зарипова Э.Р. К вопросу о внедрении виртуальной аутопсии в россии. Современная юриспруденция: актуальные вопросы, достижения и инновации 2019; 182-184).

Klevno V.A., Chumakova Ju.V., Kurdjukov F.V. et al. Possibilities of posthumous computer tomography (virtual autopsy) in the event of death from mechanical asphyxia. Forensic medicine 2018; 4 (4): 22-26. Russia (Клевно В.А., Чумакова Ю.В., Курдюков

Ф.В. и др. Возможности посмертной компьютерной томографии (виртуальной аутопсии) в случае смерти от механической асфиксии. Судебная медицина 2018; 4 (4): 22-26). doi.org/10.19048/2411-8729-2018-4-4-22-26

Klevno V.A., Chumakova Ju.V. Virtopsy – new method of research in national practice of forensic medicine. Forensic medicine 2019; 5 (2): 27-31. Russia (Клевно В.А., Чумакова Ю.В. Виртопсия – новый метод исследования в практике отечественной судебной медицины. Судебная медицина 2019; 5 (2): 27-31). dx.doi.org/10.19048/2411-8729-2019-5-2-27-31

Kokov L.S., Kinle A.F., Sinicyn V.E. et al. Possibilities of computed tomography and magnetic resonance imaging in forensic medical examination of mechanical trauma and sudden death (A literature review). Journal them. NV Sklifosovsky Emergency medical care 2015; 2: 16-26. Russia (Коков Л.С., Кинле А.Ф., Синицын В.Е. и др. Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в судебно-медицинской экспертизе механической травмы и скоропостижной смерти (обзор литературы). Журнал им. НВ Склифосовского Неотложная медицинская помощь 2015; 2: 16-26).

Mezencev A.A., Kononov R.V. Virtopsy as an addition to the traditional technique of forensic medical research (a brief review of foreign experience). Forensic Medicine 2019; 5 (1): 52-53. Russia (Мезенцев А.А., Кононов Р.В. Виртопсия как дополнение традиционной техники судебно-медицинских исследований (краткий обзор зарубежного опыта). Судебная медицина 2019; 5 (1): 52-53).

Rusakova T.V., Kislov M.A., Lysenko O.V., Dubrova S.Je. Virtual autopsy as a significant aid in the formation of the algorithm for examining the corpses of children. Forensic Medicine 2019; 5 (1): 57. Russia (Русакова Т.В., Кислов М.А., Лысенко О.В., Дуброва С.Э. Виртуальная аутопсия как значимая помощь в формировании алгоритма исследования трупов детей. Судебная медицина 2019; 5 (1): 57).

Suhanova L.P., Skljar M.S. Infant and perinatal mortality in Russia: trends, structure, risk factors. *Social aspects of public health* 2008; (4): 1-60. Russia (Суханова Л.П., Скляр М.С. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска. Социальные аспекты здоровья населения 2008; (4): 1-60).

The Constitution of the Russian Federation of 12.12.1993. Consultant Plus. Конституция Российской Федерации от 12.12.1993. КонсультантПлюс. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399. Дата последнего обновления: June 1 2020. Дата последнего доступа: October 29 2021.

Tumanova E.L., Zhakota D.A., Mustafina-Bredihina D.M. et al. Prospects for the Development of Diagnostic Verification Methods in Pediatric Pathoanatomical Practice. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2017; 6 (3): 99-107. Russia (Туманова Е.Л., Жакота Д.А., Мустафина-Бредихина Д.М. и др. Перспективы развития методов верификации диагноза в детской патологоанатомической практике. Журнал анатомии и гистопатологии 2017; 6 (3): 99-107). doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-3-99-107

Tumanova U.N. Serova N.S., Bychenko V.G. et al. Possibilities of postmortem radiological studies for evaluation of lung lesions. *Russian Electronic Journal of Radiology* 2018; 8 (2): 198-221. Russia (Туманова У.Н. Серова Н.С., Быченко В.Г. и др. Возможности посмертных лучевых исследований для оценки поражений легких. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2018; 8 (2): 198-221). doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-2-198-221

Tumanova U.N., Ljapin V.M., Kozlova A.V. et al. Galen vein aneurysm in a newborn: postmortem msct with contrast enhancement of vessels within the autopsy. *Russian Electronic Journal of Radiology* 2019; 9 (2): 260-274. Russia (Туманова У.Н., Ляпин В.М., Козлова А.В. и др. Аневризма вены Галена у новорожденного: посмертная КТ с контрастным усилением сосудов при патологоанатомическом исследовании. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2019; 9 (2): 260-274). doi:10.21569/2222-7415-2019-9-2-260-274.

Tumanova U.N., Shhegolev A.I. Possibilities and limitations of virtual autopsy in neonatology. *Russian Electronic Journal of Radiology* 2017; 7 (1): 20-33. Russia (Туманова У.Н., Щеголев А.И. Возможности и ограничения виртуальной аутопсии в неонатологии. Российский электронный журнал

лучевой диагностики 2017; 7 (1): 20-33). doi:10.21569/2222-7415-2017-7-1-20-33.

Bolliger S. A., Thali M. J. Imaging and virtual autopsy: looking back and forward. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2015; 370 (674): 1-7. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0253>

Brueschweiler W., Braun M., Fuchser H.J., Dirnhofner R. Pho-togrammetrische Auswertung von Haut- und Weichteilwunden sowie Knochenverletzungen zur Bestimmung des Tat-werkzeuges: grundlegende Aspekte. *Rechtsmedizin* 1997; 7: 1976-1983. doi: 10.1007/BF03042360

Ducloyer M., David, A., Dautremer B.etal. Pictorial review of the postmortem computed tomography in neonaticide cases. *International Journal of Legal Medicine* 2021; 135: 2395-2408. doi.org/10.1007/s00414-021-02677-x

Ducloyer M., Tuchtan L., Delteil C. et al. Lung density measurement in postmortem computed tomography: a new tool to assess immediate neonatal breath in suspected neonaticides. *International journal of legal medicine* 2020; 134 (3): 1159-1166. doi.org/10.1007/s00414-019-02103-3

Dutch Government. Law on funeral services. Wet op de lijkbezorging. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0005009/2015-07-01>. Дата последнего обновления: June 12 2018. Дата последнего доступа: October 30 2021.

Ely D. M., Driscoll A. K. Infant Mortality in the United States, 2018: Data From the Period Linked Birth. Infant Death File. *National Vital Statistics Reports: From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System* 2020; 69 (7): 1-18.

Gorincour G., Sarda-Quarello L., Laurent PE. et al. The future of pediatric and perinatal postmortem imaging. *Pediatric radiology* 2015; 45 (4): 509-516. doi.org/10.1007/s00247-014-3266-8

Gould S.W., Harty M.P., Givler N.E. et al. Pediatric postmortem computed tomography: initial experience at a children's hospital in the United States. *Pediatric radiology* 2019; 49 (9): 1113-1129. doi.org/10.1007/s00247-019-04433-1

Gould S.W., Harty M.P., Givler N. et al. Pediatric postmortem CT: initial experience at a tertiary care children's hospital. *Current Radiology Reports* 2017; 5 (11): 1-9. doi.org/10.1007/s40134-017-0250-8

- Guddat S.S, Gapert R., Tsokos M., Oesterhelweg L. Proof of live birth using postmortem multislice computed tomography (pmMSCT) in cases of suspected neonaticide: advantages of diagnostic imaging compared to conventional autopsy. *Forensic Sci Med Pathol* 2013; 9 (1): 3-12. doi.org/ 10. 1007/ s12024-012- 9361-y
- Harty M. P., Gould S. W., Harcke H. T. Navigating the perils and pitfalls of pediatric forensic postmortem imaging in the United States. *Pediatric Radiology* 2021; 51 (6): 1051-1060. doi.org/10.1007/s00247-020-04833-8
- Hutchinson J. C., Kang X., Shelmerdine S.C. Post-mortem microfocus computed tomography for early gestation fetuses: a validation study against conventional autopsy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2018; 218 (4): 445.e1-445.e12. doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.040
- Krentz B.V., Alamo L., Grimm J. etal. Performance of post-mortem CT compared to autopsy in children. *International journal of legal medicine* 2016; 130 (4): 1089-1099. doi.org/10.1007/s00414-016-1370-z
- Lombardi S., Scola E., Ippolito D. etal. Micro-computed tomography: a new diagnostic tool in post-mortem assessment of brain anatomy in small fetuses. *Neuroradiology* 2019; 61 (7): 737-746. doi.org/10.1007/s00234-019-02168-2
- OGUMA E. Pediatric postmortem imaging: current status and future perspectives in Japan. *Journal of Japanese Society of Pediatric Radiology* 2020; 36 (1): 24-34.
- Salerno S., Alberghina F., Terranova M.C., Lo Re G., Maresi E., Lagalla R. Post-mortem Foetal Imaging. *Radiology in Forensic Medicine*. Springer, Cham 2020; 255-263. doi.org/10.1007/978-3-319-96737-0_25
- Shelmerdine S. C., Davendralingam N., Palm L. etal. Diagnostic accuracy of postmortem CT of children: a retrospective single-center study. *American Journal of Roentgenology* 2019; 212 (6): 1335-1347.
- Shelmerdine S.C., Gerrard C.Y., Rao P. etal. Joint European Society of Paediatric Radiology (ESPR) and International Society for Forensic Radiology and Imaging (ISFRI) guidelines: paediatric post-mortem computed tomography imaging protocol. *Pediatric radiology* 2019; 49 (5): 694-701. doi.org/10.1007/s00247-018-04340-x
- Shylaja Prashanth, Nishaa P, Vinutha L, Satish Prasad, Suresha B. Fetal Postmortom imaging (Virtopsy): A comparative study with conventional autopsy. *International Journal of Contemporary Medicine Surgery and Radiology* 2017; 2 (3): 65-69.
- Sonnemans L.J.P., Vester M.E.M., Kolsteren E.E.M. etal. Dutch guideline for clinical foetal-neonatal and paediatric post-mortem radiology, including a review of literature. *European journal of pediatrics* 2018; 177 (6): 791-803. doi.org/10.1007/s00431-018-3135-9
- Thali M.J., Jackowski C., Oesterhelweg L. etal. VIRTOPSY—the Swiss virtual autopsy approach. *Legal Medicine* 2007; 9 (2): 100-104. doi.org/10.1016/j.legalmed.2006.11.011
- Van Rijn R.R., Beek E.J., van de Putte E.M. etal. The value of postmortem computed tomography in paediatric natural cause of death: a Dutch observational study. *Pediatric radiology* 2017; 47 (11): 1514-1522. doi.org/10.1007/s00247-017-3911-0
- Wullenweber R., Schneider V., Grumme T. A computer-tomographical examination of cranial bullet wounds. *Zeitschrift für Rechtsmedizin* 1977; 3: 227-246.

ФЕНОМЕН АНТИТЕЛО-ЗАВИСИМОГО УСИЛЕНИЯ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Демьяненко А.В¹, Пузырева Л.В¹

¹ - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку: Демьяненко Анастасия Владимировна
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. a79831137252@mail.ru

Резюме

Формирование вирусспецифических антител считаются защитным противовирусными механизмом макроорганизма и играет важную роль в борьбе с вирусными инфекционными заболеваниями. Однако специфические антитела могут помогать в работе инфекционного агента. Данное явление называется ADE- антителозависимое усиление инфекционного процесса. Антителозависимое усиление инфекционного процесса возникает при налчии специфических антител, которые усиливают проникновение вируса в клетку, а именно в моноциты\макрофаги и гранулоцитарные клетки, взаимодействуя с Fc и/или рецепторами комплемента. Данный процесс имеет место быть у вирусов, представляющих различные семейства и роды, которые имеют значение для мирового здравоохранения. Данные инфекционные агенты имеют некоторое сходство, например преимущественная репликация в макрофагах, антигенное разнообразие и способность к сохранению.

На сегодняшний день быстрое распространение недавно появившегося коронавируса с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), вызывающего коронавирусную болезнь 2019 года (COVID-19), затронуло огромное количество человек. Пандемия коронавируса является серьезной проблемой. В обзоре литературы описаны пять механизмов развития антителозависимого усиления на примере вируса Денге, вируса иммунодефицита человека, вируса Эбола, коронавируса. Описаны стадии развития этого феномена. Известно о формировании феномена антителозависимого усиления при соматических заболеваниях, например при сахарном диабете первого типа.

После изучения данного вопроса было описано множество подходов к разработке вакцин с минимальным риском или без риска для антителозависимого усиления. Для этой цели важна идентификация вирусных эпитопов, связанных с антителозависимым усилением или их нейтрализация. Кроме того, понимания процессов, происходящих в клетке, после проникновения вируса через антителозависимое усиление стало решающим для разработки эффективных способов профилактики и лечения. Однако механизмы антителозависимого усиления все еще нуждаются в более глубоком понимании.

Ключевые слова: антителозависимое усиление, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), лихорадка Денге, вакцинаци. вирус Коксаки типа В.

Список сокращений

ВИЧ - вируса иммунодефицита человека

США - Соединенные Штаты Америки

мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

ADE- antibody-dependent enhancement

AЗУ-антителозависимое усиление

Введение

После прикрепления инфекционной частицы к мембране на поверхности клетки начинается вирусный процесс, при котором специфические рецепторы клетки связываются с поверхностным вирусным белком. Чтобы блокировать это вирусное прикрепление к клеткам-мишеням, секретируются антитела, которые специально нацелены на белки вирусной поверхности. Они контактируют с вирусом, ослабляя их инфекционную способность. Однако существуют антитела, которые при связывании с вирусными поверхностными белками способствуют вирусной инвазии при определенных условиях и усиливают инфекционный процесс. Этот эффект называется антителозависимым усилением [30]. В 2020 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала статистику, согласно которой 7 место из 10 ведущих причин смерти занимают инфекционные заболевания [1]. Одно из значений в борьбе с инфекционными агентами принадлежит иммунитету, который зависит от многих факторов.

Феномен антителозависимого усиления (АЗУ) инфекции впервые был описан в

работе R. A. Hawkes в 1964 г. [13]. Он первым заметил, что при заражении куриного эмбриона флавивирусами при наличии там специфических антител “выход” вируса увеличивался. Далее в 70-х годах 20 века, учеными была обнаружена роль АЗУ в патогенезе тяжелых форм лихорадки Денге. У больного, в крови которого были обнаружены специфические антитела, отмечалось более тяжелое течение при заражении другим серотипом [12].

Существует два основных варианта феномена АЗУ: первый, при котором вирусспецифическое антиитело облегчает проникновение инфекционного агента в фагоцитирующие клетки макроорганизма и второй, когда происходит усиление инфекционного процесса путем взаимодействия с Fc-рецептором (FcR) и/или рецептором комплемента. Этот феномен проявлялся в ответ на образование антител изотипа IgG1: это сиалогликопротеины FcγRI, FcγRII и FcγRIII (CD16). Рецептор FcγRI в основном находится на поверхности фагоцитирующих клеток человека и активно взаимодействует с IgG. Поэтому он наиболее часто встречается при появле-

нии феномена антитело-зависимого усиления инфекционного процесса [21]. Во время взаимодействия комплекса “антитело-возбудитель” с Fc- рецепторами и рецепторами комплемента моноцитов изменяется тропность возбудителя.

Наибольшее значение имеет усиление связи между инфекцией и клетками-мишенями. Явление АЗУ было замечено более чем у 40 видов вирусов. Эти вирусы имеют несколько различных антигенов, некоторые стимулируют нейтрализующие антитела, другие активизируют усиленные антитела. Примером можно считать патогенез коронавируса SARS-CoV на начальном этапе не может проникнуть в моноциты/макрофаги из-за отсутствия на них узнаваемых рецепторов. Через некоторое время после попадания вируса в организм, начинается выработка антител к оболочке коронавируса, с помощью которых вирус приобретает способность к проникновению в моноциты/макрофаги через FcγRIIA-рецептор, утяжеляя течение болезни [31].

ADE состоит из двух этапов. Вначале появляется внешний путь антитело-зависимого усиления инфекционного процесса, с образованием на поверхности макрофагов\моноцитов комплексов специфических антител с помощью Fc-фрагмента с рецептором Fc и/или с рецепторами комплемента. Этот процесс способствует активному распространению вируса по фагоцитам. Внутриклеточное антитело-зависимое усиление инфекционного процесса наступает, когда комплексы «вирусспецифическое антитело» дают сигналы, блокирующие клеточную защиту против вирусом, и тем самым способствуют внутриклеточной персистенции инфекции, что клинически проявляется вирусемией.

Исследователи предполагают, что в основе АЗУ лежит пять механизмов и что

все пять активно используются разными вирусами и не обязательно облегчаются единственным вариантом.

Первый механизм, когда АЗУ развивается после предшествующего инфекционного процесса, то есть в сенсibilизированном организме с зависимостью от FcR. FcR находятся на клетках иммунитета и являются рецепторами, нацеленными на участки Fc на антителах [7]. При взаимодействии антитела и поверхностного вирусного белка образуется комплекс антитело-вирус. Комплекс облегчает присоединение вируса за счет взаимодействия Fc-части антитела и его рецептора на поверхности определенных клеток. Данный механизм был обнаружен у вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса денге и вируса Западного Нила. Среди них лихорадка денге является болезнью, наиболее сильно проявляющейся АЗУ [6], что может привести к глобальной эпидемией.

Вирус лихорадки Денге (DENV) проникает в эндосомы клетки, на которых есть рецепторы: toll-подобный рецептор 3 (toll-like receptor, TLR-3) — распознает двухцепочечную РНК (dsRNA) вируса; TLR8 — распознает G-богатые олигонуклеотиды; TLR7 — распознает ssРНК. После работы рецепторов начинается активная выработка интерферонов и противовоспалительных цитокинов [25]. Данная реакция ограничивает инфекционный процесс и защищает соседние клетки, которые становятся невосприимчивыми к вирусу [26]. Антитела, которые являются специфическими к В- и Т-клеткам лихорадки Денге образуются спустя шесть суток после появления вируса в организме и полностью контролируют развитие инфекции. Нейтрализующая активность специфических антител к лихорадке Денге проявляется блоком взаимодействия вируса и рецептора клетки.

При вторичном инфицировании реакция организма на DENV не похожа на типичный иммунный ответ. Во-первых наблюдается антигенный импринтинг или феномен первичного антигенного греха, затем происходит феномен антителозависимого усиления инфекционного процесса. Комплекс, который состоит из молекулы вируса Денге и специфического антитела запускает обратные регуляторы инфекции через Fc рецептор. Клетка не узнает вирус, а значит, не происходит производство интерферонов и интерлейкинов. Таким образом, клетки не защищают себя и ограничения процесса не происходит. В клетках идет активное размножение вируса Денге [14]. Из этого следует, что при вторичном инфицировании течение болезни становится более тяжелым. В 2019 г. в США было разрешено использование живой аттенуированной вакцины от лихорадки Денге лишь в ограниченном количестве. Причина этого ограничения связана с опасением, что вакцина увеличит шанс развития АЗУ у вакцинированных людей [20].

Второй механизм АЗУ развивается в результате персистирующего инфекционного процесса и зависит от C3. Комплемент C3 активируется классическим путем с помощью связывания антитела с поверхностным белком вируса, далее комплекс вирус–антитело–комплемент способствует усилению адгезии вируса. Рецептор комплемента располагается на иммунных клетках, фолликулярных дендритных клетках и гладкомышечных клетках [7].

В этом механизме АЗУ молекулы C1q, входящие в состав комплемента C1, действуют совместно с проэнзимом сериновой протеазы, C1r и C1s. После связывания C1q с антителом C1r и C1s отходят от C1q под действием индукции ингибитора C1 в плазме крови. Затем C1s расщепляет

комплемент C2 и C4, позволяя C1q активировать комбинацию между удаленным эффекторным комплементом C3 и его рецепторами на клетках. Так происходит связывание вируса и комплемента. Данный вариант развития феномена антитело-зависимого усиления инфекционного процесса лежит в основе вируса Западного Нила и ВИЧ-инфекции. При ВИЧ-инфекции существует этапность в развитии антитело-зависимого усиления. Сначала феномен реализуется через V3-петлю gp120 (по типу FcR-ADE); по типу C - АЗУ феномен начинает проявляться перед клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции [24].

Третий механизм АЗУ инфекционного процесса может существовать и без предшествующей сенсibilизации организма инфекционным антигеном и зависит от C1q. Комплексы вирус–антитела объединяются C1q, происходит соединение капсулы вируса и мембраной клетки [28]. Прочное объединение антител и вирусов вызывает образование C1q-вирус-антитело. Данный комплекс образуется на поверхности клеток, запуская сигнальный путь внутри клеток, далее способствуя связыванию вируса и его специфического рецептора, а также эндоцитозу клеток-мишеней. Бывают случаи, когда C1q связывается напрямую с gp41, который является одним из гликопротеинов на внешней мембране вируса во время ВИЧ-инфекции. Рецепторы C1q обнаруживаются моноцитах/макрофагах, нейтрофилах, В-клетках, фибробластах, гладкомышечных клетках и эндотелиальных клетках. Таким образом, ADE, опосредованный C1q, объясняет, почему на начальных этапах противовирусная сыворотка активизирует инфекцию в немногочитах. Данный путь также присущ вирусу Эбола. ADE, который образовался при лихорадке

Эбола развивается в результате взаимодействия образующихся вирусспецифических антител с вирусом и Fc1-рецептором или компонентом комплемента C1q и его рецептором (C1ADE) у макрофагов [22].

Четвертым механизмом АЗУ является снижение уровня экспрессии противовирусных генов через активацию определенных эффектов клеток-мишеней, таких как эндоцитоз [27]. Этот механизм был выявлен у вируса реки Росс. В ходе этого механизма вирусы полагаются на Fc-рецепторы, которые под действием АЗУ усиливают проникновение вируса, а контакт между вирусом и вирусным рецептором снижается. Данный процесс появляется при размножении вируса, приводя к подавлению противовирусных генов. Примером таких генов является фактор некроза опухоли (TNF). Вирус имеет возможность в данном случае иммунологически избежать [18]. Такой же путь существует у лихорадки Денге.

Последним вариантом АЗУ является усиление слияния вирусов и клеток за счет изменения конформации вирусного белка путем его связывания с антителом. Это было обнаружено при ВИЧ-инфекции Салливаном и его коллегами. Моноклональные антитела распознают gp120 на наружной мембране ВИЧ и образуют конгломерат, состоящий из антитела и субъединицы вируса, образуя субнейтрализующей концентрации. Затем это организует структурные изменения в остаточных субъединицах и способствует слиянию вирусов и клеток-мишеней через мембрану путем активации вирусного гликопротеина. Специфическое антитело к gp120 также будет регулировать взаимодействие между gp120 и вирусным лигандом CCR5 [11].

После декабря 2019 г., весь мир погрузился в пандемию Новой коронавирусной инфекции COVID-19. Механизм развития и быстрого прогрессирования атипичной пневмонии оставался неясным до некоторого времени. Многими коллективами авторов было доказано наличие феномена АЗУ у больных с этой новой инфекцией [10, 23, 33]. В 2005 г. команда китайских ученых разработала первую вакцину против SARS, которая полностью блокировала и препятствовала развитию вирусемии SARS-CoV в модифицированном аттенуированном белке вируса оспы [17]. В 2019 г, когда началась эпидемия атипичной пневмонии в Китае, на введение первой вакцины в организме больного увеличивается синтез большого количества нейтрализующих антител (S-IgG). Эти антитела эффективно снижали вирусную нагрузку в верхних дыхательных путях, однако, они также усиливали и эффект повреждение легочной ткани. Была обнаружена положительная корреляция степенью повреждения легких и количеством антител в сыворотке крови [4].

Существует два основных типа макрофагов. Первый- активированный макрофаг (M1), он запускает синтез провоспалительных факторов. Данный тип имеет все возможности для фагоцитоза. Второй тип- альтернативно активированный макрофаг (M2), который обладает противовоспалительными функциями, влияет на заживление ран. Антитело против спайка SARS-CoV изменяет функцию макрофагов M2 путем связывания с FcR. Затем эндоцитоз гликопротеина и иммунодепрессия в макрофагах ослабляются, в то время как обогащение цитокинами увеличивается. Макрофаги M1, которые должны восстанавливать патологические повреждения в легких, наоборот провоцируют и способствуют возникновению воспаления [16].

Существует мнение, что при некоторых инфекционных нозологиях сформированные антитела не приводят к выздоровлению, а наоборот приводят к прогрессированию инфекционного процесса. Примерами могут служить лихорадка Денге [27, 3], ВИЧ-инфекция [24], новая коронавирусная инфекция COVID-19 [30]. Этот процесс называется феноменом антителозависимого усиления инфекционного процесса.

Феномен АЗУ инфекционного процесса, довольно часто работает совместно с антигенным импринтингом. Иммунная система при появлении нового серотипа вируса начинает вырабатывать антитела, на предыдущий вариант антигена. Данные антитела не в силах справиться с новым вариантом вируса и образуется, так называемое “слепое пятно”, при котором выработанные антитела не могут повлиять на антиген, а быстрое производство новых антител невозможно, из-за наличия уже образованных. Эти перекрестные антитела могут образовывать феномен АЗУ инфекции [8]. Существует мнение, что АЗУ может усугублять соматические заболевания, например СД 1 типа, при котором подвергаются разрушению бета-клетки поджелудочной железы. Считается, что в патогенезе данной нозологии участвуют как внутренние (генетические факторы), так и внешние факторы.

Внешним фактором является вирус Коксаки типа В (CV-B), энтеровирус семейства *Picornaviridae*. Доминирующим антигеном этого вируса является структурный белок-антиген VP4 [2]. Он координирует попадание вируса в клетку, но антитела к VP4 не блокируют инфекцию, а запускают механизм ее антителозависимого усиления [14]. Повторное инфицирование вирусом Коксаки типа В в сочетании с АЗУ стимулируют активный

синтез IFN- α , который способствует развитию аутоиммунных реакций в отношении β -клеток поджелудочной железы у пациентов, которые имеют предрасположенность к СД первого типа. В это же время моноциты распространяют вирус по клеткам поджелудочной железы [2, 14].

АЗУ может наблюдаться при вакцинации. Для его устранения необходимо в состав вакцины включать антигенный компонент без эпитопов, вызывающий синтез антител с перекрестной специфичностью. Данные антитела не блокируют синтез инфекции, но взаимодействуют с Fc- или C-рецепторами на поверхности моноцитов/макрофагов [29,5]. Другим вариантом является развитие в организме антител к специфическому инфекционному процессу, но без полноценного Fc-участка антитела. Для этого необходимо использовать векторную вакцину или ДНК-вакцину [9].

Современной векторной вакциной является Спутник. В состав препарата входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген белка S - вируса SARS-CoV-2. .

В нашей стране большая часть населения была привита векторной вакциной Спутник. В некоторых других странах активно используют вакцины Pfizer и Moderna. Данные вакцины разработаны на базе генетической информации SARS-CoV-2 в форме мРНК. Она содержит код-спайк-белок. Код транспортируется в клутку при помощи наночастиц. Данные частицы не наносят вред клетке и не несут опасность человеческому организму.

Через некоторое время иРНК исчезает. Она не влияет на структуру и работу человеческой ДНК. После разрушения

мРНК дальнейшее производство антигена прекращается.

Главным плюсом мРНК-вакцин является быстрая реакция на изменчивость вируса. А также быстрое производство: за несколько недель производится большее количество доз [32].

Pfizer также является РНК-вакциной. Обе вакцины показали хороший результат [19]. На данный момент сложно сказать какой механизм действия вакцины является более успешным, но РНК-вакцины имеют ряд преимуществ.

Заключение

Делая выводы из всех вышеприведенных данных, можно заметить, что не все реакции нашей иммунной системы

направлены на защиту организма. В своем порыве быстрее защитит, наш организм отвечает слишком бурно, что приводит к таким понятиям как феномен антитело-зависимого усиления инфекционного процесса и антигенного импринтинга. ADE – частый процесс, возникающий при инфекционных болезнях, вакцинопрофилактике и лечении иммуноглобулинами. Существующий лозунг вакцинопрофилактики «чем выше титр антител, тем сильнее иммунитет», не является истинным при вероятности развития антитело-зависимого усиления инфекции. Данный феномен должен заставить медицинское сообщество по новому оценить подходы к иммунологической безопасности населения, которое имеет антитела к различным инфекциям.

ЛИТЕРАТУРА

Всемирная организация здравоохранения. . <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. Дата последнего обновления: October 15 2021. Дата последнего доступа: October 21 2021.

Supotnickij M.V. Unwelcome immunology. Aktual'naja infektologija. 2016;2(11):73-97. Russian (Супотницкий М.В. Неудобная иммунология. Актуальная инфектология. 2016;2(11):73-97.)

Balsitis S.J., Williams K.L., Lachica R. et al. Lethal antibody enhancement of dengue disease in mice is prevented by Fc modification. PLoS Pathog. 2010;6(2):e1000790. doi: 10.1371/journal.ppat.1000790.

Chan J.F., Zhang A.J., Yuan S. et al. Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. Clin Infect Dis. 2020;71(9):2428-2446. doi: 10.1093/cid/ciaa325.

Crill W.D., Hughes H.R., Trainor N.B. et al. Sculpting humoral immunity through dengue vaccination to enhance protective immunity // Frontiers in Immunology. 2012;3:334. doi: 10.3389/fimmu.2012.00334.

de Alwis R., Chen S., Gan E.S. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. EBio-Medicine. 2020;55:102768. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102768

Dustin M.L. Complement Receptors in Myeloid Cell Adhesion and Phagocytosis. Microbiol Spectr. 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.MCHD-0034-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.

Fierz W., Walz B. Antibody Dependent Enhancement Due to Original Antigenic Sin and the Development of SARS. Front Immunol. 2020;11:1120. doi: 10.3389/fimmu.2020.01120.

Flingai S., Plummer E.M., Patel A. et al. Protection against dengue disease by synthetic nucleic acid antibody prophylaxis/immunotherapy. Sci Rep. 2015;5:12616. doi: 10.1038/srep12616.

- Fung T.S., Liu D.X. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:529–557. doi: 10.1146/annurev-micro-020518-115759.
- Guillon C., Schutten M., Boers P.H. et al. Osterhaus AD. Antibody-mediated enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infectivity is determined by the structure of gp120 and depends on modulation of the gp120-CCR5 interaction. *J Virol.* 2002;76(6):2827–34. doi: 10.1128/jvi.76.6.2827-2834.2002.
- Halstead S.B., Mahalingam S., Marovich M.A. et al. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(10):712–22. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70166-3.
- Hawkes R.A. Enhancement of the infectivity of arboviruses by specific antisera produced in domestic fowls. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1964;43:465–482. doi: 10.1038/icb.1964.44.
- Jaïdane H., Hober D. Role of coxsackievirus B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2008;34(6 Pt 1):537–48. doi: 10.1016/j.diabet.2008.05.008.
- Kurosu T. Quasispecies of dengue virus. *Trop Med Health.* 2011;39(4 Suppl):29–36. doi: 10.2149/tmh.2011-S02.
- Linn M.L., Aaskov J.G., Suhrbier A. Antibody-dependent enhancement and persistence in macrophages of an arbovirus associated with arthritis. *J Gen Virol.* 1996;77 (Pt 3):407–11. doi: 10.1099/0022-1317-77-3-407.
- Liu L., Wei Q., Lin Q. et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019;4(4) doi: 10.1172/jci.insight.123158.
- Mahalingam S., Lidbury B.A. Suppression of lipopolysaccharide-induced antiviral transcription factor (STAT-1 and NF-kappa B) complexes by antibody-dependent enhancement of macrophage infection by Ross River virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(21):13819–24. doi: 10.1073/pnas.202415999.
- Pfizer. <https://www.pfizer.ru/node/4801>. Дата последнего обновления: Nov 25 2021. Дата последнего доступа: Nov 27 2021.
- Shukla R., Ramasamy V., Shanmugam R.K. et al. Antibody-Dependent Enhancement: A Challenge for Developing a Safe Dengue Vaccine. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:572681. doi: 10.3389/fcimb.2020.572681.
- Takada A., Ebihara H., Feldmann H. et al. Epitopes required for antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection // *J. Infect. Dis.* 2007; 196: 347–56. doi: 10.1086/520581..
- Takano T., Yamada S., Doki T. et al. Pathogenesis of oral type I feline infectious peritonitis virus (FIPV) infection: antibody-dependent enhancement infection of cats with type I FIPV via the oral route. *J Vet Med Sci.* 2019;81(6):911–915. doi: 10.1292/jvms.18-0702.
- Thomas H.I., Wilson S., O'Tolle C.M. et al. Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1 // *Clin. Exp. Immunol.* 1996;103:185–191. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.951642.x.
- Tsai Y.T., Chang S.Y., Lee C.N., Kao C.L. Human TLR3 recognizes Dengue virus and modulates viral replication in vitro. *Cell. Microbiol.* 2009;11:604–15. doi: 10.1111/j.1462-5822.2008.01277.x.
- Ubol S., Chareonsirisuthigul T., Kasisith J. et al. Clinical isolates of Dengue virus with distinctive susceptibility to nitric oxide radical induce differential gene responses in THP-1 cells. *Virology.* 2008;376:290–6. doi: 10.1016/j.virol.2008.03.030.
- Ulrich H., Pillat M.M., Tárnok A. Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody-Dependent Enhancement (ADE): A Perspective. *Cytometry A.* 2020 Jul;97(7):662–667. doi: 10.1002/cyto.a.24047.
- von Kietzell K., Pozzuto T., Heilbronn R. et al. Antibody-mediated enhancement of parvovirus B19 uptake into endothelial cells mediated by a receptor for complement factor C1q. *J Virol.* 2014;88(14):8102–8115. doi: 10.1128/JVI.00649-14.
- Wang Y., Si L., Luo Y. et al. Replacement of pr gene with Japanese encephalitis virus pr using reverse genetics reduces antibody-dependent enhancement of dengue virus 2 infection. *Appl Microbiol. Biotechnol.* 2015;99:9685–98. doi: 10.1007/s00253-015-6819-3.
- Wen J., Cheng Y., Ling R. et al. Antibody-dependent enhancement of coronavirus. *Int J Infect Dis.* 2020;100:483–489. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.015.
- Yip M.S., Leung N.H.L., Cheung C.Y. et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virology.* 2014;11:82. doi: 10.1186/1743-422X-11-82.

Yong C.Y., Ong H.K., Yeap S.K. et al. Recent advances in the vaccine development against Middle East respiratory syndrome-coronavirus. *Front Microbiol.* 2019;10:1781. doi: 10.3389/fmicb.2019.01781

Zusammen gegen corona. Information regarding COVID-19 in Germany.
<https://www.zusammengegencorona.de/ru/der-covid-19-impfstoff-von-moderna-im-ueberblick/>.
Дата последнего обновления: Nov 12 2021. Дата последнего доступа: Nov 1 2021.

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Надярная К.К.¹, Матненко Т.Ю.¹.

¹ - федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автор, ответственный за переписку:

Надярная Кристина Константиновна, студент 542 группы педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, kristis1999@mail.ru

Резюме

Данный литературный обзор посвящен вопросу влияния COVID-19 на состояние органа зрения. Группа вирусов семейства Coronaviridae давно известна человечеству. Многие из них могут стать возбудителями острых инфекционных заболеваний. Штаммы, опасные для человека, относятся к роду Betacoronavirus. Они вызывают типичные для сезонного гриппа симптомы. SARS-CoV-2 — новый вид коронавируса, стал известен в декабре 2019 года. Патогенные свойства связаны с тропностью вируса к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента II типа. Новый штамм приводит к синдрому цитокинового шторма, а так же к активации системы свертывания крови. Вирус SARS-CoV-2 поражает все системы и органы. Основными офтальмологическими патологиями будут: синдром сухого глаза, блефарит, конъюнктивит, кератит, увеит, сосудистые нарушения и неврит зрительного нерва. В основе посткоронавирусного синдрома сухого глаза главную роль играет снижение выработки слезной жидкости. Новая коронавирусная инфекция вызывает воспалительную гиперемию век, нарушение в работе мейбомиевых желез, помутнение роговицы, снижение остроты зрения, слезотечение, зуд, боль. Нейротоксическое действие оказывает вирус, при прохождении через гематоэнцефалический барьер или посредством отложения иммунных комплексов. На данный момент влияние коронавируса недостаточно изучено. Известно, что в результате действия вируса SARS-CoV-2 у пациентов возникает усиленный иммунный ответ на раздражитель, что способствует росту внутрисистемных повреждений. Офтальмологам стоит внимательно относиться к группе пациентов, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию. Следует выявлять и профилактировать нарушения органа зрения как можно раньше, для предотвращения более тяжелых последствий, связанных с воздействием вируса SARS-CoV-2.

Актуальность. Второй год человечество борется с пандемией COVID-19, накапливаются новые сведения о постковидном синдроме. В постковидном периоде пациенты часто сталкиваются с поражением органа зрения, патологические изменения имеют разнообразные проявления.

Цель. Изучить возможные офтальмологические изменения при covid-19 в постковидном периоде.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, офтальмология, синдром сухого глаза, увеит, неврит зрительного нерва.

Введение

Новая короновиральная инфекция была впервые выявлена в декабре 2019 года, когда в городе Ухань были обнаружены пациенты с не типичным течением пневмонии. Болезнь была вызвана ранее не известным вирусом семейства Coronaviridae- SARS-CoV-2. Его особенностью стали не только молниеносность развития патологического процесса, но и способность надолго оставлять свой след в организме в виде постковидных осложнений. Постковид, лонг-ковид, затяжной ковид- все это синонимы постковидного синдрома. Он включает в себя в основном изменения общего самочувствия (слабость, мышечные, суставные боли, боли в голове, чувство тяжести в грудной клетке, бессонница и т.д.). Данный литературный обзор будет посвящен глазным проявлениям постковидного синдрома. К таким последствиям относятся: синдром сухого глаза, блефарит, конъюнктивит, кератит, увеит, сосудистые нарушения и неврит зрительного нерва. Пациенты могут не связывать отдаленные проблемы со зрением, возникшие после перенесенной инфекции - COVID-19. Усугубляет положение тот факт, что вирус является новым, мало изученным, следовательно, о его затяжных последствиях написано критически мало.

Этиология и патогенез COVID-19

Короновиральная инфекция - группа вирусов семейства Coronaviridae, которые

могут стать возбудителями острых инфекционных заболеваний. Штаммы, опасные для человека, можно разделить на две группы, но обе относятся к роду Betacoronavirus [7].

1. Вирусы, вызывающие ежегодные вспышки ОРВИ: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NKUI. Перечисленные штаммы вызывают общее недомогание, слабость, субфебрильную лихорадку. Локально можно увидеть ринорею, катаральную ангину, возможно кашель [22].

2. Тяжелые поражения дыхательных путей вызывают штаммы: MERS-CoV (природный источник вируса — одnogорбые верблюды); SARS-CoV (природный источник вируса — летучие мыши; промежуточный носитель вируса — верблюды, циветы гималайские); SARS-CoV-2 — новый вид коронавируса, вызвавший пандемию, которая идет по настоящее время (природный источник - не выявлен). Опасность нового вируса состоит в том, что он крайне подвержен мутациям. Новые штаммы то появляются, то исчезают. На данный момент насчитывают около 5 разновидностей COVID-19 [14,21].

Пути передачи в основном воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактный, именно поэтому риск заражения прямо пропорционально зависит от дистанции между носителем и здоровым человеком [7].

Местом входа для вируса является эпителий верхних дыхательных путей, эпителиальные клетки желудка и кишечника. Вирус проникает в клетки, где расположены рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2) или трансмембранный гликопротеин CD147. Белок содержит: легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт, а так же эндотелиальный слой сосудов [7,15].

При попадании в клетки SARS-CoV-2 с крайне высокой скоростью подвергается репликации, вызывая сильный иммунный ответ, что в свою очередь ведет к синдрому цитокинового шторма (гиперцитокинемии). Это явление и является основным повреждающим фактором. В целом, гиперцитокинемии состоят из группы расстройств, которые вызывают повышение уровня провоспалительных цитокинов, разрушающих клетки [15,25]. В эндотелиальных клетках вырабатываются такие компоненты как: тромбин и фибрин. Они участвуют в процессе тромбообразования. Следовательно, одним из главных патогенетических аспектов новой коронавирусной инфекции будет нарушение регуляции системы свертывания крови, как вытекающее осложнение чрезмерное тромбообразование. Повреждение стенок провоцирует воспаление и отрыв тромбов, что может стать следствием обтурации просвета более мелкого сосуда тромбиновыми массами [27].

Синдром сухого глаза

Довольно часто на прием к офтальмологу стали приходить пациенты с жалобами, похожими на синдром сухого глаза. В патогенезе коронавирусного синдрома основную роль играет снижение выработки слезной жидкости, что и ведет к появлению таких симптомов как: ощущение сухости, инородного тела, жжения в глазу, колебание остроты зрения в течение дня, слезотечение и т.д.

[1]. В городе Тюмени проводилось обследование группы пациентов с перенесенным заболеванием COVID-19 в анамнезе. Включено 153 человека старше 18 лет, которые были выписаны из стационара около трех месяцев назад. По подсчетам авторов, синдром сухого глаза после обследования был выявлен у 60% человек. Отсюда можно сделать вывод, что синдром сухого глаза является частой патологией, встречающейся в постковидном периоде [8]. При проспективном когортном исследовании, целью которого было выявление объективных и субъективных признаков синдрома сухого глаза у пациентов с посткоронавирусной болезнью, получены статистически значимые различия между группой пациентов с перенесенным covid-19 и контроль-группой. Авторы предполагают, что слезная пленка восприимчива к вирусу SARS-CoV-2, это подчеркивает важность проведения офтальмологического обследования пациентов после перенесенного COVID-19 [1]. В аспекте синдрома сухого глаза стоит упомянуть такое явление, как MADE (mask-associated dry eye) – это новый термин, появившийся за время пандемии. Он связан с неправильным использованием защитной маски. Не все авторы ассоциируют патологию непосредственно с постковидным синдромом, чаще это отдельно связанное заболевание [18].

Патологии век

Поражение век при инфекции SARS-CoV-2 достаточно распространенная патология, здесь выделяют: воспалительную гиперемию век, нарушение в работе мейбомиевых желез. Заболеваемость прямо пропорциональна тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции [11]. Ожидается так же увеличение пациентов с блефаритом в посткоронавирусном периоде.

Конъюнктивит

Конъюнктивита подвержена патологическим изменениям при новой коронавирусной инфекции, конъюнктивит встречается часто. Описан клинический случай выявления конъюнктивита у женщины 29 лет при положительном тесте на SARS-CoV-2. При обращении пациентка предъявляла типичные, для воспаления конъюнктивы, жалобы, а так же имела легкие симптомы вирусной инфекции и не знала о своем положительном статусе. При лечении конъюнктивита улучшения не наступало. Был взят мазок на covid-19, который оказался положительным. Случай важен для возможной дальнейшей диагностики коронавируса при выраженном конъюнктивите [26]. Клинические случаи поражения конъюнктивы, произошедшие во Франции и Китае, так же говорят о связи коронавирусной инфекции с воспалением оболочки глаза. Интересно то, что первые симптомы появились через 19 и 10 дней соответственно с момента основного заболевания. Следовательно, патология глаз может не проявлять себя длительное время [17,30].

Кератит

Представлен клинический случай осложнения со стороны органа зрения у ребенка, перенесшего COVID-19. При осмотре была выявлена конъюнктивальная инъекция, эрозия роговицы по всей поверхности роговой оболочки [9]. Таким образом, инфекция COVID-19 вызвала у пациентки сухой кератоконъюнктивит (синдром Шегрена). Тяжелый язвенный кератит развился у пациента во время госпитализации по поводу коронавирусной инфекции. При этом поверхность роговицы была покрыта мелкими поверхностными эрозиями [5].

Увеит

Пациент с панuveитом грибковой этио-

логии, поступил с жалобами на снижение зрения и появление плавающих помутнений перед глазами. При опросе было выяснено, что около месяца назад проходил двухмесячное лечение антибактериальными препаратами в стационаре по поводу двусторонней ковид-ассоциированной пневмонии. По мнению авторов грибковое воспаление сосудистой оболочки глаза можно связывать с массивной антибиотикотерапией, которую получал пациент. Следовательно, стоит ожидать осложнений от терапии новой коронавирусной инфекции [8]. Приведен клинический случай рецидива одностороннего острого переднего увеита после перенесенного COVID-19. При попытке выяснить причину активации заболевания, авторы сделали вывод, что единственным триггерным фактором выступал вирус SARS-CoV-2. Поэтому следует ожидать реактивации увеитов в посткоронавирусном периоде [29]. Данные опроса 2020 года Университетской больницы Каира о влиянии пандемии на приверженность пациентов с уже имеющейся офтальмологической проблемой к лечению показывают, что новая коронавирусная инфекция отрицательно влияет на проявления такой патологии, как увеит. Причинами служит снижение комплаентности пациентов, а так же побочные действия препаратов, применяемых для лечения COVID-19. Авторы прогнозируют дальнейший рост воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза [24].

Сосудистые нарушения.

Частым осложнением в офтальмологии после перенесенной новой коронавирусной инфекции является патология сосудов глаза [29].

Описан случай папиллофлебита у пациента мужского пола возраста 40 лет, который ранее перенес COVID-19. В следствии активности вируса у мужчины

произошло изменение свертываемости крови, а так же повышенная активность воспалительных компонентов, что привело к сосудистым нарушениям в виде развившегося папиллофлебита [13]. Следующий клинический случай описывает патологию атрофии зрительного нерва у женщины 59 лет без нарушений со стороны зрения в анамнезе. Пациентка находилась на амбулаторном лечении по поводу новой коронавирусной инфекции, после чего стала наблюдать стремительное падение зрения [6]. Нарушение циркуляции в центральной артерии сетчатки привело к возникновению данного заболевания. Такие изменения в сосудах характерны для COVID-19, что дает нам право предположить наличие связи двух патологий. Интерес представляют данные проспективного исследования микроциркуляторного русла сетчатки с помощью оптической когерентной томографии глаза на группе людей перенесших COVID-19 в сравнении с контрольной группой. В результате были получены значительно более низкие параметры микроциркуляции у пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией в отличии от ковид-здоровой группы исследуемых. Так же выявлена прямая зависимость сосудистых нарушений от тяжести перенесенного заболевания [16].

Стоит сказать, что изменения сетчатки могут быть проявлением побочного действия в результате лечения пациентов ретинотоксичными препаратами такими, как: хлорохин, гидроксихлорохин. Это приводит к снижению цветовой восприимчивости вплоть до развития скотом в поле зрения скотом [6].

Неврит зрительного нерва

Возникновение очаговых неврологических расстройств при инфекции SARS-CoV-2 не редкость. В основе неврологических проявлений лежат несколько

изученных механизмов. Непосредственно нейротоксическое действие оказывает вирус, при контакте с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Попадает вирус через кровеносную и лимфатическую систему или косвенно через цитокиновый шторм, вызванный иммунной системой, при этом нарушается проходимость гематоэнцефалического барьера [3,21]. Так же возможно отложение иммунных комплексов в постинфекционном периоде коронавирусной инфекции. Из-за нарушения работы иммунной системы возникает перекрестная мимикрия с *Mycoplasma pneumoniae*. Гиперактивация иммунной системы, а именно активность лимфоцитов, может повлечь за собой аутоагрессию к клеткам нервных волокон [10,12]. Случаи возникновения неврита зрительного нерва при положительных тестах на наличие вируса SARS-CoV-2 довольно часто встречаются в литературе. К офтальмологу обратилась женщина 60 лет с резким снижением зрения. В анамнезе симптомы гриппа, лечение которых не проводилось. Серологическое исследование на COVID выявило наличие антител к иммуноглобулину М (IgM) и IgG. Других патологий, вызывающих подобные офтальмологические симптомы не выявлено. Поэтому авторы статьи видят причинно-следственную связь между новой коронавирусной инфекцией и невритом зрительного нерва через гиперактивацию иммунной системы [12]. Подросток К., 16 лет, с положительным тестом на COVID-19 предъявил жалобы на потерю обоняния, вкуса, головные боли, боль при движении глазами с последующим прогрессирующим снижением зрения левого глаза и появлением центральной скотомы. При обследовании выявили активную стадию демиелинизирующего процесса головного мозга. После лечения зрение пол-

ностью восстановилось. Представленный случай развития острого одностороннего неврита зрительного нерва с одновременным дебютом демиелинизирующего поражения центральной нервной системы, произошедшего на фоне серологически подтвержденной новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, подтверждает возможность нейротропности данного вируса. В данном клиническом случае инфекция COVID-19 явилась пусковым механизмом, который запустил каскад демиелинизирующих процессов как периферической, так и центральной нервной системы в подростковом возрасте [2].

Наличие коронавирусной инфекции в обоих клинических ситуациях послужило триггерным механизмом для возникновения неврологических расстройств зрительного нерва, поэтому такого осложнения в посткоронавирусном периоде следует ожидать у пациентов всех возрастных групп.

ЛИТЕРАТУРА

Berzhesky V.V. Dry eye syndrome - a disease of civilization: modern diagnostic and treatment options. Medicinsky совет. 2013;3:114-120. Russian (Бержеский В.В. Синдром «сухого глаза» – болезнь цивилизации: современные возможности диагностики и лечения. Медицинский совет. 2013; 3:114-120).

Bobrova N.F., Dembrovetskaya A.N., Sevtsova D. COVID-19 is a trigger of juvenile optic neuritis and the onset of demyelinating lesions of the nervous system (clinical case). Ophthalmology. Vostochnaya Evropa 2021;2:172-182. Russian (Боброва Н.Ф., Дембровецкая А.Н., Севцова Д. COVID-19 – триггер ювенильного оптического неврита и дебюта демиелинизирующего поражения нервной системы (клинический случай). Офтальмология. Восточная Европа. 2021;2:172-182).

Borisevich E.S., D. Yu. Shamal, Yu. D. Klyuiko, T. V. Kachan. Optic neuritis: features of the clinical

Заключение

Офтальмологические проявления посткоронавирусного синдрома на данный момент недостаточно изучены. В результате действия вируса SARS-CoV-2 у пациентов возникает усиленный иммунный ответ на раздражитель, что способствует росту внутрисистемных повреждений. Так же при получении этиотропной терапии против новой коронавирусной инфекции возможно проявление побочных действий препаратов у части больных. Поскольку вирус влияет одинаково на все возрастные группы, мы не можем ожидать офтальмологических патологий лишь у людей пожилого возраста. Офтальмологам стоит обратить особое внимание на группы пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, для ранней диагностики стандартных глазных патологий с новыми чертами постковидного синдрома.

course, diagnosis, treatment and outcomes. Studentchesky phorum. 2017;4-1:15-19. Russian (Борисевич Е. С., Шамаль Д. Ю., Ключико Ю. Д., Качан Т. В. Невриты зрительного нерва: особенности клинического течения, диагностики, лечения и исходов. Студенческий форум. 2017;4-1:15-19).

Brzheskiy V.V. Dry eye syndrome: current opportunities and prospects of drug therapy. Rossiyskaya ophthalmology onlain. 2015;18:28-35. Russian (Бержеский В. В. Синдром сухого глаза: современные возможности и перспективы медикаментозной терапии // Российская офтальмология онлайн. 2015;18:28-35).

Kuryshva N.I. COVID-19 and damage to the organ of vision. M.: LARGO; 2021. 16 p. Russian (Куррышева Н.И. COVID-19 и поражение органа зрения. М.: ЛАРГО; 2021).

Loban D.S., Ilyina D.V., Dravitsa L.V., et al. Acute circulatory disorders in the central retinal artery

against the background of Covid-19 disease with outcome in optic nerve atrophy. *Innova*. 2021;2(23):28-33. Russian (Лобан Д.С., Ильина Д.В., Дравица Л.В., и соавт. Острое нарушение кровообращения в центральной артерии сетчатки на фоне заболевания Covid-19 с исходом в атрофию зрительного нерва. *Innova*. 2021;2(23):28-33).

Neroev V.V., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V. COVID-19 and problems of ophthalmology. *Rossiyskiy ophtalmologicheskyy jurnal*. 2020;13(4):99-104. Russian (Нероев В.В., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. COVID-19 и проблемы офтальмологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2020;13(4):99-104.).

Ponomareva M.N., Klyashev S.M., Sakharova S.V. et al. Features of ophthalmic diseases in COVID-19 infection. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Yrала*. 2021;1(105):132-136. Russian (Пономарева М.Н., Кляшев С.М., Сахарова С.В. и соавт. Особенности офтальмологических заболеваний при инфекции COVID-19. *Медицинская наука и образование Урала*. 2021;1(105):132-136).

Khamraeva L.S., Khamroeva Y.A., Irgashev O.Kh. et al. Ocular complications of COVID-19 infection: in a child. *Re-health Journal* 2021;1(9):93-97. Russian (Хамраева Л.С., Хамроева Ю.А., Иргашев О.Х. и соавт. Глазные осложнения инфекции COVID-19: у ребенка. *Re-health Journal* 2021;1(9):93-97).

Abdul Mannan Baig, Erin C. Sanders. Potential Neuroinvasive Pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the Spectrum of Neurological Deficit Seen in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol* 2020;3:10. doi: 10.1002/jmv.26105.

Alessandro Meduri, Giovanni William Oliverio, Giuseppe Mancuso. at all. Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. *Sci Rep*. 2020;10:20178. doi: 10.1038/s41598-020-77194-9.

Alexander Muacevic and John R Adler. Acute Blindness as a Complication of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Cureus*. 2021;13(8). doi: 10.7759/cureus.16857.

Alfredo Insausti-García, José Alberto Reche-Sainz, at all. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30. doi: 10.1177/1120672120947591.

Al-Tawfiq J. A., Memish Z. A. Update on therapeutic options for Middle East Respiratory Syndrome

Coronavirus (MERS-CoV). Expert review of anti-infective therapy. 2017; 3:269-275. doi: 10.1080/14787210.2017.1271712.

Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:5871-6. doi: 10.1073/pnas.0809524106.

Bettina Hohberger, Marion Ganslmayer, Marianna Lucio. at all. Retinal Microcirculation as a Correlate of a Systemic Capillary Impairment After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:676554. doi: 10.3389/fmed.2021.676554.

Dongyu Guo, Jianhua Xia, Yang Wang. at all. Relapsing viral keratoconjunctivitis in COVID-19: a case report. *Virol J*. 2020;17:97. doi: 10.1186/s12985-020-01370-6.

Iva Krolo, Matija Blazeka, Ivan Merdzo. at all. Mask-Associated Dry Eye During COVID-19 Pandemic-How Face Masks Contribute to Dry Eye Disease Symptoms. *Med Arch*. 2021; 75(2):144-148. doi: 10.5455/medarh.2021.75.144-148.

Gambini, Gloria MD, Savastano, Maria Cristina MD. at all. Ocular Surface Impairment After Coronavirus Disease 2019: A Cohort Study. *Cornea*. 2021;40(4):477-483. doi: 10.1097/ICO.0000000000002643.

Jeffrey L. Bennett. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(5):1236-1264. doi: 10.1212/CON.0000000000000768.

Junqiang L., et al. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*. 2020;1:18. doi: 10.1148/radiol.2020200236.

Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246-251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.

Li J.P., Lam D.S., Chen Y., Ting D.S. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:297-298. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-315994.

Mai Nasser Abd Elmohsen, Maha Mohamed Youssef, Sara Mamdouh Esmat. at all. Consequences of COVID-19 on Uveitis Patients from Their Own

Perspective: A Questionnaire-based Study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021; 12:1-6. doi: 10.1080/09273948.2021.1964029.

María A. Amesty, Jorge L. Alió del Barrio, and Jorge L. Alió. COVID-19 Disease and Ophthalmology: An Update. *Ophthalmol Ther.* 2020; 9(3):1-12. doi: 10.1007/s40123-020-00260-y.

Marvi Cheema, Helya Aghazadeh, Samir Nazarali. at all. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol.* 2020;55(4):125-129. doi: [10.1016/j.jcjo.2020.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.03.003).

Sanjay S, Srinivasan P, Jayadev C, Mahendradas P, Gupta A, Kawali A, Shetty R. Post COVID-19 ophthalmic manifestations in an Asian Indian

male. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;18:1-6. doi: [10.1007/s42399-021-00985-2](https://doi.org/10.1007/s42399-021-00985-2).

Srikanth Umakanthan, Pradeep Sahu, Anu V Ranade. at all. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020;96(1142):753-758.

Srinivasan Sanjay, Deepashri Mutalik, Sunil Gowd. at all. Post Coronavirus Disease (COVID-19) Reactivation of a Quiescent Unilateral Anterior Uveitis. *SN Compr Clin Med.* 2021;7:1-5. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.

Valentin Navel, Frédéric Chiambaretta, Frédéric Dutheil. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudo-membranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020; 19:100735. doi: [10.1016/j.ajoc.2020.100735](https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100735).

НОРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Мусин М.А.¹, Никольская М.И.¹

¹ - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Никольская Маргарита Ильдаровна, студентка 504 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. nikolskayami@bk.ru

Резюме

В настоящее время норовирусы, РНК-вирусы семейства Caliciviridae, являются основным этиологическим фактором спорадических случаев и эпидемических вспышек острого вирусного гастроэнтерита во всем мире. В современных условиях наблюдается отчётливая тенденция к увеличению частоты регистрации случаев норовирусной инфекции во всех возрастных группах, что определяет эту инфекцию как важную глобальную проблему для здоровья и здравоохранения. Чаще заболевание проходит самостоятельно, однако норовирус может вызывать как легкий, так и тяжелый острый гастроэнтерит с явлениями общей интоксикации организма. Тяжелая форма норовирусной инфекции, опасные для жизни осложнения и летальные исходы чаще регистрируются у детей младшего возраста, пожилых людей, пациентов с иммуносупрессией. Доказано существование хронической норовирусной инфекции у лиц с иммунодефицитными состояниями. Возможно развитие суперинфекции, вирусно-бактериальной кишечной микст-инфекции, а также возникновение рецидивов заболевания. У беременных женщин в структуре причин острого вирусного гастроэнтерита выявлено преобладание норовирусной инфекции над другими вирусными агентами. Широко распространено бессимптомное течение инфекции, со стойким выделением вируса из организма в окружающую среду длительностью до нескольких лет. Данная работа стремится собрать актуальные представления о норовирусной инфекции, ее основных клинических характеристиках и проявлениях, а также о современных методах лабораторной диагностики, необходимых для качественной и быстрой верификации диагноза и осуществления мер инфекционного контроля с целью сокращения распространения норовируса. Кроме того, приведены современные данные, отражающие статистику частоты регистрации спорадических случаев норовирусной инфекции на фоне начала пандемии новой коронавирусной инфекции. Описаны современные данные о лабораторных молекулярно-биологических и серологических методах диагностики для обнаружения норовирусов в биологических материалах больных лиц и вирусовыделителей. Наиболее часто используются иммуноферментный анализ для выявления антигенов норовирусов геногрупп

GI и GII, экспресс-иммунохроматографические анализы и количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени. Широкий спектр аналитических методик диктует необходимость внедрения их в повсеместную клиническую практику.

Ключевые слова: норовирус, норовирусная инфекция, гастроэнтерит, инфекционная диарея, диагностика.

Введение

Во многих странах мира возбудители вирусной природы занимают ведущее место в структуре причин острых кишечных инфекций. Возрастающая доступность методов лабораторной диагностики и совершенствование методов регистрации и мониторинга кишечных инфекций дают возможность широко выявлять различных возбудителей вирусных диарей. В настоящее время норовирусы признаны самой частой причиной спорадических случаев и эпидемических вспышек вирусных гастроэнтеритов [8,21]. Норовирусная инфекция широко распространена: её частота составляет до 20% всех случаев острого гастроэнтерита во всем мире, независимо от возраста, пола, социального положения [6], а также до 30% эпидемий диареи в развитых странах [1]. В Российской Федерации с 2011 по 2020 гг. отмечается тенденция к росту заболеваемости норовирусной инфекцией [5]. В подавляющем большинстве она протекает в легкой форме. Основными клиническими проявлениями являются тошнота, рвота и диарея [1,10]. Однако в некоторых случаях заболевание может вызывать тяжелое течение с развитием обезвоживания и неблагоприятным исходом, особенно у детей, лиц с ослабленным иммунитетом и пожилых людей [6,8,10]. Своевременное осуществление мер инфекционного контроля остается основой борьбы со вспышками норовируса [25]. Поскольку

быстрый рост заболеваемости норовирусной инфекцией является серьезной проблемой общественного здравоохранения, быстрая и качественная лабораторная диагностика имеет немаловажное значение для осуществления мер контроля, направленных на сокращение распространения вируса и масштабов вспышек.

Основная часть

Классическим течением норовирусной инфекции у неиммунного организма является острый гастроэнтерит [29]. Впервые вирус был идентифицирован во время вспышки 1968 года в Норуолке, клиническая картина заболевания проявлялась в основном такими симптомами, как тошнота, рвота, диарея и субфебрильная температура [25]. Дальнейшие исследования норовирусов позволили получить более сложное представление об инфекции.

Заболевание может протекать как с выраженной симптоматикой, так и бессимптомно с длительным (от 20 до 40 дней) выделением вируса в окружающую среду и его широкой циркуляцией [8]. По данным исследований, пик выделения приходится на острый период болезни (10^5 - 10^9 вирусных копий на 1 г фекалий) [28].

Инкубационный период относительно короткий, по результатам исследований в среднем он составляет 24-48 часов,

реже, примерно в 5% случаев, он сокращается до 12 часов [19].

Характерно острое начало заболевания. Клинические наблюдения показали, что для норовирусного гастроэнтерита характерен умеренно выраженный интоксикационный синдром, проявляющийся вялостью, слабостью, ознобом, головной болью, миалгиями, снижением аппетита. Лихорадка может быть различной степени выраженности, чаще бывает субфебрильной и непродолжительной [3,21]. Наиболее частыми симптомами поражения желудочно-кишечного тракта являются тошнота и нечастая кратковременная рвота, диарея, боли в животе, метеоризм. Диарея при норовирусной инфекции осмотического типа: стул водянистый, желтого или зеленого цвета, без патологических примесей, в количестве от 4 до 8 раз в день [3]. Чаще отмечаются умеренные, ноющие, реже схваткообразные боли в эпигастрии и мезогастрии. У большинства больных средняя продолжительность этих симптомов составляет 1-3 дня [25].

В структуре причин острого вирусного гастроэнтерита у беременных выявлено существенное преобладание норовирусной этиологии заболевания - 51,4%. Заболевание у беременных женщин протекает чаще в среднетяжелой форме и имеет характерные для норовирусной инфекции клинические черты, которые манифестируют в первые сутки. Лихорадка регистрировалась у всех пациенток, которая в большинстве случаев была субфебрильной и продолжалась 1-3 дня. Частота водянистой диареи варьировала от 5 до 14 раз в сутки, частота рвоты - от 1 до 9 раз в сутки. Продолжительность болевого синдрома составляла 1-3 дня. Большинство беременных отмечали боли в мезогастрии, реже - в эпигастрии и по всему животу. Ни у одной

пациентки с норовирусным гастроэнтеритом не было угрозы прерывания беременности. У всех пациенток выраженность эксикоза не превышала I степени [2].

Распространенность бессимптомного течения инфекции в разных странах мира достигает до 49%. Бессимптомное выделение вируса из организма имеет не только эпидемиологическое, но и диагностическое значение. Диарея, вызванная другим инфекционным агентом, у бессимптомного носителя может быть ошибочно диагностирована как вызванная норовирусами [25].

Иммуносупрессия значительно изменяет характер норовирусной инфекции, приводя к более продолжительному и тяжелому течению заболевания, а также чрезвычайно стойкому выделению вируса. У людей с иммунодефицитными состояниями доказана роль норовирусов в развитии хронической инфекции [30]. Вместе с тем, при хроническом течении отмечается более длительное выделение вируса, продолжающееся от нескольких недель до нескольких лет [8].

Пожилой и ранний детский возраст являются факторами риска тяжелого течения норовирусной инфекции и неблагоприятного исхода. Во многих клинических исследованиях описаны тяжелые патологические состояния, обусловленные норовирусом. У новорожденных, особенно с низкой массой тела и недоношенных, на фоне инфекции может развиваться постинфекционный синдром раздраженного кишечника, а также некротический энтероколит, являющийся серьезным опасным для жизни заболеванием [15,27]. Имеются данные о случае развития опасной для жизни ишемии и перфорации толстой кишки из-за инфекции, вызванной норовирусом, у

взрослых [7]. Возможно развитие внекишечных осложнений, таких как судороги у детей раннего возраста, острое нарушение функции печени и энцефалопатия, ассоциированных с норовирусной инфекцией [16,17,24].

Согласно данным исследований, норовирус является одной из основных причин вирусной диареи у онкологических больных. У таких пациентов инфекция протекает хронически, способствуя изменению барьерной функции слизистой оболочки кишечника, снижению качества жизни, развитию кахексии, необходимости прерывания лечения онкологического заболевания [18]. По результатам десятилетнего ретроспективного исследования в онкологическом центре с 2005 по 2015 год вирусно-ассоциированная диарея, вызванная норовирусом, встречалась примерно в 50% случаев [12].

Норовирус недавно был определен как основная причина тяжелой диареи среди реципиентов трансплантата почки. Хроническая норовирусная инфекция развивается после трансплантации на фоне иммуносупрессивной терапии. В клиническом исследовании были установлены возможные риски развития инфекции: предтрансплантационный диабет и лимфопения, что подчеркивает необходимость индивидуальных иммуносупрессивных режимов у пациентов из группы риска и усиленных профилактических стратегий для сохранения функции трансплантата [13].

У ВИЧ-инфицированных пациентов норовирусная инфекция характеризуется тяжелой энтеропатией, обусловленной атрофией ворсинок эпителия кишечника, и развитием синдрома мальабсорбции. Диарея разрешается после улучшения ответа Т-клеток (CD4⁺) на антиретровирусную терапию. У людей,

страдающих первичными иммунодефицитными состояниями, часто встречаются симптомы острого гастроэнтерита, связанные с норовирусной инфекцией. Выделение вируса в окружающую среду у пациентов с симптомами наблюдалось в три раза чаще, чем у пациентов с бессимптомным течением. [30].

Пациенты с хронической норовирусной инфекцией могут быть подвержены развитию суперинфекции и возникновению рецидивов. По результатам исследований около 67% пациентов, которые перестали выделять вирус, были повторно инфицированы другим генотипом, поскольку люди с ослабленным иммунитетом остаются восприимчивыми к новым норовирусным инфекциям. Суперинфекция развивалась у 17% хронически инфицированных людей [9]. В клиническом материале пациентов, поступающих с острой диареей, часто выявляется ассоциация норовируса с другими возбудителями острой кишечной инфекции. При комплексном специфическом лабораторном обследовании взрослых больных острой диареей наряду с генетическим маркером норовируса примерно у 50% лиц одновременно выявляются другие энтеропатогены, в том числе бактериальные - более чем у трети пациентов, что подтверждает высокую вероятность вирусно-бактериальной кишечной микст-инфекции [4].

В настоящее время активно обсуждается влияние новой коронавирусной инфекции на течение норовирусного гастроэнтерита. Результаты исследования в Соединенных Штатах Америки (Филадельфия, штат Пенсильвания) показали устойчивое снижение положительных реакций на норовирус в образцах стула и снижение частоты регистрации спорадических случаев норовирусной инфекции после начала пандемии COVID-19 [23]. В

Российской Федерации в 2020 году показатель заболеваемости норовирусной инфекцией снизился в 2 раза по сравнению с 2019 годом, что также может быть связано с началом пандемии новой коронавирусной инфекции [5].

Клиническая картина норовирусного гастроэнтерита во многом сходна с другими вирусными острыми гастроэнтеритами, именно поэтому необходима лабораторная верификация диагноза. Молекулярно-биологические и серологические лабораторные методы позволяют окончательно и достоверно установить этиологию заболевания, однако если такие диагностические методы недоступны, для быстрого выявления вспышек норовируса пользуются клинико-эпидемиологическими критериями Каплана:

1. Рвота более чем в 50% случаев;
2. Средний инкубационный период от 24 до 48 часов;
3. Средняя продолжительность болезни от 12 до 60 часов;
4. Отрицательный бактериальный посев на кишечные инфекции.

Стоит учитывать, что эти критерии имеют умеренную чувствительность, что требует дальнейшего лабораторного подтверждения норовирусной инфекции [21].

За последние годы был достигнут значительный прогресс в разработке диагностических методов для обнаружения норовирусов человека. В качестве биологического материала преимущественно используют образцы кала, поскольку они содержат большее количество вируса. Обнаружение норовируса в образцах испражнений с использованием молекулярных методов в настоящее время является рутинным исследованием [23,29].

Правильность интерпретации результатов диагностических тестов на норовирус зависит от качества образцов, представленных на анализ. Они должны быть собраны в специальный закрытый контейнер в течение 48–72 часов с момента появления симптомов. Перед исследованием образцы следует охладить до 4°C или заморозить при -20°C для длительного хранения. Рвотные массы являются альтернативным биологическим материалом для исследований на норовирус, который можно использовать в качестве дополнения к анализу образцов кала во время расследований эпидемических вспышек [25].

Достаточно широко используется иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления антигенов норовируса геногрупп GI и GII в образцах кала. Чувствительность этого метода оценивается как 60–90%, при специфичности, близкой к 100%. Факторы, от которых зависит процент чувствительности, включают вирусную нагрузку в биологическом материале и вирусные генотипы, представленные в наборе образцов. Несколько исследований, в которых оценивалась эффективность ИФА для выявления норовируса при расследовании эпидемических вспышек по сравнению со случаями спорадического гастроэнтерита, показали, что эти анализы более чувствительны в условиях вспышки [11,14].

Обнаружение антигена норовируса с помощью экспресс-иммунохроматографических анализов может стать альтернативой стандартным ИФА для скрининга кала в условиях непосредственного оказания медицинской помощи. Чувствительность экспресс-метода составляет от 17–92%. Тесты имеют высокую специфичность около 100%. Учитывая эти характеристики, положительные результаты теста являются надежными, хотя отрицательные результаты теста могут

потребовать подтверждения с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [21,25].

Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) является золотым стандартом для обнаружения и типирования норовируса. При обычной ОТ-ПЦР чувствительность отдельных анализов составляет 52-73%, что обуславливает низкую эффективность метода. Этот недостаток метода устранен с разработкой ОТ-ПЦР в реальном времени для обнаружения и генотипирования норовирусов. В большинстве современных анализов используются специфичные для геногрупп олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентные зонды, обычно нацеленные на небольшую область генома. Существуют мультиплексные анализы, которые позволяют одновременно обнаружить наличие нескольких генотипов норовирусов. Например, одновременное обнаружение штаммов GI и GII [22,26].

За последние 50 лет методы диагностики норовирусов значительно улучшились. В современных условиях все

больше расширяется спектр аналитических методик. Новые разработки в области молекулярной лабораторной диагностики норовирусной инфекции включают биосенсоры (такие как моноклональные антитела, аптамеры), исследованные на предмет их способности концентрировать норовирусы, анализы на основе микроматриц и анализы на основе омиксов [20,31].

Заключение

В условиях современного мира, широкое распространение норовирусной инфекции и тенденция к росту заболеваемости создает опасность возникновения масштабных эпидемических вспышек.

Необходимо внедрение в рутинную клиническую практику доступных универсальных тест-систем для быстрой и эффективной диагностики норовирусной инфекции. Именно быстрая диагностика и определение подтипов норовирусов имеет решающее значение для предотвращения распространения вируса во всем мире, а также для совершенствования своевременной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

Infectious Diseases: National Guide / Ed. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. - М.: GEOTAR-Media, 2009: 750-751. Russian. (Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. - М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009: 750-751).

Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I. et al. Acute viral gastroenteritis in pregnant women. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018; (11): 75-82. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-75-82 Russian. (Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И. и соавт. Острый вирусный гастроэнтерит у беременных. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; (11): 75-82. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-75-82)

Kapustin D.V., Khokhlova N.I., Krasnova E.I. et al. Modern aspects of acute gastroenteritis of viral etiology. Journal of Siberian Medical Sciences. 2019; (2): 106-117. doi: 10.31549/2542-1174-2019-2-106-117 Russian. (Капустин Д.В., Хохлова Н.И., Краснова Е.И. и соавт. Современные аспекты острого гастроэнтерита вирусной этиологии. Journal of Siberian Medical Sciences. 2019; (2): 106-117. doi: 10.31549/2542-1174-2019-2-106-117)

Kozhukhova E.A., Gorbova I.V. Characteristics of cases of acute diarrhea in adult patients with a positive reaction of clinical material to norovirus. Infection and immunity. 2019; 9 (2): 375-380. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-375-380 Russian. (Кожухова Е.А., Горбова И.В. Характеристика случаев острой диареи у взрослых больных с позитивной реакцией клинического материала на норовирус. Журнал инфекционной и иммунологической патологии. 2019; 9 (2): 375-380. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-375-380)

- тивной реакцией клинического материала на норовирус. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(2): 375-380. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-375-380)
- On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021: 145-147. Russian. (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021: 145-147)
- Ahmed S.M., Hall A.J., Robinson A.E., et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(8): 725-730. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70767-4
- Beredjikian C.M., Olf M., Abusaman A., Becker R., Jonescheit J. Case report: Colon ischemia and perforation as a result of Norovirus infection. *Int. J. Surg. Case Rep*. 2021;78: 85-87. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.11.130
- Bok K., Green K.Y. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. *New Engl. J. Med*. 2013; 368 (10): 971. doi: 10.1056 / NEJMc1301022
- Brown J.R., Roy S., Tutill H., Williams R., Breuer J. Super-infections and relapses occur in chronic norovirus infections. *Journal of Clinical Virology: the Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2017; 96: 44-48. doi: 10.1016/j.jcv.2017.09.009
- Capece G., Gignac E. *Norovirus*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
- Costantini V., Grenz L., Fritzingler A., et al. Diagnostic accuracy and analytical sensitivity of IDEIA Norovirus assay for routine screening of human norovirus. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010; 48 (8): 2770-2778. doi: 10.1128/JCM.00654-10
- Ghosh N., Malik F.A., Daver R.G., Vanichanan J., Okhuysen P.C. Viral associated diarrhea in immunocompromised and cancer patients at a large comprehensive cancer center: a 10-year retrospective study. *Infect Dis (Lond)*. 2017; 49(2): 113-119. doi: 10.1080/23744235.2016.1224384
- Gras J., Abdel-Nabey M., Dupont A., Le Goff J., Molina J.M., Peraldi M.N. Clinical characteristics, risk factors and outcome of severe Norovirus infection in kidney transplant patients: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 351. doi: 10.1186/s12879-021-06062-2
- Gray J.J., Kohli E., Ruggeri F.M., et al. European multicenter evaluation of commercial enzyme immunoassays for detecting norovirus antigen in fecal samples. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*. 2007; 14(10): 1349-1355. doi: 10.1128/CVI.00214-07
- Hassan E., Baldrige M.T. Norovirus encounters in the gut: multifaceted interactions and disease outcomes. *Mucosal Immunology*. 2019; 12(6): 1259-1267. doi: 10.1038/s41385-019-0199-4
- Hu M.H., Lin K.L., Wu C.T., Chen S.Y., Huang G.S. Clinical Characteristics and Risk Factors for Seizures Associated With Norovirus Gastroenteritis in Childhood. *Journal of Child Neurology*. 2017; 32(9): 810-814. doi: 10.1177/0883073817707302
- Ito S., Takeshita S., Nezu A., et al. Norovirus-associated encephalopathy. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006; 25(7): 651-652. doi: 10.1097/01.inf.0000225789.92512.6d
- Kondapi D.S., Ramani S., Estes M.K., Atmar R.L., Okhuysen P.C. Norovirus in Cancer Patients: A Review. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 8(6): 126. doi: 10.1093/ofid/ofab126
- Lee R.M., Lessler J., Lee R.A., et al. Incubation periods of viral gastroenteritis: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13: 446. doi: 10.1186/1471-2334-13-446
- Liu L., Moore M.D. A survey of analytical techniques for noroviruses. *Foods*. 2020; 9: 318. doi: 10.3390/foods9030318
- Ludwig-Begall, L.F.; Mauroy, A.; Thiry, E. Noroviruses — The State of the Art, Nearly Fifty Years after Their Initial Discovery. *Viruses* 2021; 13(8), 1541. doi: 10.1099 / vir.o.036392-0
- Miura T., Parnaudeau S., Grodzki M., Okabe S., Atmar R.L., Le Guyader F.S. Environmental detection of genogroup I, II, and IV noroviruses by using a generic real-time reverse transcription-PCR assay. *Appl. Environ. Microbiol*. 2013; 79: 6585-6592. doi: 10.1128/AEM.02112-13
- Nachamkin I., Richard-Greenblatt M., Yu M., Bui H. Reduction in Sporadic Norovirus Infections Following the Start of the COVID-19 Pandemic, 2019-2020, Philadelphia. *Infect Dis Ther*. 2021; 10(3): 1793-1798. doi: 10.1007/s40121-021-00473-z

- Nakajima H., Watanabe T., Miyazaki T., et al. Acute liver dysfunction in the course of norovirus gastroenteritis. *Case Reports in Gastroenterology*. 2012; 6(1): 69-73. doi: 10.1159/000336202
- Robilotti E., Deresinski S., Pinsky B.A. Norovirus. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015; 28(1): 134-164. doi: 10.1128/CMR.00075-14
- Shigemoto N., Fukuda S., Tanizawa Y., Kuwayama M., Ohara S., Seno M. Detection of norovirus, sapovirus, and human astrovirus in fecal specimens using a multiplex reverse transcription-PCR with fluorescent dye-labeled primers. *Microbiol. Immunol.* 2011; 55: 369-372. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00325.x
- Stuart R.L., Tan K., Mahar J.E., et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with norovirus genotype GII.3. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29: 644-647. doi: 10.1097/inf.ob013e3181d824e1
- Teunis P.F., Sukhrie FH., Vennema H., et al. Shedding of norovirus in symptomatic and asymptomatic infections. *Epidemiology and Infection*. 2015; 143(8): 1710-1717. doi: 10.1017/S095026881400274X
- Vinje J. Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015; 53(2): 373-381. doi: 10.1128/JCM.01535-14
- Woodward J., Gkrania-Klotsas E., Kumararatne D. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2017; 188(3): 363-370. doi: 10.1111/cei.12884
- Yu C., Wales S.Q., Mammel M.K., Hida K., Kulka M. Optimizing a custom tiling microarray for low input detection and identification of unamplified virus targets. *J. Virol. Methods*. 2016; 234: 54-64. doi: 10.4172/2379-1764.1000239

ПРЕДИКТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Беликова Д.А.¹, Полянская Н.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Беликова Дарья Александровна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ, dariabel7@gmail.com

Резюме

Некротизирующий энтероколит является одной из ведущих причин смертности среди новорожденных. Как правило, диагностика некротизирующего энтероколита на ранней стадии затруднена, так как симптомы неспецифичны и широко варьируются, что является причиной поздней постановки диагноза и несвоевременного начала терапии. Основной целью литературного обзора является систематизировать данные об эффективности использования отдельных биомаркеров в качестве ранней диагностики некротизирующего энтероколита у новорожденных детей. Ранее считалось, что медиаторы воспаления и факторы, участвующие в иммунном ответе, могут быть ранними маркерами, но они также не имеют достаточной специфичности. В настоящее время активно ведутся поиски новых предикторов некротизирующего энтероколита, эффективность которых будет доказана высокой чувствительностью и специфичностью в отношении данного состояния. В работе проанализированы материалы как оригинальных статей, так и метаанализов отечественных и зарубежных авторов. Результаты научных исследований весьма противоречивы на счет эффективности фекального кальпротектина, клаудина, белка, связывающего жирные кислоты кишечника, сывороточный белок амилоида А. Однако, использование цитрулина, зонулина, эндокана, фекального микроРНК, лактата, интерлейкина-33, Trefoil factor 3 как предикторов развития некротизирующего энтероколита подтверждено многими исследованиями и является перспективными. Ввиду неоднозначности данной литературы требуется дальнейшее изучение взаимосвязи между показателями отдельных биомаркеров и тяжестью течения некротизирующего энтероколита.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, биомаркеры, новорожденные, неонатология.

Список используемых сокращений:

ИЛ-33 – интерлейкина-33

НЭК – некротизирующий энтероколит

ФК- фекальный кальпротектин

I-FABP – белок, связывающий жирные кислоты

ApoSSA- сывороточный белок амилоида А

TFF3 – Trefoil factor 3

Введение

Некротизирующий энтероколит является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в периоде новорожденности, характеризующееся повреждением слизистой оболочки кишечника и приводящее к некрозу и перфорации кишечной стенки [1].

Несмотря на прогресс в ведении недоношенных новорожденных заболеваемость НЭК остается на том же уровне и в среднем составляет 1-5 случаев на 1000 детей [5, 21]. По данным зарубежных регистров встречаемость данной патологии варьируется от 2 до 7% среди недоношенных детей с гестационным возрастом 35 недель и от 5 до 22% у детей с массой тела менее 1000г. НЭК до сих пор является одной из ведущих причин смертности среди недоношенных новорожденных. В половине случаев необходимым является хирургическое вмешательство, летальность при этом составляет 20%, а при осложненном течении и наличии сочетанной патологии более 80%. К сожалению, выжившие дети впоследствии имеют высокий риск долгосрочных осложнений, особенно со стороны центральной нервной системы [12].

Цель работы – систематизировать литературные данные об отдельных биомаркерах для ранней диагностики НЭК. На

основании полученных сведений планируется оценить эффективность использования биомаркеров в качестве предикторов развития НЭК.

Основная часть. Известно, что НЭК – это результат воздействия множества неблагоприятных факторов, таких как: недоношенность, отягощенный акушерский анамнез, искусственное вскармливание и т. д [2]. Центральным звеном патогенеза является поражение слизистой кишечника, чему способствуют незрелость иммунной системы и желудочно-кишечного тракта, изменение микробиоты. Дисфункция кишечного барьера способствует воспалению и некрозу вследствие достаточно высокой проницаемости для патогенной микрофлоры [2, 11].

Диагноз НЭК базируется на клинических и рентгенологических данных, которые являются основой критериев Белла для верификации стадии заболевания [1]. Однако, многие исследователи и клиницисты утверждают, что данные критерии неспецифичны для НЭК, что вызывает трудности с дифференциальным диагнозом других заболеваний и состояний. Рентгенологические признаки расширенных петель кишечника и его утолщенной стенки также могут быть вызваны любой обструкцией, несвязанные с НЭК.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости является дополнительным методом исследования. Последний метаанализ 11 исследований с участием 748 младенцев показал, что несколько результатов УЗИ кишечника были значимыми для диагностики заболевания. Ввиду некоторой ограниченности клинических и рентгенологических результатов в ранней диагностике НЭК, актуальным является поиск биомаркеров, патогномоничных для НЭК и позволяющих определить риски развития заболевания в раннем периоде [2].

Медиаторы воспаления и факторы, участвующие в иммунном ответе, включают в себя белки острой фазы, цитокины и хемокины [20, 24]. Однако, данные биомаркеры неспецифичны для НЭК, а их диагностическая точность изменяется в зависимости от степени тяжести НЭК и времени течения болезни. Считается, что наиболее перспективными маркерами для диагностики НЭК являются фекальный кальпротектин, клаудин, цитрулин, зонулин, эндокан, ИЛ-33, I-FABP, ApoSAA, клаудин, TFF3, фекальный микроРНК, а также уровень лактата в плазме крови [21, 25].

Фекальный кальпротектин — это цитозольный белок, продуцируемый нейтрофилами слизистой оболочки кишечника, высокий уровень которого является маркером воспаления желудочно-кишечного тракта [20]. Метаанализ тринадцати исследований показал, что ФК в кале заметно повышается у новорожденных с НЭК, при этом чувствительность и специфичность фекального ФК составляет от 76 до 100% [30]. Однако данные о роли ФК в ранней диагностике противоречивы. Так, в исследовании, которое включало 10 больных НЭК и 30 детей группы контроля, были отмечены широкие индивидуальные вариации ФК у недоношенных детей. Это ограничивает

использование ФК как прогнозирующего фактора НЭК. Малая информативность ФК была доказана в Российском проспективном сравнительном исследовании: в обеих группах наблюдалась общая тенденция к повышению ФК, однако, достоверных различий между группами в динамике не было выявлено [2, 3].

Клаудины — это белки плотных контактов, обеспечивающих целостность параклеточных барьеров, в том числе и кишечных соединений. В исследованиях было обнаружено снижение экспрессии клаудина-2 в кишечной ткани у трех недоношенных новорожденных с НЭК и всплеск повышенной экскреции клаудина-3. В исследовании, проведенном в Ирландии, было показано, что изменения уровня клаудина могут отражать изменения кишечной проницаемости и воспаления в контексте НЭК. Измерения клаудина можно использовать для прогнозирования развития НЭК. Но данные недостаточны для подтверждения прогностической и диагностической роли клаудинов при НЭК [11].

Уровень лактата плазмы крови является показателем нормального метаболизма кишечной флоры. Прогрессирующее ишемическое повреждение слизистой оболочки кишечника приводят к бактериальной транслокации и могут вызвать повышение лактата. В исследовании, проведенном в Норвегии, были отмечены высокие уровни лактата среди детей с НЭК по сравнению с группой контроля. Также показатели лактата в крови среди новорожденных с НЭК увеличивались с прогрессированием стадий НЭК. Эти данные также были подтверждены результатами исследования, проведенного в Китае: отмечались высокие уровни лактата в плазме крови у новорожденных на ранних стадиях НЭК [4, 19].

Исследование, проведенное в Америке, показало, что уровень цитрулина был ниже у новорожденных с НЭК по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы ($p=0,02$) [18]. В эксперименте, проведенном на модели НЭК у недоношенных свиной, было выявлено снижение уровня цитрулина, предшествующее развитию НЭК [14, 23].

Активно исследуется роль белка зонулина в развитии заболеваний кишечника у новорожденных. Исследователи сравнивали концентрацию зонулина со значениями С-реактивного белка и прокальцитонина [26]. В результате оказалось, что уровень биомаркера был вдвое выше в группе новорожденных с НЭК, однако, не достигала статистической значимости. В противовес данным польского исследования, Khasanova S. S. et al установили, что уровень фекального зонулина на 7-й день жизни выше у новорожденных, у которых развился НЭК на $10 \pm 4,7$ день жизни [17].

В 2020 году китайские исследователи оценили роль фекального микроРНК (miR-223 и miR-451a) в качестве новых не инвазивных биомаркеров для ранней диагностики некротического энтероколита (НЭК) у недоношенных детей. В результате концентрация фекального микроРНК и кальпротектина были значимо выше в группе НЭК по сравнению с контрольной группой ($p < 0,009$). Таким образом изучение микроРНК как раннего биомаркера НЭК достаточно перспективно [9, 26].

Trefoil factor 3 является белком кишечного барьера, экспрессируемый бокаловидными клетками кишечника, обеспечивающих целостность слизистого барьера. При повреждении слизистой TFF3 попадает в кровоток, однако неспецифичен для НЭК. Однако комбинация TFF3

с другими биомаркерами кишечного повреждения и воспаления (I-FABP и AroSAA) является ранним предиктором исхода НЭК. Так, уровни TFF3 и SAA были выше у новорожденных со стадией ПИВ по сравнению с младенцами со стадиями НЭК IIA, IIB и IIIA [8, 18].

Недавние исследования выявили важную роль эндокана в контроле ключевых клеточных процессов, таких как адгезия, миграция и ангиогенез. Поэтому его можно рассматривать в качестве биомаркера эндотелиальной дисфункции и воспаления [6]. Так, исследователи из Турции определили, что уровни эндокана в сыворотке крови значительно выше в группе новорожденных с НЭК по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Более того, значения эндокана продолжали расти в последующие дни у пациентов с НЭК III стадии ($p < 0,05$) и были выше, чем у пациентов с НЭК II [7].

Те же выводы были сделаны о взаимосвязи Интерлейкина-33 и прогрессирования НЭК. ИЛ-33 продуцируется различными клетками, в том числе и слизистой оболочки кишечника в результате повреждения клеток или тканей. Недавние исследования продемонстрировали его экспрессию в эпителиальных клетках кишечника, а также увеличение уровня у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. При исследовании ИЛ-33 у детей, больных НЭК, был выявлен рост уровня ИЛ-33 у новорожденных с НЭК III, в том числе и после оперативного вмешательства [7, 10].

Известно, что сывороточный белок AroSAA является достаточно чувствительным маркером сепсиса, а также в назначении антибактериальной терапии. Было определено, что оценка AroSAA в плазме, эффективно отличает случаи сепсиса и НЭК от контроля со

специфичностью от 55 до 95% и чувствительностью от 90 до 100%, в зависимости от порогового значения. При этом использование АроSAA в практику позволит избежать применение антибиотиков у новорожденных без сепсиса, однако не было выявлено различий в росте АроSAA уровня между сепсисом и случаями НЭК [8].

I-FABP или белок, связывающий жирные кислоты, экспрессируется энтероцитами, высвобождается в кровь после повреждения эпителиальных клеток и выводится с мочой. Исследования показывают, что высокие значения I-FABP в сочетании с печеночным FABP и TFF3 может отличать новорожденных с НЭК от детей с специфичностью 95%. Последнее исследование показало, что I-FABP в моче у новорожденных может быть прогностическим маркером развития НЭК, в отличие от сепсиса. Также при в исследовании уровней I-FABP в плазме и моче были значительно выше среди случаев с положительными результатами ультразвукового исследования и асцитом [5,

18]. Однако, по данным Coufal S. уровни I-FABP в плазме и моче имеют высокую специфичность, но умеренную чувствительность, что может ограничивать применение их как маркеров ранней диагностики [4, 8].

Заключение. В настоящее время диагностика НЭК основана на клинических и рентгенологических данных. Однако, они не являются специфическими, что вызывает трудности с дифференциальным диагнозом других заболеваний и состояний. Современные технологии способствовали открытию множества белков и других продуктов метаболизма, которые являются потенциальными маркерами НЭК. Но до сих пор среди исследователей нет единого мнения относительно отдельных биомаркеров для диагностики НЭК. Именно поэтому актуальным является поиск новых предикторов раннего развития НЭК, а также уточнение эффективности ранее известных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Svirsky A.A., Mahadin A.M., Lenkova A.A. Obstetric and perinatal risk factors for development of necrotizing enterocolitis in newborns. *Scientific aspirations* 2018;23:23
2. Khasanova S.S, Kamilova A.T. Dynamics of fecal zonulin values in premature children of the first two weeks of life. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019, 64:(2):52–56
3. Sharyafetdinova G.R, Chubarova A.I. Fecal calprotectin for diagnosis of necrotizing enterocolitis in premature newborns in intensive care units and intensive care for newborns. *Eurasian Union of Scientists* 2018;5:50
4. Ahmed A. E, Hassan H, Abo-Halawa N. Lactate and intestinal fatty acid binding protein as essential biomarkers in neonates with necrotizing enterocolitis: ultrasonographic and surgical considerations. *Pediatrics and Neonatology* 2020;61:481-489
5. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr* 2020;20:344
6. Ares G, Buonpane C, Sincavage J et al. Caveolin 1 is associated with upregulated claudin 2 in necrotizing enterocolitis. *Sci Rep* 2019;9(1):4982
7. Cakir U, Tayman C, Yarci E. et al. Novel useful markers for follow-up of necrotizing enterocolitis: endocan and interleukin-33. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2018; 33:2333-2341
8. Coufal S, Kokesova A, Tlaskalova-Hogenova H. et al. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA can diagnose and predict the disease course in necrotizing

- enterocolitis at the early stage of disease. *J Immunol Res* 2020;2020:7-10
9. Cheung N. P, Kathy Y. Y. C, Hygh S. L. et alю A Prospective Cohort Study of Fecal miR-223 and miR-451a as Noninvasive and Specific Biomarkers for Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Neonatology* 2020;117(5):555-561
10. Elfarargy M. S, Atef M.M, El-Deeb O.S. et al. Early bio- markers in neonatal necrotizing enterocolitis: a pilot study, *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol* 2019;6:1-8
11. Griffiths V, Assaf N, Khan R. Review of claudin proteins as potential biomarkers for necrotizing enterocolitis. *Ir. J Med Sci.* 2021:5-9
12. Gordon P. V, Swanson J. R, MacQueen B. C, Christensen R. D. A critical question for NEC researchers: can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol* 2017;41:7-14.
13. Fitzgibbons S. C. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1072-6.
14. Jawale N. Plasma Citrulline as a Biomarker for Early Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Am J Perinatol* 2020;30:5
15. Ho S. S. C, Keenan J.I., Day A.S. The role of gastrointestinal-related fatty acid-binding proteins as biomarkers in gastrointestinal diseases. *Dig Dis Sci* 2020; 65:376-90.
16. Hsueh W., Caplan M. S, Qu X-W, Tan X. et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatric and Developmental Pathology* 2019;6:23
17. Khasanova S. S, Akhmedova D.I., Kamilova A.T. The Clinical Significance of Fecal Zonulin in Extremely Premature Babies. *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2019;9(8):75-79
18. Kokesova A. The intestinal fatty acid-binding protein as a marker for intestinal damage in gastroschisis. *LoS One* 2019;14:50-51
19. Lei G, Zhang J., Wang W., Chen M. Plasma D-lactate Levels in Necrotizing Enterocolitis in Premature Infant. *J Pediatr* 2016;26:10-15
20. Nakov R. Trefoil factor 3 is highly predictive of complete mucosal healing independently and in combination with C-reactive protein in patients with ulcerative colitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2019;28:169-174
21. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: historical perspectives and defining the disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:370-373
22. Pan X, Zhang D, Nguyen D. N. et al. Postnatal gut immunity and microbiota development is minimally affected by prenatal inflammation in preterm pigs. *Front Immunol* 2020;11:420
23. Robinson J. L, Smith V.A. Prematurity reduces citrulline-arginine-nitric oxide production and precedes the onset of necrotizing enterocolitis in piglets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018;315:638-649
24. Robinson J. R, Rellinger E. J, Hatch L. D. et al. Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2017;41:70-79
25. Santhalingam T, Battersby C, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103 (02):182-189
26. Tarko A. Zonulin: A Potential Marker of Intestine Injury in Newborns. *Research Article. Open Access* 2017;2017:5-6
27. Zhang H, Chen J, Wang Y et al. Predictive factors and clinical practice profile for strictures post-necrotising enterocolitis. *Medicine Baltimore* 2017;96(10):6273
28. van Zoonen A. G. J. F. Serial fecal calprotectin in the prediction of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *J Pediatr Surg* 2019;54:455-459
29. Zozaya C. Incidence, treatment, and outcome trends of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a multicenter cohort study. *Front Pediatr* 2020;8:188
30. Qu Y. Diagnostic value of fecal calprotectin in necrotizing enterocolitis: A meta-analysis. *Early Human Development* 2020;151(10):22

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ С ОТЯГОЩЕННЫМ ПРЕМОРБИДНЫМ ФОНОМ

Иванова А.М.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Иванова Анастасия Михайловна, студентка педиатрического университета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Резюме

SARS-CoV-2 – вирус, возникший в городе Ухань, Китай в конце декабря 2019 г. и вызвавший вспышку вирусной пневмонии. Новая инфекция получила название COVID-19. Продолжающаяся на протяжении двух с половиной лет вспышка COVID-19 представляет собой угрозу для общественного здоровья. В связи с ростом числа случаев COVID-19 во всем мире, в том числе и в детской популяции, а также мутациям SARS-CoV-2, необходимо уделить особое внимание особенностям течения коронавирусной инфекции у детей. Ввиду частого бессимптомного течения инфекции у детей, дети являются одними из главных переносчиков заболевания. Но, не смотря на то, что в отличие от взрослых, у большинства инфицированных детей, наблюдается легкое или бессимптомное течение и в целом прогноз для жизни благоприятный, у части детей с сопутствующими заболеваниями (такими как иммунодефицит, ожирение, сахарный диабет, хроническими заболеваниями почек и легких), а также у детей младшего возраста COVID-19 может протекать в тяжелой форме и давать различные осложнения. Растущий объем данных раскрывает влияние отягощенного преморбидного фона на исход заболевания COVID-19. Однако комплексная оценка связи хронических заболеваний у детей с риском инфицирования COVID-19 и развитием осложнений отсутствует. Надежные доказательства клинических особенностей детей с сопутствующими заболеваниями в большинстве своем ограничиваются небольшими сериями случаев и их описаниями. Имеющиеся данные в основном описывают взрослое население, хотя стоит заметить, что у детей и взрослых есть общие факторы риска, которые влияют на риск осложнений и тяжелое течение при инфекции SARS-CoV-2, становится очевидно, что полученные в педиатрической популяции данные отличны от таковых у взрослых. Результаты исследований взрослых не могут быть экстраполированы на детей. Таким образом, возникает необходимость дополнительных исследований в этой области.

Ключевые слова: дети, SARS-CoV-2, COVID-1

Введение

Роль инфекционной патологии в структуре детской заболеваемости с каждым годом неуклонно возрастает, лидирующие позиции занимают респираторные инфекции, отличающиеся полиморфизмом симптоматики. Доказано, что наиболее значимыми факторами риска тяжелых форм респираторных инфекций дыхательных путей являются: возраст менее 6 месяцев и отягощенный преморбидный фон (наличие бронхолегочной дисплазии, врожденных пороков сердца, ХБП, ПИДС и т.д.). Чаще других, острые заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей, вызываются вирусами [7]. Однако, достоверно установить этиологию возбудителя, даже в период пандемии и доминирования одного возбудителя, возможно только лабораторными методами. Причин этому несколько, во-первых, множество острых респираторных вирусных инфекций имеют схожую клиническую симптоматику, во-вторых, моноинфекции практически не встречаются, высока частота сочетанных вирусных инфекций. Существенную роль среди респираторных патогенов играют коронавирусы, с пиком заболеваемости в зимне-весеннее время. На их долю приходится от 8% до 16% из всех подтвержденных случаев заболевания [7]. Среди госпитализированных детей с острой респираторной вирусной инфекцией в период с 2014 по 2018 год коронавирусы выявлялись в 6—9% случаев.

Коронавирусы - это разнообразная группа РНК-содержащих вирусов, объединённая в два подсемейства, поражающая преимущественно животных, при инфицировании людей вызывающая респираторные инфекции различной степени тяжести. Долгое время инфекция считалась зоонозной, но в 1960-х годах коронавирусы (CoV) были признаны

возбудителями болезней человека. До начала двухтысячных годов среди населения циркулировали четыре типа коронавируса (CoV): 229E, OC43, NL63 и HKU1 [7]. В 2002 году был выделен коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), спровоцировавший подъем заболеваемости атипичной пневмонией, которая получила название «тяжелый острый респираторный синдром» (ТОРС) в 2012 году - коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и недавно появившийся SARS-CoV-2 [37]. Существует всего 3 серии случаев, в которых сообщается о 41 ребенке, пострадавшем от SARS-CoV, инфекция у детей протекала в более легкой форме, летальные исходы не были зарегистрированы. Также большинство исследований серий пациентов, инфицированных MERS-CoV, сообщают о низкой доле (0,1—4%) детей, в другом исследовании говорится о том, что большая часть детей (42%) не имели значимых клинических симптомов. Таким образом, инфекции SARS-CoV, MERS-CoV поражали детей реже и менее серьезно по сравнению с взрослыми [37]. Однако, распространенные циркулирующие сезонные коронавирусы достаточно часто поражают детей, и вызывают симптомы, такие как лихорадка, ринит, отит, фарингит, ларингит, бронхит, бронхиолит, пневмония и в 57% случаев желудочно-кишечные симптомы (которые чаще встречаются у детей, чем у взрослых). Результаты 5-летнего мониторинга за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в препандемическом периоде, проведенном Тимченко В. Н. и соавторами, показал, что появлению в 2019 г. SARS-CoV-2 предшествовала неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по сезонной коронавирусной инфекции,

имелась выраженная тенденция к увеличению удельного веса случаев ОРВИ, связанных с коронавирусами [7].

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) седьмой из известных коронавирусов, способный поражать человека. SARS-CoV-2 - это высоко трансмиссивный и патогенный коронавирус, возникший в конце 2019 года и вызвавший пандемию острого респираторного заболевания, получившего название «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19) [21]. Передача инфекции в основном происходит от заболевших лиц и бессимптомных носителей вируса другим людям при близком контакте через капли отделяемого из дыхательных путей, при непосредственном физическом контакте с инфицированными, при контакте с контаминированными предметами и поверхностями или аэрозолями [1]. Инкубационный период составляет от 2 до 14 дней, но чаще всего от 3 до 7 дней [18].

COVID - 19 на начальных этапах пандемии был распространен преимущественно среди взрослого населения, количество случаев выявления COVID-19 среди детей оставалось незначительным. По мере распространения вируса SARS-CoV-2, совершенствования методов и наращивания ресурсов для диагностики, количество подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции среди детей значительно увеличилось [33]. Однако, согласно статистике из разных стран мира, по сравнению со взрослой популяцией, в процентном отношении количество случаев среди детского населения остается небольшим : по состоянию на март 2021 года в США было зарегистрировано примерно 2592619 случаев COVID-19 среди людей моложе 18 лет из них 300 случаев смерти. Распространенность SARS-CoV-2 в США варьируется в зависимости от возраста:

17% детей в возрасте до 2 -х лет, 25 % детей в возрасте от 6 до 10 лет и 23% в возрасте от 10 до 14 лет [5]. Доля детей до 10 лет от всех пациентов с COVID - 19 в Швейцарии составляет 0,4%, Швеции - 0,5%, Индии - 2,5%. Доля детей 10-18/19 лет от всех случаев заболевания составляет Швейцария 2,4%, Швеция -1,3%, Индия - 5% [8]. В исследование проведенным Китайским центром по контролю и профилактике заболеваний из 72 314 случаев коронавирусной инфекции, менее 1% были моложе 10 лет [6]. Согласно государственному докладу Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году»: всего в Российской Федерации в 2020 г. выявлено более 3 159 млн случаев коронавирусной инфекции в 85 регионах, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 2152,63. В возрастной структуре заболевших COVID-19 отмечено, что преимущественно поражаемым контингентом были лица в возрасте от 30 до 64 лет. Доля детей на протяжении всего периода наблюдения в общей возрастной структуре не менялась [3]. За первые 6 месяцев 2020г. в Российской Федерации было зарегистрировано 47712 случаев COVID-19 у детей, что составило 8,4% от общего числа случаев болезни [5]. В структуре заболевших COVID-19 по социальному статусу среди учащихся на долю школьников приходилось 5,1 %, студентов – 1,8 %, а дети дошкольного возраста в общей структуре больных COVID-19 составили 3,3 %. [3]. Таким образом, пациенты с COVID - 19 среди детского населения распределены по возрастным группам неравномерно, на детей приходится малая доля от всех подтвержденных случаев возникновения

новой коронавирусной инфекции. Относительно малое число заболевших детей ограничивает нас в сведениях о различных клинических проявлениях, осложнениях, путях передачи, степени тяжести и прогнозах у детей и подростков, т.к. крупные исследования в этой популяции на данный момент провести затруднительно [20]. Необходимость накапливать и обобщать знания о течении COVID-19 в детском возрасте возрастает, несмотря на то, что подавляющее большинство детей с COVID-19 избавлены от тяжелого течения, тем не менее, есть дети у которых может развиваться гипервоспалительный ответ, аналогичный тому, который наблюдается у взрослых с COVID-19. Также ряд ученых высказывают гипотезу о ключевой роли детей в передаче инфекции и динамике вспышек [21]. Изучение особенностей течения коронавирусной инфекции у детей является важной задачей для эффективных мер по борьбе со вспышками [21].

Признаки и симптомы новой коронавирусной инфекции у детей можно разделить на широкие клинические категории: а) верхние дыхательные пути - ринорея, кашель, гиперемия задней стенки глотки и заложенность носа; б) со стороны нижних дыхательных путей - признаки дыхательной недостаточности (периоральный цианоз, участие вспомогательных мышц в акте дыхания, западение уступчивых мест грудной клетки), снижение сатурации; в) со стороны желудочно-кишечного тракта - рвота, диарея, боль в животе и вздутие живота; д) другие признаки и симптомы, включая головную боль, сниженный аппетит, лихорадку, тахикардию, приступообразный плач, усталость /сонливость и гипотонию, «ковидные пальцы» в отсутствие иных симптомов болезни (пальцы или отдельные фаланги с признаками кожного васкулита, болезненные, внешне похожие на отмороженные, описаны у

детей в Испании, США) [8,12]. В настоящее время данный симптом может использоваться как патогномоничный для установления диагноза COVID-19 у детей даже в лабораторно не подтвержденных случаях [8]. У 7469 детей проанализированы начальные симптомы болезни, отмечавшиеся при первичном обращении за медицинской помощью: у 18,2% детей в дебюте болезни отмечено повышение температуры: до субфебрильных цифр – у 70,5% детей, до фебрильных цифр – у 26% детей, гипертермия выше 39°C была у 3,5% детей. Кашель регистрировали в 50,8% случаев, при этом сухой кашель был у 2/3 пациентов. Ринит/ринофарингит при новой коронавирусной инфекции не частый симптом (в отличие от других респираторных вирусных инфекций) и развивался лишь у каждого четвертого ребенка [31]. Также другими авторами приводится следующая статистика: одышка чаще встречается в возрастной группе младше 1 года. Желудочно-кишечные симптомы, включая диарею и рвоту, одинаково часто встречались в возрастной группе от 1 года до 10 лет и старше 10 лет. Головные боли отмечались в основном в возрастной группе старше 10 лет [13]. Такие патогномоничные для COVID-19 симптомы как потеря обоняния (аносмия) и вкуса (агевзия) регистрировались только у 17% детей, что связано с невозможностью ребенка, особенно раннего возраста, описывать эти ощущения [31]. Также у детей, наблюдавшихся с легкой и среднетяжелой формами COVID-19, были выявлены кожные высыпания. Экзантема при коронавирусной инфекции у детей является одним из симптомов. Несмотря на частое обнаружение уртикарной сыпи, прямой связи с аллергологическим анамнезом не выявлено. Доля бессимптомных пациентов составляла в возрасте 0-12 мес 7,4%, от 1 года до 10 лет 19,7% и старше 10 лет 12,5% [13]. Таким образом, в детском возрасте симптомы несколько отличаются от таковых

у взрослого населения, практически не встречаются патогномичные симптомы для взрослого населения, такие как агевзия, аносмия, чаще встречались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. Изменения в лабораторных и инструментальных данных у детей с новой коронавирусной инфекцией следующие: лимфоцитопения, которая является важной особенностью COVID-19 у взрослых и считается одним из показателей, позволяющих прогнозировать тяжесть заболевания, редко встречалась у детей с COVID-19 [18]. В мета-анализе педиатрических случаев наиболее частыми изменениями лабораторных показателей были высокие уровни ферритина и прокальцитонина примерно у 25%, высокий уровень СРБ примерно у 20% пациентов [5]. Ряд авторов приводит другие данные лабораторных исследований у детей с коронавирусной инфекцией: количество лейкоцитов обычно в норме или снижено, с уменьшением количества лимфоцитов; прогрессирующая лимфоцитопения в тяжелых случаях. С-реактивный белок (СРБ) в норме или повышен. Прокальцитонин (ПКТ) в большинстве случаев нормальный. Уровень ПКТ > 0,5 нг / мл указывает на ко-инфекцию бактериями. В тяжелых случаях может наблюдаться повышение активности печеночных, мышечных ферментов и миоглобина, а также повышение уровня D-димера [18]. Пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии, имели высокий уровень азота мочевины в крови и тенденцию к более высоким значениям уровню креатинина [24].

В большинстве стран при оценке тяжести руководствуются наличием или отсутствием признаков дыхательной недостаточности, развитием пневмонии и ОРДС, выделяя бессимптомные, легкие, среднетяжелые, тяжелые (тяжелая пневмония) и критические формы (ОРДС,

септический шок, сепсис, МВС) [2]. Согласно данным приведённым в статье [5] в детской популяции COVID-19 в 49,9% (9520) случаев протекал легко, в 17,6% (3384) – в среднетяжелой форме, а тяжелые формы регистрировались крайне редко – 0,2% (45) всех заболевших. Было предложено несколько факторов, объясняющих снижение тяжести COVID-19 у детей. Один из факторов, объясняющий причину более легкого течения коронавирусной инфекции у детей, это особенности строения и количество рецепторов АПФ-2 (ангиотензин-превращающего фермента 2) более низкие уровни экспрессии АПФ-2 в альвеолярных клетках, что является основополагающим механизмом, с помощью которого SARS-CoV-2 проникает в клетки [5,22]. Ряд ученых считает, что более легкому течению COVID - 19 у детей также способствует: наличие вирус-вирусного взаимодействия и конкуренции вирусов, более высокие уровни антител против вируса т.к. дети чаще болеют респираторными инфекциями, чем взрослые [5,10]. Таким образом, тяжесть заболевания у детей обычно ниже: только от 1% до 5% случаев квалифицируются как тяжелые, по сравнению с 10-20% у взрослых [5]. В детской популяции преобладает бессимптомное, легкое, реже среднетяжелое течение новой коронавирусной инфекции. Выздоровление в легких и среднетяжелых случаях обычно наступает в течение 1-2 недель. Госпитализация требуется менее чем 10% детей [2,8]. Но, несмотря на то, что болезнь протекает легко у большей части детей, есть пациенты, нуждающиеся в госпитализации, в апреле-мае 2020 г. начали появляться сообщения о детях с Кавасаки-подобным синдромом и инфекционно-токсическим шоком. Это явление впоследствии было названо мультисистемным воспалительным синдромом детей (multi-system

inflammatory syndrome in children, MIS-C) [4].

Среди 9353 педиатрических пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и сопутствующими заболеваниями - 481 (5,1%) имели тяжелую форму COVID-19 и / или были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Напротив, только 579 из 275 661 (0,21%) педиатрических пациентов без сопутствующих заболеваний имели тяжелые проявления COVID-19 [23]. Анализ выявил более высокий риск тяжелой формы COVID-19 у детей с сопутствующими заболеваниями, чем у здоровых детей [23]. Осложненные формы болезни преимущественно развиваются у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, с иммунодефицитными состояниями различного генеза, ко-инфекциями. В отличие от взрослых, существуют противоречивые данные о сопутствующих заболеваниях, которые повышают риск осложнений и более тяжелого течения COVID-19 у детей, однозначного ответа на этот вопрос нет. Большинство ученых сошлись во мнении что ожирение является наиболее часто сопутствующей патологией среди госпитализированных детей с положительным тестом на COVID. Ретроспективное исследование, проведенное в Ухане, Китай, показало, что повышенный индекс массы тела (ИМТ) коррелировал с повышенным риском смертности у пациентов с COVID-19 в возрасте от 14 до 45 лет [19]. В другом исследовании, проведенном в США 30% (14 из 46) госпитализированных детей с положительным результатом на COVID-19 страдали ожирением, но не было отмечено корреляции между ожирением и поступлением в отделение интенсивной терапии [23]. Анализ данных о случаях заболеваний детей в Мексике показал, что дети с ожирением на 39% чаще болеют инфекцией SARS-CoV-2 [25]. В другом исследовании сообщалось, что трое подростков с Covid-19 и септическим шоком также

страдали ожирением [6]. Таким образом, ожирение можно отнести к коморбидным состояниям повышающим риск тяжелого течения коронавирусной инфекции у детей.

Данные, касающиеся течения COVID-19 у детей с хроническими заболеваниями со стороны системы дыхания, неоднозначны. Так в Нью-Йорке из 45 детей, госпитализированных в стационар, лишь у 11 детей (24,4%) в анамнезе была бронхиальная астма, при этом связи с дальнейшим переводом в отделение интенсивной терапии не наблюдалось [24]. В другом исследовании из данных 21161 пациента моложе 18 лет с подтвержденной коронавирусной инфекцией бронхиальная астма наблюдалась у 806 детей (3,8%), но данных о тяжелом течении, случаях смерти получено не было [25]. Результаты другого мета-анализа выявили следующее: только в двух докладах содержалась информация об астме как потенциальном факторе риска инфекции COVID-19, но данные о тяжести или смертности – у детей с бронхиальной астмой отсутствовали [26]. Итальянское исследование показало гораздо более низкую распространенность астмы в детской когорте COVID-19, чем в общей популяции (2% против 11%) [27]. Исследователи предположили, что у педиатрических пациентов с бронхиальной астмой из-за адаптации иммунного ответа меньше вероятность заражения коронавирусной инфекцией [27]. На данный момент не существует достоверной связи бронхиальной астмы с частотой и тяжестью заболевания детей новой коронавирусной инфекцией.

В других исследованиях были описаны случаи сопутствующих заболеваний со стороны нервной системы в детской популяции с подтвержденным COVID-19. Так имеются данные о более частой госпитализации в отделение интенсивной терапии пациентов с судорожным синдромом в анамнез [24]. Заболеваемость

коронавирусной инфекцией у детей с фебрильными судорогами колеблется от 6,9% до 9,9%, но более половины из тех, у кого результат теста положительный, может иметь ко-инфекцию другим вирусом. Поэтому невозможно достоверно определить связь фебрильных судорог и более частого инфицирования SARS-CoV-2 [35]. В исследовании, проведенном в Нью-Йорке с участием 67 госпитализированных детей, 23,1% пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, имели в анамнезе эпилепсию [6]. К сожалению, более полные данные о детях с неврологическими заболеваниями и их риске заражения COVID-19 отсутствуют.

Имеющиеся данные о риске COVID-19 у пациентов с иммунодефицитом и / или иммуносупрессией противоречивы. По данным зарубежных авторов из Мексики наличие иммунодефицита увеличивало на 23% случаи инфицирования SARS-CoV-19. У детей с иммунодефицитом в 4 раза выше частота возникновения пневмонии COVID-19 и в 8 раз выше вероятность госпитализации с SARS-CoV-2 / MIS-C [25]. В Испании из 51 случаев заболевания COVID-19 у 8(15%) детей имелся иммунодефицит [29]. В исследовании проведенном в Южной Корее среди 91 педиатрического пациента не было выявлено случаев иммунодефицита [28]. По данным российских ученых первичные иммунодефицитные состояния не увеличивают риски заражения SARS-CoV-2, смертельные исходы не были описаны [8]. Данные различия могут быть обусловлены разными нозологиями, включаемыми в понятия иммунодефицит, а также с качеством оказываемой помощи детям с иммунодефицитными состояниями.

Систематические обзоры показывают, что пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) имеют высокий риск респи-

раторных заболеваний, а также смертности [30]. Однако, в исследование, проведенном в Испании были получены данные из 43 детских госпиталей о 16 детях с подтвержденным SARS-CoV-2 и хроническими заболеваниями почек. Из данной выборки 3 пациента после трансплантации почки, 3 – на хроническом диализе, 3 – с ХБП II стадии и 7 детей с нормальной клубочковой фильтрацией. Только 3 ребенка имели бессимптомное течение COVID-19. У 4 пациентов на фоне течения COVID-19 был диагностирован стероидзависимый нефротический синдром, из них у 2 пациентов рецидив заболевания. Никому не потребовалась интенсивная терапия [31]. С 26 марта по 15 июля 2020 г. в Великобритании подтверждено 220 случаев COVID-19 у детей, из которых 44,4% имели сопутствующие заболевания, из них у 2 пациентов, состоящих в регистре, с IV–V стадиями хронической болезни почек (ХБП), оба пациента достигли клинического выздоровления [30]. В исследовании проведенным в госпиталях Нью Дели сообщается о 88 пациентах (67 мальчиков) с ХБП и средним возрастом 10 лет, которые обратились в период с 21 апреля 2020 г. по 11 июня 2021 г из них 27 имели бессимптомное течение. Симптомы у 61 пациента включали лихорадку (59,1%), кашель (38,6%), респираторный дистресс синдром (15,9%) и диарею (10,2%). Вначале болезнь классифицировалась как легкая 51 человек, умеренная 8 человек и тяжелая у двух пациентов соответственно. Нефротический синдром был наиболее частым основным диагнозом, у 24 (54,5%) из них был рецидив, а у 27 (61,4%) - стероид-чувствительное заболевание. Трое из 88 пациентов, двое с рецидивом стероид-резистентного нефротического синдрома и один с ХБП 1–4, умерли, что привело к расчетной смертности в 3,4%. Оставшиеся 38 пациентов были выписаны без каких - либо

осложнений. Из 47 пациентов, изолированных дома, у четырех развился ОПН 1 стадии, которая разрешилась спонтанно; другие выздоровели без осложнений [33]. Великобритания, Италия, Индия, Бразилия, США выпустили рекомендации по ведению больных с заболеваниями почек. Во всех рекомендациях говорится о том что дети с уремией и находящиеся на диализе и/или после трансплантации почки относятся к группе риска заражения COVID-19 из-за ослабленной иммунной системы, большого количества сопутствующих заболеваний и необходимости частых госпитализаций [7]. Ряд ученых сошлись во мнении, что дети с заболеваниями почек имеют более высокие риски заражения коронавирусной инфекцией, но демонстрируют такое же относительно легкое течение, как и здоровые [30, 32]. По мнению других авторов, дети с ХБП и COVID-19 от умеренной до тяжелой степени или с рецидивом нефротического синдрома подвержены риску не только заражения, но и тяжелых осложнений, включая тяжелую ОПП и смертность, что подтверждается данными исследования [33].

Исследования течения COVID-19 у детей с заболеваниями эндокринного профиля, в том числе диабетом первого типа, показали следующие результаты : в перекрестном электронном опросе 68 итальянских педиатрических диабетических центров, в период с 20 февраля по 14 апреля 2020г, только у восьми пациентов был диагностирован COVID-19 (диапазон от 6 до 16 лет): у одного в дебюте диабета и у семи пациентов с установленным диабетом (диабет в течение 1-11 лет), все из которых не имели симптомов или имели только легкие симптомы [34]. Пациенты с сахарным диабетом 1 типа слабо представлены среди пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Однако младенцы и дети с несладким диабетом, у которых развиваются респираторные осложнения

COVID - 19, имеют повышенный риск высокого содержания натрия в сыворотке крови, содержание натрия в крови увеличивается при заболевании из-за таких факторов, как уменьшение потребления жидкости, увеличение потерь жидкости. Еще более высокий риск гипернатриемии наблюдается у пациентов с ожирением и диабетом 1 типа и может осложняться венозным тромбозом, ухудшать прогноз для жизни [34]. Таким образом, сахарный диабет не повышает риска заражения SARS-CoV-2, однако может ухудшать прогноз, и приводить к серьезным осложнениям среди детского населения.

Моноинфекция, обусловленная вирусом SARS-CoV-2, чаще протекает в виде легкого или среднетяжелого поражения верхних отделов дыхательных путей, в то время как коинфекция с другими респираторными вирусами (респираторно-синцитиальный, риновирус, бокавирус, аденовирус) утяжеляет течение заболевания и приводит к поражению нижних отделов респираторного тракта (пневмония, бронхолит) [6]. В многонациональном европейском исследовании 582 детей с подтвержденным SARS-CoV-2 дополнительные вирусы были обнаружены у 5%, включая энтеровирус или риновирус, вирус гриппа, вирус парагриппа, аденовирус, RSV, бокавирус, метапневмовирус человека и другие коронавирусы [6]. Мета-анализ показал, что 5,6% педиатрических пациентов имели ко-инфекцию; в этой группе у 58% была *Mycoplasma pneumoniae*, у 11,1% - грипп А или В, у 9,7% - респираторно-синцитиальный вирус; у остальных были другие распространенные типы вирусных и бактериальных инфекций [5]. В целом данные о наличии вирусных ко-инфекций у детей, инфицированных COVID - 19, ограничены. Имеются также ограниченные данные о влиянии этих ко-инфек-

ций либо на повышение предрасположенности пациента к COVID-19, либо на более тяжелое течение болезни [19].

Выводы: COVID - 19 среди детского населения имеет тенденцию протекать в легкой или бессимптомной форме, однако у ряда детей выявляются тяжелые формы новой коронавирусной инфекции. Осложненные формы болезни чаще развиваются у детей с неблагоприятным преморбидным фоном. На данный момент, доказательства особенностей клинических проявлений COVID-19 у детей с сопутствующими заболеваниями в большинстве своем ограничиваются небольшими сериями случаев и их описаниями, а результаты исследований взрослых не могут быть экстраполированы на детей. Согласно полученным

данным, достоверная связь повышения рисков развития тяжелых форм и осложнений COVID-19 существует в отношении ожирения, сахарного диабета, заболеваний почек и ко-инфекции. Знание различных клинических проявлений SARS-CoV-2 у детей и подростков возможно позволит раньше поставить диагноз и начать лечение, правильно оценивать риски развития осложнений и более тяжелого течения коронавирусной инфекции у детей, устанавливать профилактические меры, а также увеличит настороженность врачебного сообщества в отношении детей с отягощенным анамнезом (ожирение, сахарный диабет, хронические заболевания почек, иммунодефицитные заболевания, неврологические нарушения).

ЛИТЕРАТУРА

Alekseeva E.I, Antsiferov M.B, LS Aronov et al. Clinical protocol for the treatment of children with a new coronavirus infection (COVID-19) who are inpatient treatment in medical organizations of the state health system of the city of Moscow; Moscow: GBU "NIIOZMM DZM", 2021; Russian (Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Е. И. Алексеева, М. Б. Анциферов, Л. С. Аронов [и др.]; М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021;)

Vaimukhambetova D.V., Gorina A.O., Rumyantsev M.A., Shikhaleva A.A., El-Taravi Ya.A., Bondarenko E.D., Kapustina V.A., Moonblit D.B. Postcovid state in adults and children. Pulmonology. Russian (Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А., Шихалева А.А., Эль-Тарави Я.А., Бондаренко Е.Д., Капустина В.А., Мунблит Д.Б. Постковидное состояние у взрослых и детей. Пульмонология. 2021; 31(5):562-570.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570>

Gorelov A.V, Nikolaeva S.V, Akimkin V.G. New coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. Pediatrics. G.N. Speransky. 2020; 99 (6): 57–62. Russian

(Горелов А.В., С.В. Николаева, В.Г. Акимкин. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 57–62.)

Zvereva N.N., M.A. Sayfullin, A. Yu. Rtishchev, O. V. Shamsheva, N.Yu. Wheat. Coronavirus infection in children. Pediatrics. G.N. Speransky. 2020; 99 (2): 270-278. Russian (Зверева Н.Н., М.А. Сайфуллин, А.Ю. Ртищев, О.В. Шамшева, Н.Ю. Пшеничная. Коронавирусная инфекция у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (2): 270–278.)

Kagantsov I.M., V.V. Sizonov, V.G. Svarich, K.P. Piskunov, Yu.A. Kozlov. Features of the course and tactics of managing children with kidney and urinary tract diseases during a pandemic of the new coronavirus infection COVID-19. Pediatrics. G.N. Speransky. 2021; 100 (4): 74-79. Russian (Каганцов И.М., В.В. Сизонов, В.Г. Сварич, К.П. Пискунов, Ю.А. Козлов. Особенности течения и тактики ведения детей с заболеваниями почек и мочевых путей во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (4): 74–79.)

Namazova-Baranova L.S., A.A. Baranov. COVID-19: what pediatricians have learned about the characteristics of the immune response to a new coronavirus

infection in a year of fighting it. *Pediatrics*. G.N. Speransky. 2020; 99 (6): 32-51. Russian (Намазова-Баранова Л.С., А.А. Баранов. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 32–51.)

Timchenko V.N, Sukhovetskaya V.F, Chernova T.M et al. Results of 5-year monitoring of the circulation of seasonal Coronaviruses in hospitalized children in the pre-pandemic period. *Childhood infections*; 20 (1): 5-11. (Тимченко В.Н, Суховецкая В.Ф, Чернова Т.М и др. Результаты 5-летнего мониторинга за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в препандемическом периоде. *Детские инфекции*; 20 (1):5-11.

On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021. Russian. (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021).

WHO. Clinical case management of covid 19. Variable recommendations from 25 January 2021. (ВОЗ. Клиническое ведение случаев ковид 19. Вариативные рекомендации от 25 января 2021г.)

Bhuiyan M.U., Stiboy E., Hassan M.Z., Chan M., Islam M.S., Haider N., Jaffe A., Homaira N. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39:667–677. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.078.

Boyan K, Tsankov, Joannie M, Allaire, Michael A, Irvine, Alison A, Lopez, Laura J, Sauv e, Bruce A, Vallance, Kevan Jacobson, Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis, *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 103, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.163>.

Case SM, Son MB. COVID-19 in *Pediatrics*. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021 Nov;47(4):797-811. doi: 10.1016/j.rdc.2021.07.006.

Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Sep;55(9):2412-2418. doi: 10.1002/ppul.24909.

Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and

Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr*. 2020;223:14-19.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2020.05.006

Chen, Zhi-Min et al. “Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus.” *World journal of pediatrics* : WJP vol. 16,3 (2020): 240-246. doi:10.1007/s12519-020-00345-5

Christy A. COVID-19: A Review for the Pediatric Neurologist. *J Child Neurol*. 2020 Nov;35(13):934-939. doi: 10.1177/0883073820939387.

Ciprandi G, Licari A, Filippelli G, Tosca MA, Marseglia GL. Children and adolescents with allergy and/or asthma seem to be protected from coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(3):361-362.

Devika Dixit, Nipunie Rajapakse; Human and novel coronavirus infections in children: a review, *Paediatrics and International Child Health*, 41:1, 36-55, DOI: 10.1080/20469047.2020.1781356

Frenkel, L. D., Gomez, F., & Bellanti, J. A. (2021). COVID-19 in children: Pathogenesis and current status. *Allergy and asthma proceedings*, 42(1), 8–15. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.200104>

Genovese G, Colonna C, Marzano AV. Varicella-like exanthem associated with COVID-19 in an 8-year-old girl: a diagnostic clue? *Pediatr. Dermatol*. 2020; 37 (3): 435–436. doi: 10.1111/pde.14201.

Han MS, Choi EH, Chang SH, et al. Clinical characteristics and viral RNA detection in children With coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea [published online ahead of print August 28, 2020]. *JAMA Pediatr*. 2021;175:73. 10.1001/jamapediatrics.2020.398

Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(3):141–154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.

Krishnasamy S, Mantan M, Mishra K, Kapoor K, Brijwal M, Kumar M, Sharma S, Swarnim S, Gaiind R, Khandelwal P, Hari P, Sinha A, Bagga A. SARS-CoV-2 infection in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2021 Sep 14:1–9. doi: 10.1007/s00467-021-05218-1.

Leon-Abarca JA. Obesity and immunodeficiencies are the main pre-existing conditions associated with mild to moderate COVID-19 in children. *Pediatr Obes*. 2020;15(12):e12713. doi:10.1111/ijpo.12713

Marlos Melo Martins, Arnaldo Prata-Barbosa & Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (2021) Update on

- SARS-CoV-2 infection in children, *Paediatrics and International Child Health*, 41:1, 56-64, DOI: 10.1080/20469047.2021.1888026
- Melgosa M, Madrid A, Álvarez O, Lumbreras J, Nieto F, Parada E, Perez-Beltrán V; Spanish Pediatric Nephrology Association. SARS-CoV-2 infection in Spanish children with chronic kidney pathologies. *Pediatr. Nephrol.* 2020 Aug; 35 (8): 1521–1524. doi: 10.1007/s00467-020-04597-1.
- Moore JT, Ricaldi JN, Rose CE, et al. Disparities in incidence of COVID-19 among underrepresented racial/ethnic groups in counties identified as hotspots during June 5–18, 2020 – 22 States, February–June 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69 (33): 1122–1126. doi: 10.15585/mmwr.mm6933e1.
- Patel N. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol.* (2020) 41:102573. 10.1016/j.amjoto.2020.102573
- Perez-Martinez A, Guerra-Garcia P, Melgosa M, et al. Clinical outcome of SARS-CoV-2 infection in immunosuppressed children in Spain [published online ahead of print August 30, 2020]. *Eur J Pediatr.* 2020;180:967-971. 10.1007/s00431-020-03793-3
- Perikleous, E, Tsalkidis, A, Bush, A, Paraskakis, E. Coronavirus global pandemic: An overview of current findings among pediatric patients. *Pediatric Pulmonology.* 2020; 55: 3252- 3267. <https://doi.org/10.1002/ppul.25087>
- Plumb L, Benoy-Deeney F, Casula A, Braddon FEM, Tse Y, Inward C, et al. COVID-19 in children with chronic kidney disease: findings from the UK renal registry. *Arch. Dis. Child.* 2020 Jul 24: archdischild-2020-319903. doi: 10.1136/archdischild-2020-319903.
- Pshenichnaya N. Yu., I. A. Lizinfeld, G. Yu. Zhuravlev, A.A. Ploskireva, V. G. Akimkin. Covid-19 epidemic process in the russian federation: interim results. 1th report. Federal Budgetary Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia
- Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes Care.* 2020 Nov;43(11):2870-2872. doi: 10.2337/dc20-1321.
- She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020;1–8. 10.1002/jmv.25807
- Siebach MK, Piedimonte G, Ley SH. COVID-19 in childhood: Transmission, clinical presentation, complications and risk factors. *Pediatric Pulmonology.* 2021;56:1342–1356. 10.1002/ppul.25344
- Yasuhara, J, Kuno, T, Takagi, H, Sumitomo, N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatric Pulmonology.* 2020; 55: 2565 2575. <https://doi.org/10.1002/ppul.24991>
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 May;39(5):355-368. doi: 10.1097/INF.0000000000002660.

ДЕТСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Ульченко Т. С.¹, Мингаирова А. Г.¹

¹ федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Мингаирова Александра Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. mingairova1@yandex.ru

Резюме

Весной 2020 года из различных стран мира начинают выходить публикации с сериями наблюдений о детях, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, с симптомокомплексом, напоминающим проявления болезни Kawasaki, но с более высокой частотой развития вазогенного шока. Из перечня предлагаемых вариантов названия данного синдрома медицинским сообществом было выбрано «Детский мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19», которое было внесено в МКБ-10 под кодом U10 и U10.9. Согласно приводимой статистике, имеется риск увеличения числа пациентов с тяжелыми формами данного заболевания в будущем. Целью данного литературного обзора является представление актуальной информации о данном заболевании и привлечение внимания специалистов различного профиля для объединения усилий по изучению данной патологии. В целом, результаты исследований предполагают, что детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМВС) является постинфекционным иммуноопосредованным воспалительным заболеванием. Однако, требуется больше исследований, посвященных патогенезу данного синдрома, так как понимание механизма развития позволяет выбрать более рациональные терапевтические стратегии. Нами приведены критерии диагностики ДМВС, предлагаемые Центром по контролю и профилактике заболеваний США, Всемирной организацией здравоохранения и консенсусом специалистов Великобритании. Также нами приводятся критерии ДМВС по частоте встречаемости, которые могут служить ориентиром в постановке диагноза. Проблема ДМВС является мультидисциплинарной, так как начальные проявления ДМВС схожи с начальными проявлениями других инфекционных заболеваний, вследствие чего дети госпитализируются в инфекционные отделения стационаров с подозрением на кишечную инфекцию, нейроинфекцию, хирургические отделения стационаров. Терапия заболевания подбирается индивидуально и зависит от клинических проявлений и тяжести состояния. В международных и отечественных рекомендациях предлагается включение антибиотиков, внутривенных иммуноглобу-

линов, антикоагулянтов, антиагрегантов, кортикостероидов, рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 (анакинра), ингибитора интерлейкина-6 (тоцилизумаб), моноклональных антител к ФНО- α (инфликсимаб). Четких критериев, определяющих показания к применению той или иной схемы терапии при лечении больных с ДМВС, до настоящего времени нет. По аналогии с болезнью Кавасаки, ДМВС, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией, вероятно, способен приводить к развитию тяжелых кардиоваскулярных осложнений в отдаленных исходах. Приведенный нами клинический пример подтверждает сложность дифференциального диагноза и лечения пациента с ДМВС. Осведомленность о риске развития детского мультисистемного воспалительного синдрома после перенесенной коронавирусной инфекции, о предлагаемых критериях диагностики и методах лечения – необходимость, продиктованная современной ситуацией в мире.

Ключевые слова: COVID-19, детский мультисистемный воспалительный синдром, болезнь Кавасаки, критерии диагностики, лечение.

Список используемых сокращений:

БК – болезнь Кавасаки

ГКС – глюкокортикостероиды

ДМВС – детский мультисистемный воспалительный синдром

ВВИГ – иммуноглобулин для внутривенного введения

ИЛ – интерлейкин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2

NT-proBNP – N-терминальная часть прогормона мозгового натрийуретического пептида

SARS-CoV-2 – коронавирус, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного синдрома в 2019–2021 гг.

Введение

В начале пандемии COVID-19 у педиатрического сообщества были основания ожидать более легкое течение данной инфекции у детей по сравнению со

взрослыми пациентами. Данные статистики в начале 2020 года, подтверждали это предположение, так как дети состав-

ляли 8,4% от числа всех заболевших. Тяжелая форма наблюдалась лишь у 0,2% пациентов [1].

По прошествии нескольких месяцев после начала пандемии, а именно 27 апреля 2020 года, общество педиатров интенсивистов Великобритании (PICS) выпустило документ [24], в котором было указано на возрастание числа детей с неким новым заболеванием, ассоциированным с положительными тестами на SARS-CoV-2. Описываемые пациенты нуждались в интенсивной терапии, находились в критическом состоянии с шоком и полиорганной недостаточностью. Некоторые из них имели признаки, напоминающие синдром Кавасаки, однако, многих пациентов отличало наличие вазогенного шока. В начале мая 2020 года в журнале *Lancet* вышла первая публикация с описанием 8 детей от 4 до 14 лет, которые поступили в реанимацию стационара в г. Лондоне с мультисистемным воспалением и указаниями на перенесенную коронавирусную инфекцию [26]. Далее из различных стран мира начинают выходить публикации с сериями наблюдений о детях с похожими симптомами.

Первоначально данное заболевание фигурировало под разными названиями, такими как «Кавашок», «Кавасаки-подобное заболевание (КПЗ)», «Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (PMIS)», «Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C)». Из перечня вариантов названия данного синдрома медицинским сообществом было выбрано «Детский мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19», которое было внесено в МКБ-10 под кодом U10 и U10.9 [19].

Осенью 2020 г. в Санкт-Петербурге наблюдалось резкое увеличение числа детей с ДМВС, поступающих в стацио-

нары города. Менее чем за 3 месяца (ноябрь 2020 г. – январь 2021 г.) было госпитализировано 42 пациента, удовлетворяющих критериям постановки диагноза ДМВС, ассоциированного с COVID-19. Частота болезни Кавасаки в «доковидное» время в Санкт-Петербурге не превышала 1,6 на 100 тысяч детей до 18 лет. ДМВС, ассоциированный с COVID-19, только за последние месяцы 2020 г. составил 5,2 на 100 тыс., а в перерасчете на 12 месяцев способен превысить 20 на 100 тысяч детей в возрасте до 18 лет [16]. Таким образом, мы столкнулись с угрозой примерно 10–15-кратного увеличения числа пациентов с тяжелыми формами данного заболевания.

По статистике CDC на 1 марта 2021 г. в США всего зарегистрировано 2617 случаев ДМВС, из которых 33 случая (1,3%) закончились летально [12].

Основная часть

1. Этиология и патогенез заболевания

В обзорной статье, посвященной мультисистемному воспалительному синдрому у детей, исследователи рассматривают данное заболевание как спектр поствирусной, иммуноопосредованной реакции, подобной болезни Кавасаки [17]. Авторы отмечают важность повреждения эндотелия и активации пути ИЛ-1 как общей детерминанты патогенеза ДМВС и БК.

Болезнь Кавасаки – васкулит средних и мелких артерий неустановленной этиологии, наиболее часто встречающийся у детей грудного и раннего возраста [2]. В 2004 г. Rowley et al. предложили свою гипотезу этиологии БК, которая подразумевала инфицирование респираторным инфекционным агентом с тропизмом к сосудистой ткани. Следует отметить, что исследователи описывали данный патоген, как РНК-вирус, распространенный повсеместно [25]. Хотя предполагалось, что БК вызвана вирусной инфекцией,

исследования остались без однозначного результата, учитывая отсутствие верификации предполагаемого вирусного патогена.

Синдром мультисистемного воспаления у детей, связанный с COVID-19 нашел свое отражение и в методических рекомендациях МЗ РФ [1], где данное заболевание рассматривается как вариант вирус-индуцированного вторичного гемофагоцитарного синдрома с развитием цитокинового шторма, который проявляется массивной активацией иммунных клеток.

Инфицирование SARS-CoV-2, вероятно, вызывает стимуляцию макрофагов с последующей активацией Т-хелперных клеток. Это, в свою очередь, приводит к высвобождению цитокинов, стимуляции макрофагов, нейтрофилов и моноцитов, наряду с активацией плазматических клеток, выработки антител, что приводит к гипериммунному ответу [3, 9]. Нарушение регуляции иммунитета характеризуется лимфопенией (в частности, НК-клетки, Т-лимфоциты CD4 и В-лимфоциты) и устойчивой избыточной выработкой провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, гранулоцитарных колоний-стимулирующих факторов и маркеров воспаления (С-реактивный белок, сывороточный ферритин), что может приводить к полиорганной недостаточности и гибели пациента [1, 22].

Однако, в метаанализе, проведенном Ahmed, Mubbasheer, et al [8] обращают внимание, что в отличие от цитокинового шторма у взрослых, который чаще развивается в разгаре заболевания в конце первой недели, ДМВС манифестирует в период от 3 до 4 недель после заражения. Появление мультисистемного воспаления не коррелирует с тяжестью

течения COVID-19, что подтверждает отсутствие симптомов, предшествующих развитию ДМВС у некоторых пациентов. По-видимому, меньшая частота респираторных проявлений, по сравнению со взрослыми, связана с низкой экспрессией гена рецептора ангиотензин-превращающего фермента у детей, который является мишенью SARS-CoV-2 [27]. Настораживающим является следующий факт: половина из детей с ДМВС не имели никакой сопутствующей патологии [27, 15, 13]. Все это несколько отличает детский мультисистемный воспалительный синдром от вирус-индуцированного вторичного гемофагоцитарного синдрома.

Другие авторы также сообщают, что случаи ДМВС протекали, в среднем, после 4-5 недель после пика заболеваемости COVID-19 в каждом конкретном регионе. Большинство детей имели отрицательное тестирование COVID-19 методом ПЦР, но имели позитивные сывороточные уровни анти-SARS-CoV2 антител класса G [10, 29, 27, 15].

В целом результаты исследований предполагают, что ДМВС является постинфекционным иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, однако требуется больше исследований, посвященных патогенезу данного синдрома, так как понимание механизма развития позволяет выбрать более рациональные терапевтические стратегии.

2. Критерии диагностики

В мае 2020 г. на сайтах Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [11] и Всемирной организации здравоохранения WHO [30], а позже и консенсусом специалистов Великобритании в журнале Lancet [18] были предложены критерии диагностики ДМВС (Таблица 1). В критериях CDC представ-

лен большой спектр лабораторных показателей, отмечено большее количество клинических симптомов, сопутствующих ДМВС. Критерии консенсуса специалистов Великобритании включают в себя моменты диагностики из ранее предлагаемых критериев и представляются наиболее подробными.

Начальные проявления ДМВС схожи с начальными проявлениями других инфекционных заболеваний, вследствие чего дети госпитализируются в инфекционные отделения стационаров с подозрением на кишечную инфекцию или нейроинфекцию. [8, 13]. Респираторные симптомы при ДМВС, в отличие от дебюта COVID-19, встречаются довольно редко [15]. При наличии острых болей в области живота, дети могут быть направлены в хирургические отделения стационаров [16].

Учитывая риск возникновения опасных состояний, обусловленных данной мультисистемной реакцией, исходя из риска развития шока, необходимо максимально раннее выявление детей и подростков, имеющих критерии ДМВС для проведения экстренной терапии и предотвращения неблагоприятных исходов. На основании данных систематического обзора [8], приводятся критерии ДМВС по частоте встречаемости [Таблица 2], которые могут служить ориентиром в постановке диагноза.

3. Тактика ведения

Единого протокола по ведению больных с ДМВС на сегодняшний день не существует. В опубликованных зарубежных и отечественных рекомендациях [8,7] всем детям предлагается восполнение жидкости, респираторная поддержка, инотропная поддержка [7].

Описываемая нами ранее иммунная дисрегуляция стала основанием для назначения таргетной терапии, такой как то-

цилизумаб (гуманизированное моноклональное антитело против рецептора ИЛ-6) для детей с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2. Также предлагается использование рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 (анакинра), моноклональных антител к ФНО- α (инфликсимаб) [18,5]. В настоящее время клинические исследования эффективности и безопасности таргетных препаратов при COVID-19-ассоциированном ДМВС только проводятся. Их назначение оправдано лишь на начальных этапах лечения [18].

У пациентов с COVID-19 имеет место состояние гиперкоагуляции (повышенный уровень D-димера, фибриногена), поэтому назначение парентеральных антикоагулянтов, (таких как низкомолекулярный или нефракционированный гепарин) показано всем детям с факторами, предрасполагающими к тромбообразованию. К ним относятся: тяжелое состояние пациента, наличие хронических заболеваний (ожирения, аутоиммунных заболеваний, онкологических болезней, патологии сердечноvascularной и дыхательной системы, наличие эпизодов тромбоза в анамнезе), длительная вынужденная иммобилизация пациента (проведение неинвазивной или инвазивной вентиляции легких), наличие внутривенных катетеров и изменение показателей коагулограммы в сторону гиперкоагуляции [1, 7]. Согласно методическим рекомендациям МЗ РФ [1], допустимы высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (80 мг/кг/сут) при развитии мультисистемного воспалительного синдрома. Препаратом выбора может служить клопидогрел (1-3 мг/кг/сутки).

Терапия данной патологии также включает эмпирическое лечение потенциальных бактериальных инфекций антибиотиками широкого спектра действия [7], особенно у пациентов с шоком. Начальное лечение противомикробными препаратами является целесообразным,

учитывая, что у многих из этих пациентов клинические признаки и лабораторные данные соответствуют бактериальному сепсису. Тем не менее, некоторые авторы рекомендуют прекращать лечение противомикробными препаратами, если анализы посева на бактериальные культуры оказались отрицательными [19].

Для лечения мультисистемного воспалительного синдрома по отечественным рекомендациям [1] предлагается метилпреднизолон или дексаметазон в дозе 10 мг/м²/сутки внутривенно за 1 или 2 введения в течение 3-4 суток. Темп отмены ГКС для внутривенного введения зависит от состояния пациента. В зарубежных рекомендациях чаще фигурирует метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сут. в течение 5 дней. Цель назначения ГКС состоит в том, чтобы контролировать и устранять избыточное воспаление как можно быстрее до начала повреждения тканей [28].

С другой стороны, применение иммуносупрессивных препаратов при данном заболевании накладывает риски присоединения бактериальной инфекции и сепсиса, что выявляет необходимость применения массивной антибактериальной терапии. Грань между необходимой нам иммуносупрессией и риском развития инфекционных осложнений тонка, и без конкретных клинических рекомендаций врачу предстоит эмпирическая работа.

Назначение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) при детском мультисистемном воспалительном синдроме до сих пор остается спорным вопросом. Из-за новизны данного синдрома и его сходства с болезнью Кавасаки, большинство руководящих центров экстраполировали принципы терапии БК на ДМВС

[20]. Однако, в 2021 году появилось несколько ретроспективных исследований, показавших, что 51%-80% пациентов с ДМВС не ответили на лечение ВВИГ, а также сравнивающих эффективность начальной терапии ВВИГ+ГКС и ВВИГ [28, 20, 23]. Авторы пришли к выводу, что среди детей с ДМВС комбинированная терапия ВВИГ и метилпреднизолоном против только ВВИГ была связана с более благоприятным течением лихорадки. Комбинированная терапия также ассоциировалась с менее тяжелыми острыми осложнениями, включая острую дисфункцию левого желудочка и требование гемодинамической поддержки.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что терапия подбирается индивидуально и зависит от клинических проявлений и тяжести заболевания. Пациентам с подозрением на ДМВС, которые все же отвечают критериям болезни Кавасаки, рекомендуется назначать 2 г/кг ВВИГ в виде однократной инфузии в сочетании с трехдневным курсом пульс-терапии метилпреднизолоном. При сохранении симптомов и отсутствии эффекта от первой линии терапии, рекомендуется вторая доза ВВИГ или тоцилизумаб. У некоторых пациентов наблюдается тяжелое течение заболевания с развитием «цитокинового шторма» без симптомов БК, в этом случае рекомендуется анакинра и ГКС [24].

4. Исходы заболевания

По аналогии с болезнью Кавасаки, ДМВС, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией, вероятно, способен приводить к развитию тяжелых кардиоваскулярных осложнений в отдаленных исходах, однако информация на этот счет отсутствует.

В случаях с БК дети находятся на диспансерном учете кардиолога, в ситуации же с ДМВС, ассоциированного с COVID-

19, диспансерный учет у специалистов не предусмотрен [5]. Тем не менее, дети, перенесшие ДМВС, вне зависимости от его клинического варианта, после выписки из стационара требуют диспансерного наблюдения участкового педиатра с определением сроков контрольных обследований, а при наличии поражения соответствующей системы – профильных специалистов [16].

5. Клинический случай

Данные следующего клинического наблюдения пациента [6], проходившего лечение в Областной детской клинической больнице г. Омска с диагнозом мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, демонстрируют приведенные нами данные. Клинический пример подтверждает сложность дифференциального диагноза ДМВС с болезнью Кавасаки, гемофагоцитарным синдромом при системном варианте ювенильного идиопатического артрита и опухолевом процессе, а также демонстрирует опыт эффективного лечения пациента.

Мальчик 8 лет поступил в приемное отделение на 10 день болезни с жалобами на лихорадку до 40°C, цефалгию, вялость, боли в животе, мелкоточечную местами сливную сыпь на ладонях, в области запястий, над правым коленным суставом, по боковой поверхности правого бедра. При поступлении состояние тяжелое, обусловлено интоксикацией, абдоминальным болевым синдромом. Губы сухие, слизистые полости рта ярко розовые. Дыхание стонущее с частотой 72 в мин. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений 150 в мин. Гепатомегалия. Живот напряжен. В крови - нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, С-реактивный белка, пресепсина, прокальцитонина. При ультразвуковом исследовании - свободная жидкость в плевральной полости слева.

В динамике появились боли в области сердца, вынужденное положение сидя, по эхокардиографии - перикардит. Натрийуретический пропептид значительно повышен - 1099,41 пг/мл. Серологический тест на COVID-19 положительный. Пациенту потребовалось проведение лапароскопии, плевральной, люмбальной, костномозговой, перикардальной пункции.

На основании полученных данных был выставлен диагноз: мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Проводилась антибактериальная, гормональная, антикоагулянтная, мочегонная терапия, использовались ВВИГ.

На фоне лечения отмечалась медленная положительная клиническая динамика, однако, лабораторно был зафиксирован агранулоцитоз, сохранявшийся в течение 2-х недель, что потребовало назначение лейкоцита. Генез его остается до конца не ясным. Ребенок выписан с улучшением под наблюдение педиатра, кардиолога, рекомендована кардиометаболическая терапия.

Заключение

Учитывая клиническое течение детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, его последствия для здоровья детского населения, знание его признаков, понимание его связи с новой коронавирусной инфекцией, осведомленность о предлагаемых критериях диагностики и методах лечения – необходимость, продиктованная современной ситуацией в мире. Требуется как можно раннее выявление больных с подозрением на ДМВС для проведения экстренной терапии и предупреждения неблагоприятных исходов.

Необходимы дальнейшие исследования патогенеза данного синдрома для обос-

нования рационального выбора лечения. В целом, результаты перечисленных исследований предполагают, что ДМВС является поствирусным воспалительным заболеванием, а не хронической инфекцией. Создаются и предлагаются к рассмотрению новые тактики и схемы лечения, однако из-за недостатка

рандомизированных исследований, доказательства эффективности диагностических и терапевтических мер основаны в первую очередь на мнении экспертов. Необходимо объединение усилий врачей различного профиля для изучения данной патологии, определения оптимальных схем терапии и диспансерного наблюдения за переболевшими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aleksandrovich Ju.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Features of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children (guidelines version 2 03.07.2020.). Russian (Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей (методические рекомендации версия 2 03.07.2020).
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., et al. Mucocutaneous lymphatic syndrome in children (federal clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation). Russian (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., и др. Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром у детей (федеральные клинические рекомендации МЗ РФ). 2019г.
3. Cepel'jov A.A., Makarova N.E., Bogacheva N.V. Assessment of the possibility of coronavirus involvement in the development of autoimmune pathology. Medicinskoe obrazovanie segodnja 2020; 4(12): 25-35. Russian (Цепелёв А.А., Макарова Н.Е., Богачева Н.В. Оценка возможности участия коронавируса в развитии аутоиммунной патологии. Медицинское образование сегодня, 2020; 4(12): 25-35).
4. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Welfare. On the study of the incidence of coronavirus in children. Russian (Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия. Об исследовании заболеваемости коронавирусом у детей). https://www.rospotrebnadzor.ru/science_news/news_predpr.php?ELEMENT_ID=15344. Дата последнего обновления:
5. Lobzin Ju.V., Vil'nic A.A., Kostik M.M. etc. Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with Novel Coronavirus Infection: unresolved issues. Zhurnal infektologii 2021; 3(1): 13-20. Russian (Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М. etc. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. Журнал инфектологии 2021; 3(1): 13-20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20.
6. Mingairova A.G., Pavlinova E.B., Vologzhanina E.V., Glushhenko E.A. A case of multisystem inflammatory syndrome associated with novel coronavirus infection (COVID-19) in an 8-year-old child. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2021; 66: 294-295. Russian (Мингаирова А.Г., Павлинова Е.Б., Вологжанина Е.В., Глущенко Е.А. Случай мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у ребенка 8 лет. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66: 294-295).
7. Novikova Ju. Ju., Ovsjannikov D. Ju., Abramov D. S. et al. ; Ovsjannikova D. Ju., Petrjajkinovj. Children's multisystem inflammatory syndrome, associated with Novel Coronavirus Infection (COVID-19): A Study Guide. Moscow. RUDN; 2020. с. 62. Russian (Новикова Ю. Ю., Овсянников Д. Ю., Абрамов Д. С. и др. ; под ред. Овсянникова Д. Ю., Петряйкиной Е. Е. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) : учебное пособие / – М. : РУДН; 2020. с. 62).

8. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Sep; 26:100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.
9. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020 Aug 4;142(5):429-436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
10. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr*. 2020 Sep; 224:141-145. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.044.
11. CDC. Emergency preparedness and response: health alert network. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Дата последнего обновления: March 27 2020. Дата последнего доступа: October 19 2021.
12. CDC. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. <https://www.cdc.gov/mis/mis-c.html>. Дата последнего обновления: September 20 2021. Дата последнего доступа: October 10 2021.
13. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, Milner JD. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):294-296. doi: 10.1001/jama.2020.10374.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
15. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074–1087. doi:10.1001/jama.2021.2091.
16. Gorelik M, Lee Y, Abe M, Andrews T, Davis L, Patterson J, Chen S, Crother TR, Aune GJ, Noval Rivas M, Arditi M. IL-1 receptor antagonist, anakinra, prevents myocardial dysfunction in a mouse model of Kawasaki disease vasculitis and myocarditis. *Clin Exp Immunol*. 2019 Oct;198(1):101-110. doi: 10.1111/cei.13314.
17. Guimarães D, Pissarra R, Reis-Melo A, Guimarães H. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021 Nov;75(11): e14450. doi: 10.1111/ijcp.14450.
18. Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Feb;5(2):133-141. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7.
19. ICD-10. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 U10. <https://mkb-10.com/index.php?pid=23016>. Дата последнего обновления: September 2020. Дата последнего доступа: October 25 2021.
20. Inoue T, Murakami S, Matsumoto K, Matsuda A. Functional benefits of corticosteroid and IVIG combination therapy in a coronary artery endothelial cell model of Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Oct 6;18(1):76. doi: 10.1186/s12969-020-00461-6
21. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-Viral Myocarditis and Systemic Vasculitis-A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 2020 Dec 16; 8:626182. doi: 10.3389/fped.2020.626182.
22. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020 Jul 1;7(7):69. doi: 10.3390/children7070069.
23. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone Vs Immunoglobulins Alone with Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2021;325(9):855–864. doi:10.1001/jama.2021.0694
24. Pediatric intensive care society. Increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease. <https://dgpi.de/eilmeldung-pics-england-covid-19-multi-system-inflammatory-disease>. Дата последнего обновления: April 27 2020. Дата последнего доступа: October 10 2021.
25. Rowley A.H., Baker S.C., Shulman S.T. et al. Detection of antigen in bronchial epithelium and macrophages in acute Kawasaki disease by use of synthetic antibody. *Infect Diseases*. 2004 Aug 15;190(4):856-65. doi: 10.1086/422648.
26. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during

COVID-19 pandemic. Lancet. 2020; 395(10237): 1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1.

27. Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, Davis AT, Hassan NE, Ndika AN, Zuiderveen S, Birmingham J. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children*. Pediatr Crit Care Med. 2014 Jun;15(5):401-8. doi: 10.1097/PCC.000000000000078.

28. Vukomanovic V, Krasic S, Prijic S, Ninic S, Popovic S, Petrovic G, Ristic S, Simic R, Cerovic I, Nesic D. Recent Experience: Corticosteroids as a First-line Therapy in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome and COVID-19-related Myocardial Damage. Pediatr Infect Dis J. 2021 Nov

1;40(11): e390-e394. doi: 10.1097/INF.0000000000003260.

29. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, Whitney R, Tokarski J, Tsung JW, Sanders JE. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. Am J Emerg Med. 2020 Oct;38(10): 2246.e3-2246.e6. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.058.

30. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19. Дата последнего обновления: May 15 2020. Дата последнего доступа: October 25 2021.

СИНДРОМ ОСТРОЙ МОШОНКИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Костюченко А. С.¹, Писклаков А. В.^{1, 2}, Григоренко А. В.^{1, 2}

1 – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2 – Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области "Областная детская клиническая больница"

Автор, ответственный за переписку:

Костюченко Алина Сергеевна, студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, kostyu.alina@yandex.ru

Резюме

Синдром острой мошонки является одним из urgentных состояний в детской хирургии, требующих как активной хирургической тактики, так и консервативного лечения. Ключевым направлением в диагностике данного состояния пациента является исключение перекрута яичка. Физикальное обследование на ранних этапах позволяет достаточно точно определить локализацию патологического процесса, но в ряде случаев его результаты могут быть ложноотрицательными или ложноположительными. Существенным фактором, оказывающим влияние на результат диагностики, является позднее обращение пациентов за медицинской помощью.

В практическом здравоохранении применяются исследования, имеющие высокую эффективность и позволяющие выяснить причины возникновения синдрома острой мошонки: УЗИ с доплеровским режимом, МРТ, сцинтиграфия. При этом результаты УЗИ во многом зависят от человеческого фактора и технических характеристик оборудования, МРТ и сцинтиграфия являются дорогостоящими и критически продолжительными по времени методами, в следствие чего оптимальный срок проведения хирургического лечения может быть упущен.

Открытая хирургия достаточно травматична, а в ряде случаев, например, при орхоэпидидимите – не оправдана. Одной из новых технологий диагностики и лечения заболеваний органов мошонки является малоинвазивная методика – скротоскопия. Однако выбор тактики при хирургических заболеваниях мошонки в настоящее время остается дискуссионным, поскольку перенесенные в детском возрасте заболевания, объединенные данным синдромом, могут служить причиной нарушения репродуктивной функции.

Целью данного литературного обзора является освещение вопросов диагностики и лечения наиболее частых причин возникновения синдрома острой мошонки у детей, а также преимуществ и недостатков применения скротоскопии.

Выводы. Синдром острой мошонки ставит перед хирургом задачу в кратчайшие сроки с высокой точностью определить его причину и произвести лечение, в связи с чем диагностика и тактика лечения синдрома острой мошонки требует стандартизированного подхода, опирающегося на жесткие временные рамки, клинику и состояние пациента для снижения количества осложнений, вызванных неверной и несвоевременной диагностикой, а также неоправданно травматическим хирургическим вмешательством.

Ключевые слова: мошонка, перекрут яичка, перекрут гидатиды, орхоэпидидимит, скротоскопия

Введение

Синдром острой (отечной) мошонки – представляет собой группу острых хирургических заболеваний, имеющих различную этиологию и патогенез, объединенных схожими проявлениями в первые 6-12 часов – отек, гиперемия, болезненность в области мошонки.

В процессе дискуссии по вопросам выбора тактики лечения при этих состояниях пациента авторы отмечают, что острые заболевания органов мошонки представляют опасность для ребенка мужского пола, так как могут стать причиной нарушения гормональной и репродуктивной функции яичек, и потому требуют быстрой и точной диагностики и лечения.

Основная часть

Этиология. Заболевания разделяют на две группы по этиологии: неинфекционные и инфекционные. К первым относят перекрут яичка (экстравагинальный и интравагинальный), гидатиды, травматические поражения органов мошонки. Ко вторым – эпидидимит, орхит, орхоэпидидимит. Наиболее часто острая мошонка является перекрутом яичка, гидатиды или эпидидимитом.

Предрасполагающими факторами перекрута яичка являются пороки развития

связочного аппарата яичка, которые приводят к неполноценной фиксации его в мошонке по типу «языка колокола». Производящими факторами могут быть самые различные ситуации, вызывающие рефлекторное сокращение мышцы, поднимающей яичко [22].

Патогенез перекрута гидатиды связан с нарушением кровообращения и последующим некрозом. Элементы, которые способствуют завороту – тонкая длинная ножка и нежная рыхлая строма гидатиды.

Эпидидимит у детей зачастую связан с аномалиями строения (стриктуры, клапаны задней части уретры) и возникает в следствие рефлюкса мочи, происходящего из-за антиперистальтического сокращения и повышения гидростатического давления в простатической части уретры. Рефлюкс может быть инфицированным или не инфицированным.

Диагностика. В диагностике синдрома острой мошонки особое значение имеет продолжительность обследования пациента. Это связано с вероятностью перекрута яичка, исходом которого может быть атрофия или некроз яичка, септические осложнения. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, при угле заворота более 360°, тяже-

лая атрофия яичек развивается уже через 4 часа. При неполном перекруте ($180-360^\circ$) атрофия может не наблюдаться при сохранении симптомов до 12 часов. Однако во всех случаях перекрута свыше 360° и сохранении симптомов более 24 часов развивается тяжелая атрофия яичек [22]. По мнению С. Н. Калининой, если со времени перекрута яичка прошло менее 6 часов, вероятность жизнеспособности органа составляет 90–100%, а через 12–24 часа жизнеспособность яичка снижается до 50–20% [2]. Данные периоды времени являются определяющими для выбора тактики и прогноза исхода заболевания.

При поступлении пациента проводится его опрос, осмотр и пальпация мошонки. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов отмечается, что на ранних этапах возможно установление диагноза по локализации боли. При остром эпидидимите наиболее болезнен придаток яичка, при перекруте – яичко, при поражении гидатиды отмечается изолированная болезненность верхнего полюса органа [22].

Высокой чувствительностью и специфичностью по отношению к определению перекрута яичка обладает методика определения кремастерного рефлекса, заключающегося в подтягивании яичка *m. cremaster* при штриховом раздражении кожи внутренней поверхности бедра. При перекруте рефлекс не вызывается. При этом важно отметить, что в ряде случаев наличие кремастерного рефлекса не является указанием на отсутствие перекрута, что описывает в своей работе G. S. Hyun [13].

Для оценки вероятности перекрута яичка, как причины синдрома острой мошонки, используют шкалу TWIST. Она основана на сумме баллов, выставляемых за наличие определенного признака: отек яичек – 2 балла, твердое

яичко – 2 балла, отсутствие кремастерного рефлекса – 1 балл, тошнота или рвота – 1 балл и высоко стоящее яичко – 1 балл.

Низкий риск перекрута соответствует сумме равной 0–2 баллам, средний риск – 3–4 балла, высокий риск – 5–7 баллов.

По мнению P. Pan данный способ обладает высокой прогностической ценностью для определения перекрута яичка и может быть использован для клинической диагностики [20]. C. S. Manohar, C. E. Roberts, K. R. Sheth указывают также на то, что использование данной шкалы позволяет снизить необходимость применения УЗИ в доплеровском режиме для установления диагноза в 50% случаев, что позволяет уменьшить предоперационное время [18, 24, 27].

Из инструментальных методик особое место занимает УЗИ с доплеровским режимом. Чувствительность данного метода 63,6–100%, специфичность 97–100% [22]. Патогномичным признаком считается так называемый симптом «раковины улитки» или «whirlpool-sign», описываемый H. Xiang, J. Han и другими [29]. Использование данной методики позволяет снизить частоту хирургической ревизии мошонки, помимо этого она является малоинвазивной, но результаты УЗИ субъективны, зависят от специалиста, который его проводит и технических характеристик оборудования. Также следует отметить, что на ранних стадиях перекрута – частичного или непостоянного – можно определить артериальный кровоток, который затрудняет диагностику. Поэтому при сохранном артериальном кровотоке диагноз перекрут яичка не может быть исключен, следовательно необходимо сравнение со контрлатеральной стороной [3, 7, 22].

Более высокую информативность имеет УЗИ с высоким разрешением, которое

позволяет визуализировать перекрут семенного канатика с чувствительностью 97,3% и специфичностью 99% [22].

Высокие показатели чувствительности и специфичности имеют сцинтиграфия и МРТ органов мошонки, поэтому являются методиками выбора [22].

Также одной из частых причин данного синдрома является перекрут гидатиды. Как правило он не сопровождается появлением рвоты, тошноты и лихорадки. Кремастерный рефлекс не нарушен, положение яичка соответствует норме. Специфическим для перекрута гидатиды является симптом голубой точки, но по данным Европейской ассоциации урологов, он отмечается редко, лишь в 10-23 % случаев [22]. При этом A.J. Pomajzl и S. W. Leslie указывают, что данный симптом может быть ложным [21]. На УЗИ отмечается наличие самой гидатиды и гиперемия окружающих структур [17].

Еще одним заболеванием из данной группы является острый эпидидимит. Частым симптомом эпидидимита является лихорадка. J. M. Joо, J. R. McConaghy и соавторы отмечают, что бактериурия наблюдается редко, чаще всего у детей старше 14 лет [14, 19]. При УЗИ диагностике в доплеровском режиме в этом случае отмечается усиление кровотока в яичке [19].

В сомнительных случаях, когда нет возможности установить точный диагноз, рекомендуется хирургическая ревизия, на что обращают внимание T. O. Abbas и коллектив соавторов [6].

Лечение. Лечение, в зависимости от диагноза, может быть консервативным и оперативным.

Перекрут яичка требует неотложной помощи, которая при подозрении на данный диагноз должна быть только активно-хирургической, так как лишь у 2–

3% больных по мнению С.Н. Калининой и других его удается устранить консервативным путем, в остальных случаях оперативное вмешательство неизбежно [2].

При этом на данный момент не существует протокола ведения пациентов с синдромом острой мошонки, наличие которого позволило бы рационально использовать имеющийся резерв времени на каждом этапе диагностики и лечения группы заболеваний.

Устранение перекрута яичка начинают с мануальной деторсии, которая является подготовкой к последующей хирургической ревизии. L.Garel, J.Dubois, S. Vasconcelos-Castro, M. Güneş и другие обращают внимание на то, что с помощью этой методики возможно добиться быстрого улучшения кровоснабжения. Результат манипуляции оценивается как клинически (немедленное облегчение боли, подвижность яичек), так и сонографически (перфузия яичек) [8, 11, 28]. M. Güneş, M. Umul, и M. Altok отмечают, что в ряде случаев яичко перекручивается атипично, поэтому поворот по классическому алгоритму, кнаружи от средней линии, может усугубить ишемию [10].

Для снижения выраженности ишемически-реперфузионного повреждения и сохранения жизнеспособности пораженного и контралатерального яичка Европейской ассоциацией урологов также рекомендуется использовать внешнее охлаждение и фармакологические препараты, например, эритропоэтин и дарбэпоэтин альфа [22].

Раннее проведение хирургического вмешательства с устранением перекрута позволяет сохранить фертильность и орган. Во всех случаях перекрута яичек неотложную ревизию необходимо провести в течение 24 часов после развития симптомов.

Во время оперативного вмешательства необходимо определить жизнеспособность яичка после его деторсии, для выяснения необходимости орхиэктомии. Для этого рекомендуют надсекать белочную оболочку яичка, вызывая кровотечение. По времени его начала различают несколько степеней: I степень – немедленное кровотечение; II степень – кровотечение через 10 мин; III степень – нет кровотечения через 10 мин. При III степени яичко признается нежизнеспособным [3]. Такой орган подлежит орхиэктомии.

После успешного устранения перекрута необходимо провести двустороннюю орхипексию, что отмечается в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов и в работе М. А. Schick [25]. Эту операцию выполняют сразу же после устранения перекрута. Данная манипуляция позволяет снизить вероятность рецидива, который наблюдается в 4,5% случаев [22], а также развития перекрута контрлатерального яичка.

При эпидидимите тактика заключается в назначении консервативного лечения, предполагающего минимизацию физической активности и назначение анальгетиков. Антибиотики в большинстве случаев не показаны, кроме случаев, в которых определяется бактериурия [14, 22]. Однако, бактериальный эпидидимит может осложняться абсцессом или некрозом яичек, что потребует провести хирургическую ревизию.

Тактика лечения при перекруте гидатиды яичка не является четко определенной, но в ряде современных работ наблюдается тенденция более широкого применения консервативных методов. В работе S. Kakuta отмечается, что терапию следует начать с неоперативных способов, если диагноз не вызывает сомнений [15]. Лечение можно начать с применения нестероидных противовос-

палительных средств, холодных компрессов, также рекомендован покой, исключение физической нагрузки. В неясных случаях и при сохранении боли рекомендуется применить хирургическую ревизию. Д. Н. Щедров с коллективом авторов отмечают, что показаниями к активной хирургической тактике являются: отрицательная клиническая и ультразвуковая динамика в течение суток; отсутствие положительной клинической и ультразвуковой динамики в течение 3 суток консервативного лечения [5].

Скротоскопия. Работы исследователей указывают, что число осложнений, а особенно это актуально у новорожденных, детей грудного возраста, а также в экстренных ситуациях [22, 31], напрямую связано с интерпретацией результатов при доплеровском исследовании кровотока, которое имеет погрешность по причине как субъективных, так и объективных факторов. Более точные методики, такие как МРТ и сцинтиграфия являются дорогостоящими, трудновыполнимыми у детей младшего возраста, оттягивают время оперативного вмешательства, в следствие чего оптимальный срок упускается, ишемия и повреждение яичка продолжают прогрессировать, вызывая осложнения, что отмечают A. Laher, S. Ragavan и другие [16].

Классическое открытое оперативное вмешательство на органах мошонки подразумевает достаточно протяженный доступ, по сравнению с эндоскопическим, а также вывихивание яичка в рану, что является дополнительным травматическим фактором. После устранения перекрута рекомендована двусторонняя орхипексия, во время которой здоровое яичко вывихивается в рану для наложения фиксирующих швов.

На основании изложенного, основными задачами современной диагностики и лечения синдрома острой мошонки видим: сокращение периода диагностики и

минимизация травматизма при хирургическом вмешательстве. Полагаем, что применение скротоскопии для минимизации травматизации структур мошонки, увеличения точности диагностики, уменьшения времени оперативного вмешательства и снижения вероятности развития осложнений является актуальным и обсуждаемым вопросом.

Скротоскопия – это малоинвазивный хирургический метод, который подразумевает использование эндоскопических технологий для лечения и диагностики заболеваний мошонки.

Одним из первых в 1988 году данную методику использовал J. Gerris для исследования бесплодия у пациентов мужского пола [9]. В 1990 году A. Shafik использовал скротоскопию для биопсии объемных образований яичка, его придатка и семенного канатика [26].

В отечественной литературе первым предложившим использование скротоскопии для диагностики и лечения синдрома острой мошонки был А. В. Максимов, отметив при этом не только безопасность, но и преимущества применения методики, отметив ее схожесть с лапароскопией. Одним из преимуществ является профилактика развития спаечного процесса во влагалищной полости яичка, поскольку спайки на уровне извитых канальцев придатка могут стать причиной бесплодия в дальнейшем [4].

Согласно исследованию, проведенному Н. Hong, диагноз перекрута яичек при скротоскопии в значительной степени соответствовал диагнозу при традиционном хирургическом исследовании [12]. L. Xu, H. Ye и другие отмечают по результатам исследований, что скротоскопия, как малоинвазивная методика, является безопасной и эффективной в лечении хирургических заболеваний яичка и его придатка [30,31].

Скрототомия не всегда оправдана при катаральных орхитах и орхипидидимитах, поэтому в сомнительных случаях для дифференцировки данных состояний с перекрутом яичка возможно применение скротоскопии [4].

Соглашаясь с мнением H. Ye и соавторов, мы считаем, что при двусторонней орхипексии возможно использовать преимущественно скротоскопию, сводя к минимуму вред контрлатеральному здоровому яичку [31].

При всех положительных характеристиках данная методика имеет свои минусы. Так до сих пор нет значений давления раствора натрия хлорида во влагалищной полости, что важно учитывать, так как при высоких значениях оно способно вызывать дополнительную ишемию и травматизацию уже ишемизированных тканей яичка и его оболочек, а слишком малое давление не позволит визуализировать анатомические структуры, на что обращает внимание H. Ye и другие [31]. Также на данный момент не существует специализированных инструментов, предназначенных именно для выполнения скротоскопии. Rao J. M., Yang X. отмечают, что на данный момент для этого применяют цистоскопы и резектоскопы [23].

Заключение

Синдром острой мошонки ставит перед хирургом задачу в кратчайшие сроки с высокой точностью определить его причину и произвести лечение, поэтому среди диагностических методик предпочтительно использовать те, что имеют высокую специфичность и эффективность, но при этом занимают малое количество времени, позволяя при необходимости выполнить оперативное вмешательство в оптимальные сроки. Таковой

методикой является УЗИ в доплеровском режиме. В сомнительных случаях показана хирургическая ревизия.

При лечении важно выделять патологии требующие оперативного вмешательства и не требующие его. В случае перекрута гидатиды и эпидидимита показано консервативное лечение, и только при отсутствии положительной динамики, а в случае эпидидимита при появлении абсцесса, некроза яичка – хирургическое. В случае перекрута яичка предпочтительна активная хирургическая тактика, с предварительным производением мануальной деторсии, уменьшающей ишемию яичка. При этом важно помнить об атипичном направлении заворота, производить манипуляцию под контролем УЗИ. После устранения перекрута выполнять двустороннюю орхипексию, для чего оптимально использовать скротоскопию – малоинвазивную методику, позволяющую проводить как диагностику, так и лечение заболеваний органов мошонки.

При проведении скротоскопии важно профилактировать дополнительную ишемию и травматизацию уже ишемизированных тканей яичка и его оболочек, обеспечивать визуализацию анатомических структур. Для оптимизации работы хирурга необходимо разработать специальный инструментарий.

Таким образом, отмечаем, что диагностика и тактика лечения синдрома острой мошонки требует стандартизированного подхода, опирающегося на жесткие временные рамки, клинику и состояние пациента для снижения количества осложнений, вызванных неверной и несвоевременной диагностикой, а также неоправданно травматическим хирургическим вмешательством.

ЛИТЕРАТУРА

- Grigorieva M. V., Sarukhanyan O. O. et al. Errors in the diagnostics of testicle torsion in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery* 2019; 23(3): 150-153. Russian. (Григорьева М. В., Саруханян О. О. и др. Ошибки диагностики перекрута яичка у детей. *Детская хирургия* 2019; 23(3): 150-153. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-3-150-153>).
- Kalinina S. N., Korenkov D. G., Fesenko V. N. Emergency care of patients with testis torsion. *Emergency medical care* 2019;20(2):56-60. Russian (Калинина С. Н., Кореньков Д. Г., Фесенко В. Н. Неотложная помощь больным при перекруте яичка. *Скорая медицинская помощь* 2019;20(2):56-60 <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2019-20-2-56-60>).
- Kovarskiy S. L., Gurevich A. I. et al. Tactics of treatment of patients with testicular torsion on the example of three patients. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health* 2021; 17 (1): 63–71. Russian (Коварский С. Л., Гуревич А. И. и др. Тактика лечения детей с перекрутом яичка на примере трех пациентов. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2021; 17 (1): 63–71. doi: 10.33029/1816-2134-2021-17-1-63-71).
- Maksimov A.V. Scrotoscopy - a new method of diagnostics and treatment of a hydroptic scrotum syndrome in children. *Yakut Medical Journal* 2008; 2(22): 23-24. Russian (Максимов А. В. Скротоскопия - новый метод диагностики и лечения синдрома отечной мошонки у детей. *Якутский медицинский журнал* 2008; 2(22): 23-24).
- Shedrov D.N., Grigoryeva M.V., Shormanov I.S., Sarukhanyan O.O., Gasanova E.N., Morozov E.V., Garova D.Yu. Nowadays treatment of testicular appendix torsion in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery* 2020;24(6):370-376. Russian. (Щедров Д.Н., Григорьева М.В., Шорманов И.С., Саруханян О.О., Гасанова Э.Н., Морозов Е.В., Гарова Д.Ю. Перекрут гидатиды яичка у детей. Лечение на современном этапе. *Детская хирургия. Журнал им. Ю.Ф. Исакова* 2020;24(6):370-376. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-370-376>).
- Abbas T. O., Abdelkareem M., et al. Suspected testicular torsion in children: diagnostic dilemma and recommendation for a lower threshold for initiation of surgical exploration. *Res Rep Urol.* 2018; 10: 241–249. doi: 10.2147/RRU.S186112.
- Bandarkar A. N., Blask A. R. Testicular torsion with preserved flow: key sonographic features and value-added approach to diagnosis. *Pediatr Radiol.* 2018; 48(5): 735–744. doi: 10.1007/s00247-018-4093-0.
- Garel L., Dubois J., et al. Preoperative manual detorsion of the spermatic cord with Doppler ultrasound monitoring in patients with intravaginal acute testicular torsion. *Pediatr Radiol.* 2000;30(1):41-4. doi: 10.1007/s002470050012.
- Gerris J, Van Camp C, Van Neuten J, Gentens P, Van Camp K. Scrotal endoscopy in male infertility. *Lancet* 1988;1:1102. doi: 10.1016/s0140-6736(88)91915-0.
- Güneş M. Umul M., Altok M. Atypical Testicular Torsion: We Must be Cautious in the Course of Manual Detorsion. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32(10):691-692.
- Güneş M. Umul M., Çelik A. O. et al. A novel approach for manual de-torsion of an atypical (outward) testicular torsion with bedside Doppler ultrasonography guidance. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9(9-10): E676–E678. doi: 10.5489/cuaj.2849.
- Hong H., Cai W. et al. Scrotoscopy and traditional open surgery shows a high degree of consistency in the diagnosis of testicular torsion. *Medicine* 2020; 99(31): e21545. doi: 10.1097/MD.00000000000021545.
- Hyun G. S. Testicular Torsion. *Rev Urol.* 2018; 20(2): 104–106. doi: 10.3909/riu0800.
- Joo J. M., Yang S. H., Kang T. W. et al. Acute Epididymitis in Children: the Role of the Urine Test. *Korean J Urol.* 2013; 54(2): 135–138. doi: 10.4111/kju.2013.54.2.135.
- Kakuta S., Komura M. et al. Excision of recurrent appendix testis torsion. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports* 2019; 43:37-39. doi:10.1016/j.epsc.2019.02.002.
- Laher A., Ragavan S, Mehta P., Adam A. Testicular Torsion in the Emergency Room: A Review of Detection and Management Strategies Open Access *Emerg Med.* 2020; 12: 237–246. doi: 10.2147/OAEM.S236767.
- Lev M., Ramon J., et al. Sonographic appearances of torsion of the appendix testis and appendix epididymis in children. *J Clin Ultrasound.* 2015;43(8):485-9. doi: 10.1002/jcu.22265.
- Manohar C. S., Gupta A., et al. Evaluation of Testicular Workup for Ischemia and Suspected Torsion score in patients presenting with acute scrotum. *Urol Ann.* 2018;10(1):20-23. doi: 10.4103/UA.UA_35_17.

McConaghy J. R., Panchal B. Epididymitis: An Overview. *Am. Fam. Physician.* 2016;94(9):723-726.

Pan P. Validation of the Testicular Workup for Ischemia and Suspected Torsion (TWIST) Score in the Diagnosis of Testicular Torsion in Children With Acute Scrotum. *Indian Pediatr.* 2020;57(10):926-928.

Pomajzl A. J., Leslie S. W. Appendix Testes Torsion. StatPearls Publishing 2021.

Radmayr C., Bogaert G. et al.; members of the EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Paediatric Urology Guidelines Panel. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Paediatric Urology. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. 978-94-92671-13-4. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands.

Rao J. M., Yang X. Surgical Instruments and Equipment for Scrotoscopic Surgery. Academic Press 2019; 2:9-18.

Roberts C. E., Ricks W. A. et al. Testicular Workup for Ischemia and Suspected Torsion in Pediatric Patients and Resource Utilization. *J Surg Res.* 2021;257:406-411. doi: 10.1016/j.jss.2020.08.008.

Schick M. A., Sternard B. T. Testicular Torsion. StatPearls Publishing 2021.

Shafik A. The scrotoscope. A new instrument for examining the scrotal contents. *Br J Urol* 1990;65:209–210. doi: 10.1111/j.1464-410x.1990.tb14702.x.

Sheth K. R., Keays M., Grimsby G. M. et al. Diagnosing Testicular Torsion before Urological Consultation and Imaging: Validation of the TWIST Score. *J Urol.* 2016;195(6):1870-6. doi: 10.1016/j.juro.2016.01.101.

Vasconcelos-Castro S., Flor-de-Lima B. et al. Manual detorsion in testicular torsion: 5 years of experience at a single center. *J. Pediatr. Surg.* 2020;55(12):2728-2731. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.026.

Xiang H., Han J. et al. Snail shell sign: Testicular/ovarian torsion. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2018; 62:106–106. doi: 10.1111/1754-9485.50_12784.

Xu L., Li C. Q., Qiu M. J., Yang Y. Scrotoscopy in the diagnosis and treatment of testicular and epididymal diseases: Analysis of 39 cases. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2020;26(2):134-138.

Ye H., Liu Z., Wang H. A Minimally Invasive Method in Diagnosing Testicular Torsion: The Initial Experience of Scrotoscope. *J Endourol.* 2016; 30(6): 704–708. doi: 10.1089/end.2015.0724.

ЮНОШЕСКИЙ ЭПИФИЗЕОЛИЗ ГОЛОВКИ БЕРДЕННОЙ КОСТИ

Лукаш А.А.¹ Пискунов М.Н.¹

1 - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автор, ответственный за переписку:

Пискунов Максим Николаевич, студент 5 курса 533 группы педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России svetodiod99@gmail.com

Резюме

Целью данного обзора литературы является повышение осведомленности врачей о современных методах диагностики и лечения юношеского эпифизеолиза головки бедренной кости так как он является одной из самых распространенных патологий тазобедренного сустава у детей. Необходимо выяснить этиологические факторы, вызывающие заболевание, разобраться в современных методах диагностики и лечения смещения головки бедренной кости. Есть мнение, что патологии подвержены лишь дети с ожирением, но по предварительно найденным нами данным существуют и иные предрасполагающие факторы, способствующие порой более нестабильному течению, что существенно, например так называемый "худой" юношеский эпифизеолиз, когда ИМТ в пределах возрастной нормы или даже снижен. Этот факт дополнительно затрудняет раннюю постановку диагноза. Важнейшей проблемой остается поздняя диагностика заболевания из-за малосимптомности заболевания на ранних стадиях, в том числе по данным рентгенографии. До сих пор нет единого мнения о необходимости превентивного лечения эпифиза бедренной кости с контралатеральной стороны для предупреждения двустороннего развития болезни. Одни авторы склоняются к обязательной фиксации второго сустава; другие выступают против из-за лишнего воздействия на сустав, в котором, возможно, никогда не разовьется эпифизеолиз, ведь это может привести к неоправданным осложнениям. Нами была поставлена задача выяснить: превышает ли риск послеоперационных осложнений тот вред, который может быть причинен детям при развитии двустороннего эпифизеолиза? А также, какой метод оперативного лечения на современном этапе является предпочтительным, какой вызывает меньшее количество осложнений, какова зависимость между течением и тяжестью заболевания с выбором тактики дальнейшего ведения таких пациентов. Изучив литературу, нами были сделаны выводы о недостаточности информации на русском языке. Поэтому, по большей части, поиск материала для этого обзора производился в зарубежной библиографической базе данных медицинских публикаций Medline. Материалы на русском языке были отобраны из российской научной электронной библиотеки eLibrary.

Ключевые слова: Юношеский эпифизеолиз головки бедренной кости, превентивное лечение, тазобедренный сустав, коксартроз.

Введение

Юношеский эпифизолиз головки бедренной кости является одним из самых распространенных и одним из наиболее часто пропускаемых заболеваний тазобедренного сустава у детей [20]. Заболевание характеризуется смещением хирургической шейки по отношению к головке бедренной кости [12]. Заболеваемость ЮЭГБК колеблется от 0,33 на 100 000 до 24,58 на 100 000 детей 8-15 лет. Заболеваемость существенно различается в зависимости от пола и этнической принадлежности. Средний возраст заболевания составляет 12,0 лет для мальчиков и 11,2 для девочек [19]. Таким образом, средний возраст пациентов соответствует периоду полового развития. Что касается пола, то мальчики заболевают чаще, чем девочки (13,35 против 8,07 случаев на 100 000 детей). [19]

Трудности в диагностике заболевания на ранних стадиях связаны с отсутствием явных субъективных ощущений у больного в этот период [25]. Однако, даже дальнейшие жалобы требуют тщательной дифференциальной диагностики с другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата у детей ввиду малой специфичности симптомов и отсутствия патогномичных проявлений. Пациенты обычно начинают предъявлять жалобы на плохо локализованную боль в бедре, пахе, колене и хромоту. [25]

Прогноз во многом будет зависеть от ранней диагностики и лечения. Поздняя диагностика может привести к инвалидизирующим состояниям, усугублению степени тяжести и раннему коксартрозу, которые, в конечном итоге, требуют реконструкции тазобедренного сустава. [26] Несмотря на частое нетравматическое поражение суставов с двух сторон, нет единого мнения относительно необходимости превентивной операции на

«здоровом» суставе с контрлатеральной стороны [28].

В статье Schur и соавторов ретроспективно оценивались сроки постановки диагноза ЮЭГБК среди 481 ребенка. Среднее время от начала появления симптомов до постановки диагноза составило 17 недель (диапазон 0-169 недель). Не было существенной разницы в своевременности постановки диагноза за двухлетний и десятилетний интервалы. У 52 пациентов развился двухсторонний юношеский эпифизолиз. Время от появления симптомов до диагноза в этих случаях составило 11 недель (диапазон 0-104 недели). Несмотря на повсеместные сообщения о недостаточности диагностики и несвоевременности диагностики заболевания, за десятилетний период исследования эта тенденция не изменилась, что является большой медико-социальной проблемой [31].

О стабильности или нестабильности течения эпифизолиза судят по возможности пациента выносить собственный вес. Невозможность из-за сильной боли перемещаться даже на костылях, независимо от продолжительности симптомов, говорит в пользу нестабильном течении [14, 21].

Основная часть

Этиология. Этиология доподлинно неизвестна. Предполагается, что заболевание является многофакторным. Смещение происходит из-за высокой осевой нагрузки, оказываемой на сустав. Чаще всего оно возникает у детей с избыточной массой тела или ожирением, а также у пациентов с эндокринными заболеваниями и хронической почечной недостаточностью. Манифестируется заболевание во время ускорения темпов роста в подростковом возрасте, когда на еще неокрепшие суставы воздействует избыточный вес. Таким образом, патогенез

складывается из повышенной нагрузки на нормально развитый сустав или нормальной нагрузки на патологически измененный сустав [21]. Среди эндокринных заболеваний ведущее значение имеют гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, дефицит гормона роста, пангипопитуитаризм [34].

В когортном исследовании, проведенном в Шотландии, был измерен ИМТ у детей 5-6 и 11-12 лет, а также установлена зависимость между ожирением и частотой развития юношеского эпифизеоза головки бедренной кости. Таким образом риск заболевания у детей с ожирением в возрастной группе 5-6 лет увеличивается в 1,7 раз по сравнению с детьми с нормальным ИМТ, а 75% детей с ожирением в этом возрасте сохраняют избыточный вес до 11-12 лет. У детей с тяжелым ожирением (3-4 степень) в возрасте 11-12 лет риск развития ЮЭГБК в 17,0 раз выше, чем у их здоровых сверстников. Заболеваемость ЮЭГБК оставалась практически незначительной среди детей с низким ИМТ. Таким образом была доказана тесная связь между ожирением и развитием юношеского эпифизеоза [27]. Более 63% детей с ЮЭГБК имеют ИМТ в 90-м процентиле или выше [15, 25, 30].

Ожирение безусловно является одним из ведущих факторов риска как в результате повышенной механической нагрузки на сустав, так и нарушения обмена веществ в организме ребенка. Высокая распространенность детского ожирения является тревожным сигналом для общественного здоровья. Ожирение следует рассматривать как хроническое заболевание с различными тяжелыми последствиями для здоровья. Доказательством влияния иных, возможно гормональных, факторов может быть интересная группа больных с так называемым

«худым» юношеским эпифизеозом [28]. ИМТ у таких детей соответствует возрастной норме или имеется даже дефицит массы тела. У пациентов чаще развивается нестабильная форма течения заболевания, а продолжительность симптомов снижена более чем в 2 раза (8,3 недели против 20,0 недель у детей с ожирением). Из-за часто нестабильного течения эти дети чаще подвергаются превентивному лечению здорового сустава с контрлатеральной стороны [28].

Диагностика. Диагноз юношеского эпифизеоза устанавливается на основании жалоб, осмотра и визуализирующих методов обследования. Основными жалобами являются боль и нарушения походки. Врач всегда должен рассматривать ЮЭГБК у детей и подростков в случае жалоб на боль в бедре, паху или колене в особенности при отсутствии в анамнезе данных о травме [33]. Диагностика часто бывает затруднительна из-за наличия боли в колене или отсутствия интенсивной боли из-за чего пациенты часто не предъявляют жалоб вовсе. Боль в колене обычно возникает из-за раздражения запирательного нерва. Характер боли может быть описан как «лампасный», когда боль распространяется от тазобедренного сустава по наружной поверхности бедра до колена [2]. Так же обращают на себя внимание различные нарушения походки такие как хромота, походка Тренделенбурга, анталгическая походка. Атрофия мышц бедра может быть, а может отсутствовать [13]. Характерным вынужденным положением у таких пациентов можно считать сидение со скрещенной больной ногой над здоровой, что облегчает боль [17]. Существует специфический клинический тест – симптом Дремана. Он считается положительным, если при сгибании ноги в

тазобедренном и коленном суставах происходит пассивное наружное вращение бедра; внутреннее вращение при этом вызывает усиление болевого синдрома [25]. В среднем симптомы ЮЭГБК продолжаются 4-5 месяцев до постановки диагноза [31], и, как правило, отсутствуют данные о травмах в анамнезе до появления симптомов. Однако, факт травмы не должен исключать постановку диагноза. Все это свидетельствует о поздней диагностике юношеского эпифизолиза с момента начала развития заболевания.

Лабораторное обследование. Может рассматриваться как дополнительный метод в случае неясного генеза заболевания для выявления сопутствующих патологий, таких как эндокринные или почечные заболевания. Например, если пациент допубертатного возраста имеет низкий рост (больше двух стандартных отклонений) или вес ниже 50 перцентиля для своего возраста. Спектр лабораторных обследований может включать мочевины и креатинин крови, СКФ, уровень ТТГ, Т4 свободного, ИФР-1 [17]. Для детей пубертатного возраста можно провести исследование уровня гонадотропных и стероидных гормонов.

Визуализирующие методы исследования. Диагноз юношеского эпифизолиза головки бедренной кости устанавливается на основании рентгенографии в прямой и боковой проекциях в положении Лауэнштейна [13]. Снимок должен быть выполнен с захватом обоих суставов для сравнения. Рентгенологическим признаком ЮЭГБК является линия Клейна. На рентгенограмме в прямой проекции проводится линия параллельно верхнему краю хирургической шейки бедренной кости. В здоровом бедре линия пересекает край проксимальной головки бедренной кости. Если же **линия Клейна** не пересекает головку или пересекает меньшую ее часть,

скорее всего, имеется смещение эпифиза, или эпифизолиз; этот метод имеет малую эффективность, особенно на ранних стадиях заболевания [13].

Относительно новым методом диагностики является «**S**» **линия** [29]. При этом методе оценивается кортикальный контур ростковой зоны бедренной кости в боковой проекции в позе Лауэнштейна. В здоровом состоянии контур симметричен, без изгибов. При ЮЭГБК контур изгибается, напоминая букву S. Исследование показало, что «S» линия является более точным и информативным методом диагностики, чем линия Клейна. Комбинация же этих двух методов является более диагностически значимой, чем использование одного из них [29].

Другим методом диагностики эпифизолиза на обычной рентгенограмме является **угол Саутвика** (эпифизарно-диафизарный угол) [3]. Это угол, устанавливаемый на рентгенологическом снимке, применяют для определения степени тяжести заболевания. Сначала проводится линия, соединяющая передний и задний концы эпифиза на уровне хрящевой пластинки. Следующая линия проводится перпендикулярно первой, эпифизарной линии. Наконец, последняя линия проводится по срединной линии диафиза бедренной кости. Эпифизарно-диафизарный угол – это угол, образующийся между второй (перпендикулярной) и третьей линиями. Он измеряется на обоих суставах. Затем угол, получившийся на больной стороне, вычитается из угла на контрлатеральной стороне. Если поражены оба сустава, то вычитается. [3, 18, 21] Таким методом можно установить степень тяжести смещения при ЮЭГБК; Угол менее соответствует слабой степени смещения, от умеренной и угол более тяжелой [3, 18, 21, 22].

Если рентгенологическая диагностика не дала результатов, но у врача есть подозрения на юношеский эпифизеолиз, он может назначить МРТ обследование. Обследование имеет большое значение в ранней диагностике заболевания второго сустава и в решении вопроса о необходимости превентивного лечения второго сустава [24]. При проведении МРТ обнаруживается околоуставной и внутрикостный отеки, утолщение зоны роста, может быть обнаружен аваскулярный некроз головки бедренной кости [5,6]. Еще одним важным диагностическим методом может быть сцинтиграфия [32].

Лечение. После установки диагноза нагрузка на сустав должна быть прекращена немедленно. Пациент должен быть поставлен на костыли или посажен на инвалидную коляску [5]. Целью лечения является предотвращение дальнейшего смещения, исправление деформации, предупреждение остеонекроза и хондролита [5, 9, 17]. Правильно выбранный оперативный метод предотвращает развитие этих осложнений. Если непрерывность не нарушена, то закрытая репозиция при стабильном течении заболевания не показана. Попытка уменьшения смещения отломков простой ручной репозицией с последующей иммобилизацией может привести тяжелым последствиям, например к переходу в нестабильную форму [9]. Выбор метода лечения приводит к различной частоте послеоперационных осложнений. Основным осложнением является аваскулярный некроз головки бедренной кости, частота которого является показателем эффективности оперативного вмешательства. К прочим осложнениям относятся хондролит, феморо-ацетабулярный импинджмент (импинджмент синдром тазобедренного сустава) и коксартроз.

Вероятность некроза при стабильном течении намного ниже, чем при нестабильном (5,1% и 21% соответственно) [4, 23].

Чрезкожная фиксация. Классическим методом оперативного лечения является чрезкожная фиксация эпифиза [17]. Метод направлен на предотвращение дальнейшего смещения головки. Описано много методов проведения операций, от фиксации одним винтом до проведения четырех спиц Киршнера по всей ростовой пластинке [17, 31, 32]. Винты различаются по толщине, резьбе, возможности дальнейшего роста шейки бедренной кости [31]. Операция отличается малоинвазивностью и легкостью, что способствует повсеместному ее применению. Имеются споры относительно необходимого количества и типа винтов. Два винта приводят к большему количеству осложнений, в том числе к деформации суставной поверхности, вероятному асептическому некрозу головки при относительно небольшом дополнительном увеличении прочности фиксации [17, 31, 32, 35]. Закрытая репозиция должна быть лишь операционным этапом перед введением винта. Производят максимальное отведение ноги, согнутой под прямым углом в коленном суставе, после чего выполняется внутреннее вращение конечности. Репозицию и введение винта или спиц проводят под контролем ЭОП [3, 17]. Если течение заболевания стабильное, то больным разрешается ранняя мобилизация; в случае нестабильного течения показаны костыли на 6 недель [17]. Чрезкожная фиксация – операция выбора при лечении стабильного эпифизеолиза легкой и средней степени [23]. Метод лечения при правильном выполнении с использованием одного винта связан с самым низким риском развития аваскулярного

некроза головки (1,4%). Показатели хондролита, ФАИ и раннего коксартроза также относительно низкие [23].

В отношении тяжелого и нестабильного течения заболевания не все так однозначно. Применяют различные оперативные вмешательства, направленные на предупреждение развития заболевания [17]. Хорошо себя показала модифицированная операция Dunn [1, 17]. Она позволяет максимально сопоставить головку и шейку бедренной кости при эпифизеолизе тяжелой степени. Вероятность ФАИ существенно снижается [1, 7, 17]. Примерами других оперативных вмешательств при тяжелом течении могут быть остеотомии Имхаузера [7] и Саутвика [11]. При операции Dunn и различных видах остеотомии возрастает риск аваскулярного некроза [11, 24].

Превентивное лечение. Проблема необходимости профилактической фиксации здорового тазобедренного сустава до сих пор не решена. Существуют разные мнения на счет выбора тактики дальнейшего ведения пациентов [15, 30], но, определенно, при выборе необходимо ответить на 2 вопроса:

1. Каков риск возникновения двухстороннего смещения?

Оценка степени риска может варьироваться от исследования к исследованию и зависит от опытности врача, использования различных методов диагностики и периодичности наблюдения. Исследования, в которых проводилось длительное наблюдение за пациентами после проведенного лечения сообщают, что частота последующего развития эпифизеолиза на противоположной стороне составляет от 14% до 65% [10, 14, 16, 19, 30]. Самые высокая частота была получена путем обследования более взрослых пациентов после закрытия зон роста. С помощью рентгенологических методов исследования удалось распознать признаки ранее присутствующего эпифизеолиза на

обоих суставах [14]. В большинстве случаев контрлатеральное смещение происходит в течение 18 месяцев после первичного ЮЭГБК [10, 19]. Ведущей проблемой остается целесообразность оперативного вмешательства на суставе, в котором патологическое смещение, возможно, никогда не произойдет. Здесь мнения авторов разделяются. Одни считают, что повсеместная профилактическая фиксация предотвращает потенциальные осложнения; основным осложнением остается аваскулярный некроз. Другие утверждают, что это приводит к ненужному вмешательству для большого числа больных [15, 30].

2. Какие последствия несет дополнительное хирургическое вмешательство?

К основным осложнениям оперативного вмешательства относят аваскулярный некроз, хондролит, которые развиваются и в отсутствие лечения, а также неправильное положение импланта и околоимплантные переломы бедренной кости [15]. Осложнения и их частота зависят от правильности выполнения операции и от выбора метода [7, 15, 24]. Для превентивного лечения рекомендуется использовать чрезкожную фиксацию винтами как один из самых безопасных и малотравматичных методов ведения больных [15, 8]. Правильное выполнение операции (правильные точки входа, острые сверла, использование ЭОП) имеют одно из решающих значений в уменьшении количества осложнений [15].

В когортном исследовании Herngren и соавторов было проведена 151 профилактическая фиксация [15]. Наблюдение за детьми продолжалось 36 недель (3 года). Не было ни одного случая аваскулярного некроза, произошло случай околоимплантного перелома. У одного ребенка, несмотря на профилактическую фиксацию, развился ЮЭГБК. Как и при

одностороннем ЮЭГБК винты были извлечены после закрытия зон роста. Околоимплантные переломы могут быть связаны с трудностью использования визуализирующих методов исследования у пациентов с ожирением в условиях операционной. По результатам профилактическая фиксация признанно ограничивает заболевание от дальнейшего развития и является экономически эффективной. Поздние осложнения в исследовании включены не были.

Авторы сходятся на том, что обязательному превентивному лечению должны подвергаться дети с сопутствующей эндокринопатологией, пациенты молодого возраста и пациенты за которыми невозможно длительное динамическое наблюдение [15, 25]

Заключение

Юношеский эпифизолиз головки бедренной кости является одним из самых распространенных заболеваний тазобедренного сустава среди детей. Основным этиологическим фактором, вызывающим заболевание, остается ожирение. Ожирение среди детей развитых стран имеет тенденцию к все большему повсеместному распространению и остается большой медико-социальной проблемой. Лишний вес оказывает повышенную нагрузку на еще неокрепшие детские суставы, смещая головку бедренной кости относительно хирургической шейки. Профилактика ожирения и снижение массы тела должны стать первостепенными задачами для предотвращения заболевания и дальнейшего ведения таких больных. ЮЭГБК при других, чаще эндокринных патологиях, с большей частотой прогрессирует в нестабильную форму с невозможностью самостоятельно передвигаться. К этим патологиям относят гипо-

тиреоз, гипогонадизм, пангипопитуитаризм, дефицит гормона роста, хроническая болезнь почек.

К сожалению, тенденция в диагностике заболевания существенно не меняется с годами, она остается на довольно низком уровне. Время от начала появления симптомов до постановки диагноза может сильно разниться и достигать нескольких лет. Связано это с малосимптомностью заболевания, дебютом заболевания в виде болей в колене, паху или отсутствием боли как таковой, а также с малой настороженностью врачей относительно этой болезни. Ранней диагностике препятствует и отсутствие очерченных изменений на рентгеновских снимках вначале заболевания, особенно если опыт врача недостаточен. Всем пациентам следует проверять симптом Дремана. Существуют различные инструментальные методы постановки диагноза. Основным, как наиболее доступным методом, считается рентгеновский снимок. По снимку, сделанному в прямой и боковой проекциях, устанавливают факт смещения. К ведущим показателям, определяемым на снимках, относят угол Саутвика. С его помощью принято определять степень тяжести эпифизолиза. Определении «S» линии и линии Клейна вместе дают большую ценность в диагностике. Существуют и многие другие методы определения эпифизолиза по рентгеновским снимкам, которые не описаны в этом обзоре литературы, потому что, по нашему мнению, не имеют большого преимущества перед уже названными. Наиболее прогрессивными методами являются МРТ и КТ. Метод МРТ позволяет уже на ранних стадиях определить околосуставной и внутрикостной отеки, аваскулярный некроз, что можно интерпретировать как вероятные предэпифизолизные изменения. Компьютерная томография, особенно с

возможностью трехмерной визуализации области тазобедренного сустава и хирургической шейки бедра дает большую уверенность диагнозе и предоставляет хирургам возможность детальнее спланировать оперативное вмешательство, определить прогноз. К сожалению, эти современные методы исследования доступны не всегда и имеют большую стоимость.

Своевременное и правильно выбранное оперативное лечение дает положительной прогноз в течении заболевания. Основным методом, можно сказать золотым стандартом, в лечении стабильного эпифизолиза легкой и умеренной степеней тяжести является винтовая чрезкожная фиксация. Это самая частая операция по поводу юношеского эпифизолиза головки бедренной кости. По сравнению с другими методами закрепление головки одним винтом связано с самым низким уровнем, пожалуй, основного осложнения оперативных вмешательств на тазобедренном суставе при этой болезни – аваскулярного некроза эпифиза. Вероятность прочих осложнений, таких как хондролиз, ранний коксартроз и феморо-ацетабулярный импинджмент так же находится на относительно низком уровне.

Выбор метод лечения при нестабильном течении или при тяжелой форме, а также при их сочетании должен проводиться индивидуально в каждом случае. Сравнительно хорошие показатели лечения удается получить при проведении модифицированной операции Dunn.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barsukov D.B., Baidurashvili A.G., Bortulev P.I., et al. Our experience with the modified Dunn surgery in children with juvenile epiphysis of the femoral head (preliminary results). *Ortopediya, travmatologija i vosstanovitel'naja hirurgija detskogo vozrasta* 2019; 7(4):27-36. Russian (Барсуков Д.Б., Байдурашвили А.Г., Бортулев П.И., и др. Наш опыт применения модифицированной операции

Процедура является эффективной и с относительно малым количеством осложнений как во время операции, так и в послеоперационном периоде и позволяет снизить риск развития ФАИ, который распространен среди детей с тяжелым течением заболевания.

Хотя по некоторым данным профилактическая фиксация серьезно снижает вероятность смещения контрлатерального эпифиза, что превышает операционный риск, эта информация требует дальнейшего подтверждения с большим числом пациентов. Сторонники профилактики указывают на повышенный риск развития смещения, нестабильного течения, аваскулярного некроза, коксартроза, хондролиза без превентивного закрепления второго сустава, риск же янтрогенных осложнений, по их мнению, низкий. Но большинство сходятся на том, что пациенты, которым был установлен диагноз ЮЭГБК и которым не проводилось профилактическое лечение второго сустава, должны находиться под длительным наблюдением и регулярно проходить рентгенологическое обследование до закрытия зон роста. Окончательное решение о проведении операции остается за пациентом и его родителями. Она может быть проведена их желанию, но настоятельно рекомендуется проводить обязательное лечение пациентов с эндокринными заболеваниями, детей более молодого возраста, пациентов с «худым» типом эпифизолиза и больных, за которыми невозможно длительное наблюдение.

Dunn у детей с юношеским эпифизолизом головки бедренной кости (предварительные результаты). *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста* 2019; 7(4):27-36. DOI 10.17816/PTORS7427-36.

Baskov V.E. The result of treatment of juvenile epiphysiolysis of the femoral head. *Ortopediya, travmatologija i vosstanovitel'naja hirurgija detskogo vozrasta* 2014; 2(3):14-17. Russian (Басков В.Е. Результат лечения юношеского эпифизо-

- лиза головки бедренной кости. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2014; 2(3):14-17). DOI 10.17816/PTORS2314-17.
- Kadyrov S.S., Saliev M.M., Kholov Z.S., Zhabbarbergenov A.D. Results of surgical treatment of juvenile epiphysiolysis of the femoral head in adolescents. Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny 2020; 3:113-116. Russian (Кадыров С.С., Салиев М.М., Холов З.С., Жаббарбергеннов А.Д. Результаты хирургического лечения юношеского эпифизолиза головки бедренной кости у подростков. Журнал теоретической и клинической медицины 2020; 3:113-116).
- Alshryda S., Tsang K., Chytas A., et al. Evidence based treatment for unstable slipped upper femoral epiphysis: Systematic review and exploratory patient level analysis. Surgeon 2018;16(1):46-54. doi:10.1016/j.surge.2016.04.001
- Aprato A., Conti A., Bertolo F., Massè A. Slipped capital femoral epiphysis: current management strategies. Orthop Res Rev. 2019;11:47-54. doi:10.2147/ORR.S166735
- Balch Samora J., Adler B., Druhan S., et al. MRI in idiopathic, stable, slipped capital femoral epiphysis: evaluation of contralateral pre-slip. J Child Orthop. 2018;12(5):454-460. doi:10.1302/1863-2548.12.170204
- Baraka M.M., Hefny H.M., Thakeb M.F., et al. Combined Imhauser osteotomy and osteochondroplasty in slipped capital femoral epiphysis through surgical hip dislocation approach. J Child Orthop. 2020;14(3):190-200. doi:10.1302/1863-2548.14.200021
- Bhattacharjee A., Freeman R., Roberts A.P., Kiely N.T. Outcome of the unaffected contralateral hip in unilateral slipped capital femoral epiphysis: a report comparing prophylactic fixation with observation. J Pediatr Orthop B. 2016;25(5):454-458. doi:10.1097/BPB.0000000000000337
- Bittersohl B., Hosalkar H.S., Zilkens C., Krauspe R. Current concepts in management of slipped capital femoral epiphysis. Hip Int. 2015;25(2):104-114. doi:10.5301/hipint.5000189.
- Boyle M.J., Lirola J.F., Hogue G.D. et al. The alpha angle as a predictor of contralateral slipped capital femoral epiphysis. J Child Orthop. 2016;10(3):201-207. doi:10.1007/s11832-016-0732-x
- Coppola C., Sadile F., Lotito F.M. et al. Stabil femur başı epifiz kaymasında Southwick osteotomisi: Uzun dönem sonuçlar [Southwick osteotomy in stable slipped capital femoral epiphysis: a long-term outcome study]. Acta Orthop Traumatol Turc. 2008;42(5):358-364. doi:10.3944/aott.2008.358
- Fedorak G.T., Brough A.K., Miyamoto R.H., Raney E.M. The Epidemiology of Slipped Capital Femoral Epiphysis in American Samoa. Hawaii J Med Public Health 2018;77(9):215-219.
- Georgiadis A.G., Zaltz I. Slipped capital femoral epiphysis: how to evaluate with a review and update of treatment. Pediatr Clin North Am. 2014;61(6):1119-1135. doi:10.1016/j.pcl.2014.08.001
- Häggglund G. Pinning the slipped and contralateral hips in the treatment of slipped capital femoral epiphysis. J Child Orthop. 2017;11(2):110-113. doi:10.1302/1863-2548-11-170022
- Herngren B., Stenmarker M., Enskär K., Häggglund G. Outcomes after slipped capital femoral epiphysis: a population-based study with three-year follow-up. J Child Orthop. 2018;12(5):434-443. doi:10.1302/1863-2548.12.180067
- Herngren B., Stenmarker M., Vavruch L., Häggglund G. Slipped capital femoral epiphysis: a population-based study. BMC Musculoskelet Disord 2017;18(1):304. doi:10.1186/s12891-017-1665-3
- Johns K., Mabrouk A., Tavarez M.M. Slipped Capital Femoral Epiphysis. StatPearls [Internet]. 2021 Jan. [cited 2021 oct 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538302/>
- Livingstone, J. P., Opanova, M. I., Durkin, R. C., & Burkhalter, W. Management of Slipped Capital Femoral Epiphysis: The Hawai'i Experience. Hawaii journal of health & social welfare 2019;8(11(2)):21-25.
- Loder, R. T., Skopelja, E. N. The epidemiology and demographics of slipped capital femoral epiphysis. ISRN orthopedics, 2011, 486512. <https://doi.org/10.5402/2011/486512>
- Mathew S.E., Larson A.N. Natural History of Slipped Capital Femoral Epiphysis. J Pediatr Orthop. 2019;39(6(1)):23-27. doi:10.1097/BPO.0000000000001369
- Millis M.B. SCFE: clinical aspects, diagnosis, and classification. J Child Orthop. 2017;11(2):93-98. doi:10.1302/1863-2548-11-170025
- Monte F.A., Melo P.S., Alves A. et al. Evaluation of the Southwick Angle in Two Hundred Hips of Asymptomatic Children and Adolescents. Rev Bras

Ortop. 2020;55(3):360-366. doi:10.1055/s-0040-1701289

Naseem H., Chatterji S., Tsang K. et al. Treatment of stable slipped capital femoral epiphysis: systematic review and exploratory patient level analysis. *J Orthop Traumatol.* 2017;18(4):379-394. doi:10.1007/s10195-017-0469-4

Otani T., Kawaguchi Y., Marumo K. Diagnosis and treatment of slipped capital femoral epiphysis: Recent trends to note. *J Orthop Sci.* 2018;23(2):220-228. doi:10.1016/j.jos.2017.12.009

Peck D.M., Voss L.M., Voss T.T. Slipped Capital Femoral Epiphysis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2017;95(12):779-784.

Peck K., Herrera-Soto J. Slipped capital femoral epiphysis: what's new?. *Orthop Clin North Am.* 2014;45(1):77-86. doi:10.1016/j.ocl.2013.09.002

Perry D.C., Metcalfe D., Lane S., Turner S. Childhood Obesity and Slipped Capital Femoral Epiphysis. *Pediatrics.* 2018;142(5):e20181067. doi:10.1542/peds.2018-1067

Runner R.: Goldstein R.Y., Dawicki E., Broom A. et al. The "Skinny" SCFE. *Pediatrics* 2016; 137:555A-555A

Rebich E.J., Lee S.S., Schlechter J.A. The S Sign: A New Radiographic Tool to Aid in the Diagnosis of Slipped Capital Femoral Epiphysis. *J Emerg Med.* 2018 Jun;54(6):835-843. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.01.023.

Sankar W.N., Novais E.N., Lee C. et al. What are the risks of prophylactic pinning to prevent contralateral slipped capital femoral epiphysis? *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Jul; 471(7):2118-23. doi: 10.1007/s11999-012-2680-1.

Schur M.D., Andras L.M., Broom A.M. et al. Continuing Delay in the Diagnosis of Slipped Capital Femoral Epiphysis. *J Pediatr.* 2016 Oct; 177:250-254. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.029.

Thawrani D.P., Feldman D.S., Sala D.A. Current Practice in the Management of Slipped Capital Femoral Epiphysis. *J Pediatr Orthop.* 2016; 36(3):27-37. doi: 10.1097/BPO.0000000000000496. PMID: 25929770.

Uvodich M., Schwend R., Stevanovic O. et al. Patterns of Pain in Adolescents with Slipped Capital Femoral Epiphysis. *J Pediatr.* 2019;206:184-189. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.050.

Whyte N., Sullivan C. Slipped Capital Femoral Epiphysis in Atypical Patients. *Pediatr Ann.* 2016;45(4):128-34. doi: 10.3928/00904481-20160310-01.

Wylie J.D., Novais E.N. Evolving Understanding of and Treatment Approaches to Slipped Capital Femoral Epiphysis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2019;12(2):213-219. doi: 10.1007/s12178-019-09547-5.

ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Шеслер Э.А.¹, Павленко Н.И.¹

¹- федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Шеслер Эвелина Александровна, студентка 5 курса педиатрического факультета, 535 группы ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644117, г. Омск, ул. 3-я молодежная 57 А, кв. 17., evesherry6@gmail.com, 8-900-675-72-33

Резюме

ХБ - одна из самых трудноизлечимых клинических проблем, с которыми сталкиваются врачи. Её распространенность у пациентов детского и подросткового возраста, по данным разных источников, составляет от 20 до 35%. ХБ определяется как боль, которая сохраняется после обычного времени заживления и не имеет функции экстренного предупреждения и длится или повторяется более 3-6 месяцев. Как и любая другая боль, ХБ подчиняется биопсихосоциальной модели, через которую она рассматривается не просто как нейрофизиологический процесс, а как сложное сочетание афферентного сигнала с информацией, относящейся к прошлому опыту, настоящему времени и будущим последствиям. Тем самым подтверждая высказывание о том, что боль всегда субъективна. Чаще всего у пациентов детского возраста отмечают головную боль, боль в животе, мышечно-скелетную боль и боль в конечностях, а также сочетанные болевые синдромы. Среди менее распространенных, но не менее важных видов, отмечают послеоперационную и тазовую хронические боли. ХПБ возникает примерно у 20–50% детей после серьезных операций. Данное состояние связано с более длительным выздоровлением, повышенным риском инфицирования, большей функциональной ограниченностью, психологическим стрессом и экономическими затратами. В целом хронический болевой синдром оказывает влияние на все сферы жизни детей и их родителей. Дети, страдающие ХБ, подвергаются повышенному риску аффективных расстройств, в частности, депрессии, беспокойству, нарушениям сна, проблемам с обучаемостью, снижению социальной активности и более низкому качеству жизни. Причем риск аффективных расстройств при хронических болях повышается не только в детском возрасте, но и во взрослом, вне зависимости от факта продолжения боли. При своевременном обращении пациентов, должной оценке болевого синдрома, проведении качественной диагностики и под-

боре индивидуального лечения возможно достижение уменьшения боли или полного выздоровления, минимизация риска развития аффективных расстройств, улучшения во всех сферах жизни.

Ключевые слова:

Хронический болевой синдром. Детский возраст. Послеоперационная боль. Тазовая боль. Аффективные расстройства.

Список выбранных сокращений и их определения:

СХТБ - синдром хронических тазовых болей

ФАБ - функциональная абдоминальная боль

ХБ – хроническая боль

ХПБ – хроническая послеоперационная боль

ХПБС - хронический послеоперационный болевой синдром

Введение

Международная ассоциация по изучению боли (ISAP) интерпретирует последнюю как неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое человеком в терминах такого повреждения [41].

Являясь серьезной и глобальной медицинской проблемой, которая может привести к инвалидизации населения, боль, как явление, способствует инициированию большого количества исследований, направленных на изучение её физиологии и патофизиологии, эпидемиологии, факторов риска, методов оценки боли и, соответственно, терапии этого состояния.

Биопсихосоциальная модель боли в настоящий момент представляет наибольший интерес, так как позволяет оценивать «неприятное ощущение и эмоциональное переживание» не просто как нейрофизиологический процесс, а

как сложное сочетание афферентного сигнала с информацией, относящейся к прошлому опыту, настоящему времени и будущим последствиям. Иными словами, подтверждается высказывание о том, что боль всегда субъективна – каждый человек учится применению этого слова на собственном опыте.

Боль принято разделять по ведущему механизму возникновения.

Ноцицептивная боль – реакция сенсорных систем на действительные или потенциально опасные стимулы, обнаруживаемые ноцирецепторами по всему телу.

Эта боль представляет собой физиологическую защитную систему раннего предупреждения, необходимую для обнаружения и минимизации контакта с вредными раздражителями.

Стоит упомянуть, что боль и ноцицепция – понятия неидентичные. Термин «боль» обозначает субъективное переживание, которое может возникать и без

всяких стимулов, в то время как «ноцицепция» – это физиологический механизм передачи боли, который не затрагивает описание ее эмоциональной составляющей [2].

Воспалительная боль непосредственно связана с повреждением тканей и возникающим в результате воспалительным процессом, который может приводить к таким реакциям, как гипералгезии и аллодиния. С помощью повышения сенсорной чувствительности эта боль способствует заживлению поврежденных тканей, путем препятствия физическому контакту, движению и дополнительному травмированию.

Невропатическая боль – это локализованное ощущение неприятного дискомфорта, вызванное повреждением или заболеванием периферической и/или центральной нервной системы, которое сохраняется после первичного поражения или дисфункции. Данную боль можно назвать патологической, так как невропатическая боль не имеет никакой цели с точки зрения защиты нашего организма.

Болевые пути представляют собой сложную сенсорную систему, которая активируется для обеспечения защитных реакций на вредные раздражители. Информация о вредных стимулах передается от ноцицепторов через первичные афферентные волокна А, δ и С. Чувствительный сигнал через проводящие пути болевое чувствительности, расположенные в задних рогах спинного мозга, направляется в ствол мозга. Из таламуса болевые сигналы передаются в высшие мозговые центры, такие как первичная и вторичная соматосенсорная кора, префронтальная кора, передняя поясная кора, миндалевидное тело и прилежащее ядро полосатого тела. Первичная соматосенсорная зона задней центральной

извилины воспринимает раздражение, как болевое, а также позволяет его локализовать. Вторичная соматосенсорная зона, имеющая связи с ядрами таламуса, действуя совместно с мозжечком, базальными ганглиями, моторной и премоторной корой, формирует двигательные компоненты болевого поведения.

Префронтальная кора отвечает за оценку боли и целенаправленное болевое поведение.

Передняя поясная кора, миндалевидное тело и прилежащее ядро полосатого тела осуществляют эмоционально-аффективный компонент, поведенческие, вегетативные и соматические реакции [44].

Особенностью ноцицептивной системы является наличие антиноцицептивной системы, представляющая собой совокупность структур в рамках нескольких уровней. Первый уровень антиноцицептивной системы организован комплексом структур среднего, продолговатого и спинного мозга. Второй уровень включает в себя гипоталамусом, который может как самостоятельно оказывать тормозное влияние на ноцицептивные нейроны спинного мозга или таламуса, так и активировать механизмы первого уровня защиты. Наконец, третий уровень представлен второй соматосенсорной зоной. Структуры данного уровня обеспечивают адекватный ответ на повреждающие факторы и агенты [2].

Таким образом, степень выраженности боли не определяется одной лишь силой эндогенного или экзогенного раздражителя, она зависит от баланса функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем [3].

Действие специфического, часто сверхпорогового, раздражителя, инициирующего большой афферент, в зависимости

от индивидуальных особенностей каждого человека, приводит к активации кортико-стриальной системы, после чего возможно два исхода этого состояния. В первом случае кортико-стриальная система справляется со специфической травмой и со временем возвращается к здоровому состоянию. И второй вариант, при котором данная система уменьшает порог активации, таким образом усиливая афферентный сигнал, формирует состояние хронической боли (ХБ) [8,9].

Основная часть

ХБ была признана болью, которая сохраняется после обычного времени заживления и не имеет функции экстренного предупреждения. Обычно боль считается хронической, если она длится или повторяется более 3–6 месяцев. Примерно 20% людей во всем мире подвержены этому состоянию. По данным Российского общества по изучению боли, распространенность хронических болевых синдромов в России варьирует от 13,8 до 56,7%, составляя в среднем 34,3 случая на 100 человек, и эти цифры имеют тенденцию к неуклонному росту [4]. По консервативным оценкам, от 20% до 35% детей и подростков страдают от ХБ во всем мире [18]. Распространенность данного состояния среди детей и подростков по консервативным оценкам составляет от 20 до 35%.

Согласно исследованию King [и др.] (2011) локализация ХБ в детском возрасте была довольно вариабельна и была представлена следующими вариантами: головная боль: 8–83%; боль в животе: 4–53%; боль в спине : 14–24%; скелетно-мышечная боль : 4–40%; множественные боли: 4–49%; другие боли: 5–88% [25].

Недавние популяционные исследования показали, что данные по эпидемиологии ХБ, ввиду повышающегося интереса в

последнее время, не всегда сходятся с данными, представленными выше. Так, например, распространенность первичных головных болей от 19,4% до 66,4% [5, 27], в то время как распространенность боли в животе от 4,6% до 31,2% [48].

ХБ включает постоянную (продолжающуюся) и рецидивирующую (эпизодическую) боль у детей с сопутствующими заболеваниями (например, воспалительными заболеваниями кишечника, серповидно-клеточной анемией, ревматоидным артритом) и болью, которая является самым заболеванием (например, первичные головные боли, центрально-опосредованный абдоминальный болевой синдром, скелетно-мышечная боль, комплексный регионарный болевой синдром), при этом значительное количество детей испытывают оба состояния, т. е. «хроническую-острую» боль [5].

С точки зрения актуальности для хирургии следует рассмотреть послеоперационный хронический болевой синдром.

Хронический послеоперационный болевой синдром (ХПБС) — это хирургическое осложнение, которое возникает примерно у 20–50% детей после серьезных операций [30,32]. Данное состояние связано с более длительным выздоровлением, повышенным риском инфицирования, большей функциональной ограниченностью, психологическим стрессом и экономическими затратами [6,13,31,32,39]. Хроническая послеоперационная боль (ХПБ) определяется как боль, которая: развивается после хирургической процедуры; является продолжением острой послеоперационной боли или развивается после бессимптомного периода; локализуется в месте операции или проецируется на указанную область; сохраняется не менее 3–6 месяцев после операции; и влияет на качество жизни.

Например, Chidambaran [и др.] (2017) было отмечено, что 37,8% (48/127) страдали ХБ через 2-3 месяца после операции спондилодеза, а 41,7% (23/110) имели стойкую боль через год после операции [11]. В другом исследовании Chidambaran [и др.] (2017) 36% (44/121) пациентов испытывали ХБ через 2-3 месяца после операции [12]. Simons [и др.] (2011), однако, сообщили о гораздо более низкой частоте ХБ от умеренной до тяжелой - 16% (27/169) через год после операции спондилодеза, что согласуется с более ранними исследованиями послеоперационной боли у детей [37].

Результаты исследования Fortier [и др.] (2011) показывают, что почти у четверти детей, перенесших серьезное хирургическое вмешательство, через год после операции развился CPSP средней или тяжелой степени интенсивности, а также наблюдались довольно неприятные ощущения. Около одной трети детей с ХПБ через 6 месяцев после операции сообщали о ежедневной боли. Примерно 14% детей с ХПБ сообщили о сильной (NRS \geq 7 из 10) боли через 6 месяцев после операции. В целом, авторы пришли к мнению, что 35% и 38% детей сообщают о хронической послеоперационной боли от умеренной до сильной через 6 и 12 месяцев после операции, соответственно. Эти результаты в целом согласуются с данными недавних исследований [17].

ХПБ, как и любая другая ХБ, следует по биопсихосоциальной модели, которая включает в себя определенные факторы со стороны ребёнка, такие как генетическая предрасположенность, пол ребенка, наличие и выраженность предоперационной боли, нарушения сна, беспокойство и катастрофизация боли, а также факторы со стороны родителей, такие, как оценка родителями боли их ребенка и наличие боли у них самих [17].

Напротив, Rabbits [и др.] (2017) в своем исследовании пришли к выводу, что интенсивность дооперационной боли и психосоциальные факторы ребенка и родителей были единственными предоперационными факторами, которые влияли на развитие ХПБ. Биологические факторы (возраст и пол) и другие оцениваемые медицинские факторы не были связаны с хронизацией боли ни в одном исследовании [33].

Различия в показателях заболеваемости в разных исследованиях могут быть частично связаны с количеством месяцев после операции, когда проводилась оценки боли, «клинической картиной» (ненулевой или от умеренной до сильной), используемыми шкалами боли и наличием или отсутствием предоперационной боли.

Исследование ХПБ у детей и подростков получает все большее признание, и научный и клинический интерес к этой области растет. Текущие данные свидетельствуют о том, что несмотря на меньшую распространенность, интенсивность и продолжительность боли, ХПБ для части детей является серьезным заболеванием, оказывающим значительное влияние на повседневную жизнь, что требует оценки боли и специализированного многопрофильного лечения [43].

«Синдром хронических тазовых болей (СХТБ)» принято рассматривать как комплекс симптомов, проявляющийся постоянными болями в нижних отделах живота и поясницы, длящийся 6 и более месяцев, а также ухудшающий качество жизни пациенток или требующий медикаментозного и/или хирургического лечения [33,39].

Боль, обусловленная тазовой патологией, не имеет четкой локализации вследствие особенностей иннервации

данной области. Поэтому для молодых пациенток четкое разделение тазовой и абдоминальной болей может быть затруднительным

Нередко подростки описывают боль, вызванную тазовой патологией, как «боль в животе», а также сообщают о тошноте, запоре и вздутии живота [34]. Поэтому чаще всего они сначала обращаются к гастроэнтерологам и наблюдаются с синдромом функциональной абдоминальной боли (ФАБ) или синдромом раздраженного кишечника до выявления истинной тазовой патологии.

Несмотря на то, что тазовая боль обычно имеет хроническое течение, довольно часто отмечаются обострения острой боли, иногда связанные с задержкой мочи, болью в спине или запором, вызванным значительным накоплением менструальной крови во влагалище и/или в матке [15].

По мнению Steege J.F. центральная сенсibilизация, обуславливающая СХТБ, может развиваться из-за тяжелого переживания боли при длительной дисменорее, возникающей в результате многократных болевых раздражителей низкого уровня [40].

По данным гинекологического центра Рочестерского университета (2014), изучающего тазовые боли, 71% пациенток имеют более чем одно заболевание, проявляющееся данным синдромом [31]. В связи с этим диагностика причин тазовых болей во всем мире — чрезвычайно сложная и неоднозначная проблема [1].

Истинная причина синдрома хронических болей ввиду тесной анатомической и функциональной связи органов малого таза может быть установлена довольно поздно или не установлена вообще.

Именно поэтому следует рассматривать СХТБ как актуальную проблему, стара-

ясь провести своевременную диагностику и обеспечить лечение для улучшения качества жизни пациенток.

ХБ в детском и подростковом возрасте является не только важной проблемой для клинического ухода за пациентами, но также является состоянием, которое оказывает значительное влияние на медицинский, социальный и экономический аспекты.

Вопрос коморбидности ХБ и аффективных расстройств не подвергается сомнению. ХБ и депрессия имеют сходные изменения в нейропластичности и включают перекрывающиеся нейробиологические механизмы; моноаминовые нейротрансмиттеры, такие как серотонин, дофамин и норадреналин, уменьшаются как у пациентов с ХБ, так и у пациентов с депрессией [21,36]. Кроме того, области мозга, участвующие в болевых путях, такие как префронтальная кора, гиппокамп и миндалевидное тело, аналогичны тем, которые участвуют в аффективных расстройствах [29,36].

По мере того, как боль перерастает в хроническое состояние, негативные эмоциональные состояния могут сопровождаться другими эмоциональными расстройствами, такими как тревога, ангедония, когнитивные нарушения, нарушения сна и суицидальные мысли [16].

В исследовании Bair [и др.] (2003) также продемонстрировали высокую коморбидность аффективных расстройств у пациентов с ХБ и пришли к мнению, что многие пациенты с ХБ страдают тяжелой депрессией. Пациенты с депрессией, вызванной ХБ, имеют худший прогноз, чем пациенты, страдающие только ХБ [7].

На фоне хронического болевого синдрома у детей и подростков чаще всего выявляют следующие симптомы: снижение физической активности, утомляе-

мость и когнитивные проблемы, например, трудности с концентрацией внимания, эмоциональные дисфункции, беспокойство, повышенная бдительность, депрессия, нарушения сна. На фоне имеющихся симптомов страдает и социальная часть жизни пациентов, нередко наблюдается низкая посещаемость образовательных учреждений или полное отсутствие ребенка в школе, снижение общения со сверстниками, слабое социальное развитие [22,28].

В дополнение к физическим и эмоциональным затратам для пациентов и их семей наблюдаются значительные экономические траты [19, 38].

Помимо проблем в детском возрасте, нелеченная ХБ у детей сопряжена с высоким риском последующего развития боли и психических расстройств в более позднем возрасте.

Nasset [и др.] (2013) в своей работе приводит данные о том, что 17 % процентов взрослых пациентов с ХБ сообщили о наличии в анамнезе ХБ в детстве или подростковом возрасте, причем около 80% указали, что боль из детства продолжалась и сохранялась до зрелого возраста [23].

В проспективном исследовании педиатрических пациентов с ФАБ 35% продолжали сообщать о рецидивирующих абдоминальных симптомах при повторной оценке во взрослом возрасте [42]. Аналогичным образом, в 14-летнем исследовании подростков с частыми головными болями 19% продолжали сообщать о еженедельных головных болях во взрослом возрасте [26]. В исследовании G.Brattberg (2004) было также обнаружено, что 59% женщин и 33% мужчин, страдавших ХБ в детском и подростковом возрасте, продолжали жить с ней и во взрослом возрасте [10].

Предыдущие исследования документально подтверждают отрицательное влияние ХБ на психическое здоровье детей и их родителей. Имеется четкая связь между тревожными, депрессивными и деструктивными поведенческими симптомами.

Shelby [и др.] (2013) проспективно проследили когорту педиатрических пациентов с функциональной абдоминальной болью и контрольную группу без ФАБ в детском возрасте. Спустя 15 лет результаты показали, что текущий и пожизненный риск развития тревожных расстройств (включая посттравматическое стрессовое расстройство) был значительно выше у лиц с ФАБ в детстве. Причем риск развития не зависел от факта сохранения ХБ во взрослом возрасте, тем самым это позволяет предположить, что ХБ в подростковом возрасте повышает риск психопатологии, даже после прохождения боли [35].

Кроме того, по данным исследования Groenewald [и др.] (2019) сохранение ХБ с детства до взрослой возраста имеет серьезные социальные и экономические последствия. Например, дети с ХБ подвержены риску злоупотребления опиоидами во взрослом возрасте [20].

В исследовании Cucchiaro G. [и др.] (2017) отмечается, что очень часто наблюдается неспособность распознать психологическое расстройство, как важное сопутствующее состояние при ХБ у детей и подростков [14].

Анализ литературы позволяет констатировать, что дети с ХБ часто сталкиваются со значительными задержками между первоначальными жалобами на боль и фактическим обращением к специалисту для диагностики и лечения своего состояния [24,45,46].

Заключение

Таким образом, ХБ является актуальной проблемой пациентов детского и подросткового возраста. Чаще всего у детей отмечают головную боль, боль в животе, мышечно-скелетную боль и боль в конечностях, а также сочетанные болевые синдромы. Хронический болевой синдром оказывает влияние на все сферы жизни детей и их родителей. Соответственно, биопсихосоциальная модель, в свою очередь, является максимально верным подходом к изучению боли. Так как ощущение боли всегда субъективно и складывается из биологических (реакция на текущее и предыдущее лечение, генетическая предрасположенность, состояние и изменения в периферической и центральной нервной системе, возраст), психологических (склонность к снижению настроения, стрессу, нарушению сна, «катастрофизму» боли, наличие «прошлого опыта») и социальных (обучаемость в школе, социальная

ЛИТЕРАТУРА

- Akker, L.V., Nejmark, A.I. Chronic pelvic pain syndrome in urogynecology. М.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2009). Russian (Аккер Л.В., Неймарк А.И. Синдром хронических тазовых болей в урогинекологии. М.: Медицинское информационное агентство; 2009).
- Koval'chuk, V.V., Amanova, Je.O., Minnullin, T.I., & Kanteeva, L.Je. Features of etiopathogenesis and pathophysiology of pain and the role of B vitamins in the treatment of pain syndromes. *Jeffektivnaja farmakoterapija* 2016;36: 28-35. Russian (Ковальчук, В.В., Аманова, Э.О., Миннуллин, Т.И., Кантеева, Л.Э. Особенности этиопатогенеза и патофизиологии боли и роль витаминов группы В в терапии болевых синдромов. *Эффективная фармакотерапия* 2016;36: 28-35).
- Marjutina, T.M., Ermolaev-Tomin, O.Ju. Introduction to psychophysiology. М.: Moskovskij psihologosocial'nyj institut: Flinta; 2001. Russian (Марутина Т.М. Ермолаев-Томин О.Ю. Введение в психофизиологию. М.: Московский психолого-социальный институт: Флинт; 2001.)
- Jahno, N. N., Kukushkin, M. L., Danilov, A. B., Amelin A.V. et al. Results of the Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its

активность, климат в семье, ежедневная физическая активность, культурные особенности) факторов.

Также достаточно высокий процент хронических болевых синдромов у взрослых, берущих начало в детском и подростковом возрасте, свидетельствуют о недостаточной диагностике и лечении ХБ.

Понимание индивидуальных различий и их взаимосвязей, способствующих развитию и сохранению болевых синдромов, имеет решающее значения для эффективной диагностики, оценки боли и управления ею, что может послужить основой для индивидуального подхода к лечению. Поскольку для пациента боль всегда остается «неприятным ощущением и эмоциональным переживанием».

causes and characteristics in the population of outpatients who consulted a neurologist. *bol'* 2008;3: 24-32. Russian (Яхно, Н. Н., Кукушкин, М. Л., Данилов, А. Б., Амелин и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу неврологу. *Боль* 2008;3: 24-32).

Al-Hashel, J. Y., Ahmed, S. F., Alroughani, R. Prevalence and burden of primary headache disorders in Kuwaiti children and adolescents: a community based study. *Frontiers in neurology* 2019; 10:793.

Anand, K. J., Hickey, P. R. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *The New England journal of medicine* 1987; 317(21):1321-1329.

Bair, M. J., Robinson, R. L., Katon, W., Kroenke, K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine* 2003; 163(20):2433-2445.

Baliki, M. N., Apkarian, A. V. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron* 2015; 87(3):474-491.

Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S. et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature neuroscience* 2012; 15(8):1117-1119.

- Brattberg, G. Do pain problems in young school children persist into early adulthood? A 13-year follow-up. *European Journal of Pain* 2004; 8(3):187-199.
- Chidambaran, V., Ding, L., Moore, D. L., Spruance, K., Cudilo, E. M., Pilipenko, V., ... & Sadhasivam, S. (2017). Predicting the pain continuum after adolescent idiopathic scoliosis surgery: a prospective cohort study. *European journal of pain*, 21(7), 1252-1265.
- Chidambaran, V., Ding, L., Moore, D. L. et al. Predicting the pain continuum after adolescent idiopathic scoliosis surgery: a prospective cohort study. *European journal of pain* 2017; 21(7):1252-1265.
- Chidambaran, V., Zhang, X., Martin, L. J. et al. DNA methylation at the mu-1 opioid receptor gene (OPRM1) promoter predicts preoperative, acute, and chronic postsurgical pain after spine fusion. *Pharmacogenomics and personalized medicine* 2017; 10:157-168.
- Connelly, M., Fulmer, R. D., Prohaska, J., Anson, L., Dryer, L., Thomas, V., Ariagno, J. E., Price, N., Schwend, R. Predictors of postoperative pain trajectories in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2014; 39(3):174-181.
- Cucchiario, G., Schwartz, J., Hutchason, A., Ornelas, B. Chronic pain in children: a look at the referral process to a pediatric pain clinic. *International journal of pediatrics* 2017; 2017:8769402.
- Dietrich, J. E., Millar, D. M., Quint, E. H. Obstructive reproductive tract anomalies. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2014; 27(6):396-402.
- Elman I., Borsook D., Volkow N.D. Pain and suicidality: Insights from reward and addiction neuroscience. *Prog. Neurobiol.* 2013; 109:1-27.
- Fortier, M. A., Chou, J., Maurer, E. L., Kain, Z. N. Acute to chronic postoperative pain in children: preliminary findings. *Journal of pediatric surgery* 2011; 46(9):1700-1705.
- Friedrichsdorf, S. J., Giordano, J., Desai Dakoji, K., Warmuth, A., Daughtry, C., Schulz, C. A. Chronic pain in children and adolescents: diagnosis and treatment of primary pain disorders in head, abdomen, muscles and joints. *Children* 2016; 3(4):42.
- Groenewald, C. B., Essner, B. S., Wright, D., Fesinmeyer, M. D., Palermo, T. M. The economic costs of chronic pain among a cohort of treatment-seeking adolescents in the United States. *The Journal of Pain* 2014; 15(9):925-933.
- Groenewald, C. B., Law, E. F., Fisher, E., Beals-Erickson, S. E., Palermo, T. M. Associations Between Adolescent Chronic Pain and Prescription Opioid Misuse in Adulthood. *The journal of pain* 2019; 20(1):28-37.
- Haase, J., Brown, E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression—a central role for the serotonin transporter?. *Pharmacology & therapeutics* 2015; 147:1-11.
- Harrison, L., Wilson, S., Munafò, M. R. Exploring the associations between sleep problems and chronic musculoskeletal pain in adolescents: a prospective cohort study. *Pain research and management* 2014; 19(5):139-145.
- Hassett, A. L., Hilliard, P. E., Goesling, J., Clauw, D. J., Harte, S. E., Brummett, C. M. Reports of chronic pain in childhood and adolescence among patients at a tertiary care pain clinic. *The Journal of Pain* 2013; 14(11):1390-1397.
- Kachko, L., Ben Ami, S., Lieberman, A., Shor, R., Tzeitlin, E., Efrat, R. Neuropathic pain other than CRPS in children and adolescents: incidence, referral, clinical characteristics, management, and clinical outcomes. *Pediatric Anesthesia* 2014; 24(6):608-613.
- King, S., Chambers, C. T., Huguet, A., MacNevin, R. C., McGrath, P. J., Parker, L., MacDonald, A. J. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain* 2011; 152(12):2729-2738
- Larsson, B., Sigurdson, J. F., Sund, A. M. (2018). Long-term follow-up of a community sample of adolescents with frequent headaches. *The journal of headache and pain* 2018; 19(1): 1-8.
- Malik, A. H., Shah, P. A., Yaseen, Y. Prevalence of primary headache disorders in school-going children in Kashmir Valley (North-west India). *Annals of Indian Academy of Neurology* 2012; 15(1):100.
- McGrath, P. J., Walco, G. A., Turk, D. C. et al. Core outcome domains and measures for pediatric acute and chronic/recurrent pain clinical trials: PedIMMPACT recommendations. *The journal of pain* 2008; 9(9):771-783.
- Meerwijk E.L., Ford J.M., Weiss S.J. Brain regions associated with psychological pain: Implications for a neural network and its relationship to physical pain. *Brain Imaging Behav.* 2013; 7:1-14.
- Pagé, M. G., Stinson, J., Campbell, F., Isaac, L., Katz, J. Identification of pain-related psychological risk factors for the development and maintenance of pediatric chronic postsurgical pain. *Journal of pain research* 2013; 6:167-180

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertility and Sterility* 2014; 101(4):927-935.
- Rabbitts, J. A., Fisher, E., Rosenbloom, B. N., Palermo, T. M. (2017). Prevalence and predictors of chronic postsurgical pain in children: a systematic review and meta-analysis. *The journal of pain* 2017; 18(6):605-614.
- Riding, D. M., Hansrani, V., McCollum, C. Pelvic vein incompetence: clinical perspectives. *Vascular health and risk management* 2017; 13:439.
- Sager, S. L., Laufer, M. R. Chronic pelvic pain in children and adolescents. *Oxford textbook of paediatric pain* 2013; 298-306.
- Shelby, G. D., Shirkey, K. C., Sherman, A. L., Beck, J. E., Haman, K., Shears, A. R., Horst, S. N., Smith, C. A., Garber, J., & Walker, L. S. Functional abdominal pain in childhood and long-term vulnerability to anxiety disorders. *Pediatrics* 2013; 132(3):475-482.
- Sheng, J., Liu, S., Wang, Y., Cui, R., Zhang, X. The link between depression and chronic pain: neural mechanisms in the brain. *Neural plasticity* 2017; 2017:9724371. doi: 10.1155/2017/9724371
- Simons, L. E., Sieberg, C. B., Carpino, E., Logan, D., Berde, C. The Fear of Pain Questionnaire (FOPQ): assessment of pain-related fear among children and adolescents with chronic pain. *The Journal of Pain* 2011; 12(6):677-686.
- Sleed M. et al. The economic impact of chronic pain in adolescence: methodological considerations and a preliminary costs-of-illness study. *Pain* 2005; 119(1-3):183-190.
- Souza, P. P., Nakano, A. M. S., Rosa-e-Silva, J. C., Candido-dos-Reis, F. J., Nogueira, A. A., Poli-Neto, O. B. Biomedical perspectives about women with chronic pelvic pain: a qualitative analysis. *International Journal of Clinical Medicine* 2012; 3(5):411.
- Steege, J. F., Siedhoff, M. T. Chronic pelvic pain. *Obstetrics & Gynecology* 2014; 124(3):616-629.
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q. et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015; 156(6):1003-1007.
- Walker, L. S., Dengler-Crish, C. M., Rippel, S., Bruehl S. Functional abdominal pain in childhood and adolescence increases risk for chronic pain in adulthood. *Pain* 2010; 150(3):568-572.
- Williams, G., Howard, R. F., Lioffi, C. Persistent postsurgical pain in children and young people: prediction, prevention, and management. *Pain reports* 2017; 2(5):e616.
- Yam, M. F., Loh, Y. C., Tan, C. S., Khadijah Adam, S., Abdul Manan, N., Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International journal of molecular sciences* 2018; 19(8):2164. <https://doi.org/10.3390/ijms19082164>
- Yazdani, S., & Zeltzer, L. Treatment of chronic pain in children and adolescents. *Pain management* 2013; 3(4):303-314.
- Zernikow, B., Wager, J., Hechler, T. et al. of highly impaired children with severe chronic pain: a 5-year retrospective study on 2249 pediatric pain patients. *BMC pediatrics* 2012; 12(1):1-12.
- Zheng, S., Fu, W., Zhou, J., Dong, X., Liu, Z., Wang, Y., Zhang, Q. Prevalence and related factors of irritable bowel syndrome among middle-school students in areas affected by Wenchuan Earthquake: an epidemiological study. *Journal of clinical gastroenterology* 2012; 46(4):345-346.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ В КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Анохина А.А. ¹

¹ – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Анохина Анна Алексеевна, студентка 565 группы стоматологического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, anokhina.anya@mail.ru

Резюме

В человеческом организме все процессы взаимосвязаны, любое отклонение от нормы может привести к серьезным заболеваниям. Это касается всех систем органов, но, в данном случае, хотелось бы обратить внимание на заболевания, касающиеся полости рта человека. Как известно, в ротовой полости содержится биологическая жидкость - смешанная слюна, изучение которой позволяет прогнозировать развитие как органических, так и системных нарушений. Важно понимать, что у каждого человека состав смешанной слюны переменчив, поэтому течение того, или иного заболевания будет проходить по-разному, соответственно, подход к лечению будет индивидуальным. Обзор литературы даст возможность проанализировать эффективность различных методов исследования ротовой жидкости и поможет в клинической стоматологии правильно выявить факторы риска у больных с высоким уровнем интенсивности кариеса зубов и воспалительными заболеваниями пародонта. Это имеет значительный потенциал в планировании лечения и профилактики, включая организацию динамического наблюдения таких пациентов.

Ключевые слова: ротовая жидкость, методы исследования, кариес.

Введение

Кариес зубов — одно из самых распространенных заболеваний человечества [1, 9, 12, 13, 41]. Профилактика и лечение данной патологии является одной из главных задач в современной стоматологии [26, 27, 41]. На сегодняшний день наука достигла немалых успехов в изучении этиологии и патогенеза этого заболевания, однако биохимические механизмы его возникновения до сих пор изучены не до конца.

Слюна содержит вещества, показатели которых представляют интерес в клинической стоматологии [8, 18, 22, 30]. Для определения физико-химических параметров ротовой жидкости существуют методы, анализ которых позволяет оценить патологические состояния в полости рта, такие, как: скорость секреции слюны, вязкость ротовой жидкости, рН ротовой жидкости, поверхностное натяжение слюны и т.д. [14, 17]

Основная часть

1. Состав и свойства ротовой жидкости

Состояние органов и тканей полости рта зависит от особенностей состава и свойств ротовой жидкости, принимающей активное участие в поддержании гомеостаза полости рта [10,11,17,24]. В формировании смешанной слюны участвуют 3 пары больших слюнных желез (околоушных, поднижнечелюстных, подъязычных) и большое количество малых слюнных желез, которые располагаются на слизистой оболочке полости рта [4]. Кроме секрета желез, данная биологическая жидкость содержит микроорганизмы, слущенный эпителий, остатки пищи и метаболиты, попавшие в нее [4, 17, 24]. Ротовая жидкость обладает рядом свойств, которые обуславли-

вает ее защитные функции: иммунологическими, антимикробными, минерализующими, очищающими, пелликулообразующими [24]. Защитная функция обеспечивается за счет наличия в ее составе специальных белков, лейкоцитов, иммуноглобулинов, ферментов (гликозидазы, ферменты-антиоксиданты, ДНКазы и РНКазы, карбоангидразы) [23,24]. Также к функциям смешанной слюны относят пищеварительную функцию (формирует пищевой комок, частичное расщепление пищи ферментами слюны); минерализующую функцию (перенасыщенность в ее составе ионами кальция и фосфатов, которые участвуют в процессах ре- и деминерализации), участие в восприятии вкуса; выделительную функцию (выведение некоторых веществ из крови в слюну, таких веществ, как мочевины, креатинина, наркотических и лекарственных веществ); регуляторную функцию (содержание в слюне биологически активных веществ, которые регулируют процессы деления и дифференцировки клеток) [24,31,35]. Таким образом, благодаря многообразию свойств и функций, смешанная слюна участвует во всех процессах полости рта, что позволяет сохранить ее гомеостаз [7,20,24].

2. Методы исследования ротовой жидкости

Интерес к исследованиям в данной области волновал ученые умы всего мира на протяжении не одного десятка лет. Ученых, занимающихся данной проблемой, интересовали все аспекты, препятствующие здоровому состоянию полости рта человека, в том числе, состав ротовой жидкости, ее функции в организме, и, наконец, возможные методы исследований, которые помогут в последствие предотвратить ряд заболеваний, так или иначе связанных с состоянием полости

рта [15,16]. Благодаря обширным исследованиям, эта сфера стоматологии в настоящее время достаточно хорошо изучена, и практикующий врач-стоматолог вправе применить те либо иные методы диагностики и лечения для получения максимально положительного результата [20,36].

В нашей стране основоположниками изучения ротовой жидкости были д.м.н., академик Леонтьев В.К, д.м.н., академик Сунцов В.Г., которые выделяли особенности ротовой жидкости при различной степени активности кариозного процесса [10].

В настоящее время существуют различные методы исследований смешанной слюны, которые представлены в данном обзоре.

Метод определения скорости секреции слюны, который позволяет выделить 3 типа саливации [13,14]: гипосекреция, нормальная секреция, гиперсекреция. По данным характеристикам было проведено немало исследований, которые говорят, что люди, у которых слюна достигает 0,03-0,30 мл/мин (гипосаливация), более подвержены патологическому процессу в твердых тканях зуба, т.е. кариесу [13]. Существует и обратное мнение, где многие авторы утверждают, что при наличии гиперсаливации наблюдается множественный и активно-текущий кариес, утверждая, что при таком состоянии возрастает обсемененность микроорганизмами и образуются зубные отложения [14,17, 26].

Немаловажную роль в прогнозировании кариеса зубов играет метод определения вязкости слюны, в котором отмечается взаимосвязь между вязкостью ротовой жидкости и интенсивностью кариозного процесса [44]. В составе смешанной слюны содержится вещество - муцин, и о

его функции существуют противоречивые утверждения [17,19,48]. Установлено, что данное вещество отвечает за вязкость слюны, а вязкость, в свою очередь, обеспечивает защитную функцию в полости рта [44,45,47]. Однако другие авторы отмечают нарушение процессов минерализации вследствие действия муцина [19]. Мы считаем, что у лиц, которых слюна наиболее вязкая, риск возникновения кариозного процесса наиболее высокий, чем у людей, чьи показатели вязкости слюны сводятся к минимуму. Таким образом, чем выше вязкость ротовой жидкости, тем менее омываемость ей полости рта (образование зубного налета, рост колоний бактерий), приводящее к большей вероятности развития кариеса зубов [21].

Метод определения pH среды слюны [3,14,37]. Установлено, что слюна имеет нейтральный показатель (6,5-7,5) в нормальных условиях. Известно, что при уменьшении данного показателя увеличивается риск возникновения кариеса [10,14,15,38]. Снижение pH среды можно наблюдать после употребления углеводистой пищи, где микрофлора полости рта начинает продуцировать кислоты, разрушающую эмаль. Также pH среды меняется в кислую сторону в ночное время суток [40].

Кариесогенная ситуация наблюдается при снижении величины ПНС (поверхностное натяжение слюны), которая определяется методом Рединовой [5,13]. Данный показатель характеризует очищающие и омывающие свойства ротовой жидкости, который в норме составляет 50-60 мН/м [22].

Буферная емкость ротовой жидкости - это показатель, который определяет защитные свойства данной биологической жидкости [21,22]. Существуют 3 буферных системы (карбонатная, белковая,

фосфатная), за счет которых происходит снижение агрессивного воздействия кислотных продуктов, продуктов деятельности микроорганизмов на элементы полости рта [28]. Кислая буферная емкость ротовой жидкости определяется по методике, предложенной В. К. Леонтьевым (1974) [21].

Для определения минерализующего потенциала слюны (МПС) разработано 2 методики определения: референтная методика В. К. Леонтьева (1983) [21], где определяют концентрацию кальция, фтора и водородный потенциал, и методика микрокристаллизации слюны, предложенная П. А. Леусом (1977) [12,21,33]. Как известно, в эмали зубов постоянно происходит обмен веществ (реминерализация и деминерализация) [8]. Такие вещества, как кальций и фтор поступают в организм в определенном количестве из ротовой жидкости. И на счет изменения содержания кальция в ротовой жидкости на начальных этапах кариеса мнения многих авторов разнятся [21]. Одно известно, что содержание кальция меняется в зависимости от многих факторов. Так, при водородном показателе 6,5 и ниже, содержание этого показателя в смешанной слюне снижается и ухудшаются ее remineralizing свойства фтора, то у кариесподверженных лиц содержание общего фосфата на 13% меньше, чем у кариесрезистентных [21]. Данная методика позволяет оценить динамику содержания данных показателей, которые имеют значимость в резистентности зубов к кариесу. Но не стоит забывать, что на состав и свойства смешанной слюны влияет огромное количество внешних и внутренних факторов, и поэтому крайне актуально изучение индивидуальных различий.

Методика микрокристаллизации ротовой жидкости используется в качестве диагностики [2,6,33], а также для анализа эффективности профилактических

манипуляций при кариесе зубов [29]. Данный метод основывается на принципе кристаллизации биологических жидкостей организма, генетически обусловленного процесса [33,36,49]. Принцип метода заключается в нанесении 0,2-0,3 мл ротовой жидкости на стерильное стекло, которое затем помещают в термостат, и в последующем высохшие капли изучают с помощью стереомикроскопии [21,49]. Различают 3 варианта микрокристаллизации смешанной слюны при множественном кариесе, эрозии и некрозе [21,49,50]. Изучением минерализующего потенциала ротовой жидкости по ее микрокристаллизации занимались многие авторы [46]. Некоторые устанавливали связь МКС и кариеса у больных с соматической патологией [46,50]. Другие авторы связывали различность кристаллов со степенью насыщения кальция в ротовой жидкости: у первого типа МКС количество кальция отмечалось больше, чем у второго типа МКС. Также встречается мнение, что вид МКС не зависит от степени поражения зубов кариесом [46]. Наиболее распространенное мнение, что дети со 2 типом МКС являются в большинстве случаев кариесрезистентными; по мере взросления организма ребенка снижается процент лиц с 3-м типом МКС; процент 1-го типа МКС возрастает в зависимости от прикуса, от его формирования [2].

Удельная электропроводность ротовой жидкости - интегральный показатель, обратный сопротивлению, и зависящий от общей концентрации ионов и их скорости движения [13,21]. Данный показатель объясняет изменения физико-химических показателей ротовой жидкости, которые повлияли на электропроводность [21,42,43]. Установлено, что при кариозном процессе в смешанной слюне растут показатели концентрации активных ионов калия и натрия, общая концентрация кальция и фосфора, а

также водород, что несомненно сказывается на росте УЭП [21].

Заключение

1. Исследования биохимических показателей ротовой жидкости в их количественном и качественном соотношениях в дальнейшем могут дать основу лабораторным исследованиям в определении причин возникновения, отслеживании динамики развития и, как правило, терапии, в дальнейшем, профилактики ряда патологических состояний, влекущих за собой заболевания ротовой полости.
2. Изучение смешанной слюны дает возможность определения биохимических особенностей структуры ее состава, что немаловажно для диагностирования стом

атологических патологий на ранний стадиях, когда какие-либо клинические проявления заболевания на данном этапе могут быть слабо выражены, или отсутствовать.

3. Анализ биохимических показателей ротовой жидкости у больных кариесом позволяет диагностировать данное заболевание, прогнозировать его течение. Это даст основу для разработки ряда индивидуальных программ профилактики и лечения для каждого отдельно взятого пациента.

4. Ротовая жидкость принимает активное участие в поддержании гомеостаза полости рта, и по ее составу можно определить состояние органов ротовой полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардаматский Н.А. Системный подход и системный анализ как методологическая основа прогресса медицинской науки и практики / Н.А. Ардаматский // Вестн. новых мед. технологий, - 1996. - Т. 3, №1. - С. 85-88.
2. Барер Г.М. Вариабельность кристаллических агрегатов ротовой жидкости в норме./ Г.М. Барер, А. Б. Денисов, Т.М. Стурова// Рос. стом. журн.-2003.-№1.-С.31-35.
3. Берри М.Я. Локальный рН в полости рта / М.Я. Берри // Стоматология.- 1948. - №2. - С. 80-83.
4. Боровский Е. В. Биология полости рта/ Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев.-М.:Медицина,1991.-304 с.
5. Булкина Н.В. и др. Ультрамикроскопическое исследование процессов деминерализации и реминерализации эмали зубов // Стоматология. 2012. Т. 91. №3. С. 11-14.
6. Доменюк Д.А. Качественная и количественная оценка кристаллографии ротовой жидкости в норме и при зубочелюстной патологии/Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В., Калашникова С.А.//Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 5 (160). С. 38-47.
7. Екимов Е.В. Сравнительная оценка изменений в динамике клинико-лабораторных показателей гомеостаза полости рта при лечении начального кариеса зубов у детей с декомпенсированной формой кариеса / Е.В. Екимов //Научно-практический журнал «Институт стоматологии» №4 (73), 2016 – С. 92-93.
8. Екимов Е.В. Минерализующий потенциал ротовой жидкости при различном течении кариеса зубов у детей/Е.В. Екимов, А.П. Солоненко, Т.С. Митяева // Научно-практический журнал «Институт стоматологии» №3(68), 2015 – С. 52-53.
9. Кудрявцева Т.В. Взаимосвязь стоматологического статуса студентов с уровнем минерального состава ротовой жидкости/Кудрявцева Т.В., Чеминава Н.Р., Тачалов В.В., Лобода Е.С.//Стоматология. 2016. Т. 95. № 6-2. С. 12-13.
10. Леонтьев В.К. Изучение слюны в стоматологии : метод. рекомендации / В.К. Леонтьев, В.Г. Сунцов. - Омск, 1974. - 15 с.

11. Леонтьев В.К. О мицеллярном состоянии слюны / В.К. Леонтьев, М. В. Галиулина // *Стоматология*. - 1991. - № 5. - С.17-20.
12. Леус П. А. Профилактическая коммунальная стоматология / П. А. Леус. – Москва : Мед. книга, 2008. – 444 с.
13. Рединова Т. Л. Клинические методы исследования слюны при кариесе зубов/Т. Л. Рединова, А. Р. Поздеев. // Библиотека. Российская государственная библиотека - Ижевск: 1994. - 24 с.
14. Скрипкина Г. И. Оценка уровня стоматологического здоровья населения / Скрипкина Г. И., Гарифуллина А. Ж., Екимов Е. В., Солоненко А. П., Бурнашова Т. И.//С.94.
15. Скрипкина Г. И. Клинико-лабораторные аспекты реминерализующей терапии начального кариеса зубов у детей при различной активности кариозного процесса/ Г.И. Скрипкина, Е.В. Екимов // *Журнал «Стоматология детского возраста и профилактика»* Том 16 3(62), 2017 – С. 34-40.
16. Скрипкина Г. И. Клинико-лабораторные параметры минерального обмена в полости рта кариесрезистентных детей дошкольного возраста/ Г.И. Скрипкина, Е.В. Екимов, О.В. Мацкиева //Сборник статей международной научно-практической конференции 2-й кафедры терапевтической стоматологии УО «БелГМУ»: «Актуальные вопросы медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний» - Минск, 2019 – С. 179-184.
17. Скрипкина Г. И. Роль ротовой жидкости в минерализации эмали зубов у детей / Г.И. Скрипкина, Е.В. Екимов, Т.С. Митяева // Сборник научных статей IX региональной научно-практической конференции с международным участием по детской стоматологии «Актуальные проблемы стоматологии детского возраста и ортодонтии» под редакцией А.А. Антоновой. 2019. С. 154-158.
18. Скрипкина Г. И. Минерализующий потенциал ротовой жидкости / Г.И. Скрипкина, Е.В. Екимов, Т.С. Митяева // *Журнал «Проблемы стоматологии»* №15 (3), 2019 – С. 121-126.
19. Скрипкина Г. И. Изменение клинико-лабораторных показателей гомеостаза полости рта у детей с компенсированным течением кариозного процесса на фоне лечения начального кариеса зубов/Г.И. Скрипкина, Е.В. Екимов, А.П. Солоненко // Сборник научных статей VI региональной научно-практической конференции с международным участием по детской стоматологии. – Хабаровск, 2016 – С. 46-51.
20. Скрипкина Г. И. Показатели минерального обмена в полости рта при начальном кариесе у детей с различным течением кариозного процесса/ Г.И. Скрипкина, Е.В. Екимов, А.П. Солоненко // *Научно-практический журнал Dental Forum* №4, 2016 – С. 30-31.
21. Скрипкина Г. И. Оценка изменений клинико-лабораторных показателей гомеостаза полости рта при лечении начального кариеса эмали зубов у детей с компенсированной формой кариеса / Г.И. Скрипкина, Е.В. Екимов, А.П. Солоненко // *Журнал «Проблемы стоматологии»* №4, 2016 – С. 57-60.
22. Скрипкина Г. И. Минеральный обмен в полости рта при различном течении кариеса зубов у детей /Г.И. Скрипкина, Е.В. Екимов, А.П. Солоненко // *Журнал «Стоматология»* Том 96 №6-2, 2017 – С.37-38.
23. Скрипкина Г. И. Клинико-лабораторные показатели нормы в кариесологии детского возраста / Г.И. Скрипкина, А.Н. Питаева, Е.В. Екимов // *Журнал «Институт стоматологии»* №2(79), 2018 – С. 100-101.
24. Скрипкина Г. И. Ротовая жидкость и ее роль в определении уровня здоровья полости рта : учеб. пособие / Г. И. Скрипкина, А. П. Солоненко, А. Ж. Гарифуллина ; Омская гос. мед. акад. - Омск : 2016. - С.5-17
25. Харитонов Д.Ю. Определение общесоматического и стоматологического статуса пациентов методом иммуноферментного анализа крови и ротовой жидкости / Харитонов Д.Ю., Барсукова К.В., Самбулов Д.В. // *Вестник новых медицинских технологий*. 2016. Т. 23. № 3. С. 106-111.
26. Allais G. Биопленка полости рта/ Allais G. // *Новое в стоматологии*.-2006,-№6(135).-С.4-15.
27. Alm, A. On dental caries and caries-related factors in children and teenagers / A. Alm // *Swed. Dent. J.* – 2008. – № 195, suppl. – P. 7-63.
28. Angmar V., Carlstrom D., Glas J.E. Studies on the ultrastructure of dental enamel. *J Ultrastruct Research* 1963; 8: 12-33.
29. Apkarian R.P., Gutekunst M.D., Joy D.C. High resolution SE-I SEM study of enamel crystal morphology. *J Electron Microscopy Technique* 1990; 14: 70-78.
30. Detection of antibodies against mycobacterium bovis in oral fluid from eurasian wild boar / Barasona J.A., Barroso-Arévalo S., Rivera B., Sánchez-Vizcaíno J.M., Gortázar C. // *Pathogens*. 2020. Т. 9. № 4. С. 242.

31. Crystallization of the oral fluid. composition and status of the sublayer surface/Barer G.M., Denisov A.B., Mikhaleva I.N., Revokatova I.P.//Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1998. T. 126. № 12. C. 1259-1262.
32. Beilini H. T. Oral hygiene and caries / H. T. Beilini, P. Ameberg F. K. Von der Fehr // Acta Odontol Scand. - 1981 - Vol. 39, №5.- P. 257-265
33. Bossmann K. Plaque and plaque control / K. Bossmann // Oralprophylaxe - 1988. - Vol. 10, №1 - P. 18-27
34. Boyde A., Fortelius M., Lester K.S., Martin L.B. Basis of the structure and development of mammalian enamel as seen by scanning electron microscopy. Scanning Microscopy 1988; 2: 1479-1490.
35. Relationship between oral fluid pH, dental caries and enamel resistance in children/Chukhray N.L., Mashkarynetz O.O., Chemerys O.M., Musij-Sementsiv Kh.H.//Світ медицини та біології. 2019. Т. 15. № 1 (67). С. 107-111.
36. Effect of pH and mineralizing properties of the oral fluid on enamel acid resistance in children/Kaskova L.F., Mandziuk T.B., Godovanets O.I., Ulasevych L.P., Kuzniak L.V.//Світ медицини та біології. 2019. Т. 15. № 1 (67). С. 60-63.
37. Oral fluid testing arrives/Kunsman K.//Occupational Health & Safety. 2000. Т. 69. № 4. С. 28.
38. Kinane, D. F. Causation and pathogenesis of periodontal disease / D. F. Kinane // Periodontology. – 2001. - Vol. 25. - P. 8-20.
39. Oral fluid testing: six considerations/Masterson L.H.//Occupational Health & Safety. 2003. Т. 72. № 8. С. 78.
40. A novel method of oral fluid collection to monitor immunity to common viral infections/Morris-cunnington M.C., Edmunds W.J., Miller E., Brown D.W.G.//Epidemiology and Infection. 2004. Т. 132. № 1. С. 35-42.
41. Caries experience of some countries and areas expressed by the significant caries index/Nishi M., Stjernsward Ja., Carlsson P., Bratthall D.//Community Dentistry And Oral Epidemiology. 2002. Т. 30. № 4. С. 296-301.
42. Oxidizing stress factors and the antioxidant protection system of oral fluid in elderly and senile people/Rizayev Ja.A., Asadullaev N.S.//European Science Review. 2018. № 9-10-2. С. 144-147.
43. Peculiarities of arginine influence on stomatological and biochemical indicators of oral fluid/Rumyantsev V.A., Zhigulina V.V.//Modern Science. 2016. № 8. С. 77-79.
44. Effect of saliva viscosity on tribological behaviour of tooth enamel/Sajewicz E.//Tribology International. 2009. Т. 42. № 2. С. 327-332.
45. The role of protective factors of blood and oral fluid in inflammatory periodontal diseases/Shadi-eva Sh.Sh., Alimov A.S.//European Science Review. 2018. № 5-6. С. 220-224.
46. Crystallography of oral fluid as an element of personalized evaluation of the human organisms functional state/Shatyr Y.A., Novochadov V.V., Postnova M.V., Ulesikova I.V., Mulik A.B.//В сборнике: Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. 2019. С. 1106510.
47. Oral sensory discrimination of fluid viscosity/Smith Ch.H., Logemann J.A., Burghardt W.R., Carrell T.D., Zecker S.G.//Dysphagia. 1997. Т. 12. № 2. С. 0068-0073.
48. Crystallogenesis of oral fluid in the diagnosis of dental caries and inflammatory periodontal diseases in children/Spinei I., Balteanu O., Spinei A., Stepco E.//В сборнике: 2013 E-Health and Bioengineering Conference, EHB 2013. 2013. С. 6707279.
49. Studies on the exchange of early pellicle proteins by mucin and whole saliva/Svendson I.E., Lindh L., Elofsson U., Arnebrant T.//Journal of Colloid and Interface Science. 2008. Т. 321. № 1. С. 52-59.
50. Warshawsky H. Organization of Crystals in Enamel. The Anatomical Record 1989; 224: 242-262.

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ

Манасова И.С.

Бухарский государственный медицинский институт, старший преподаватель.

Резюме

Представлены результаты физического развития и определение гармоничности развития 153 детей школьного возраста. Определены основные морфофункциональные показатели физического развития: рост, масса тела, окружность грудной клетки. Проведена комплексная оценка физического развития в зависимости от пола и возраста.

Ключевые слова: дети, антропометрические показатели, физическое развитие, гармоничность развития, дошкольный возраст

Актуальность

Жизнь человека — развития непрерывный процесс развития, в котором последовательно проходят следующие этапы: зрелый возраст, созревание, старение. Рост и развитие — это две взаимообусловленные и взаимосвязанные стороны одного и того же процесса. Физическое развитие вместе с другими показателями детей является существенным показателем состояния их здоровья.

Начиная с первых дней жизни, при наличии малейших морфофункциональных отклонений начинать коррекционную работу. Важно отслеживать антропометрические параметры человека, эти сведения необходимы для правильной с гигиенических позиций организации учебного процесса, планирования и нормирования индивидуальных умственных и физических нагрузок в процессе самостоятельных занятий.

Цель исследования

Определение гармоничности развития детей школьного возраста как исходной основы для индивидуального планирования формирования здорового образа жизни. Полученные результаты позволяют обосновывать необходимость создания региональных стандартов физического развития детей.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились поперечным методом. Для оценки физического развития детей применялась унифицированная методика [1,2] антропометрических измерений. Отнесение ребенка к одному из этих соматотипов производилось согласно сумме номеров областей или «коридоров» центильных шкал, полученных для длины, массы тела, окружности груди. При сумме баллов (номеров) до 10 ребенка относили к микросоматическому типу, при сумме от 11 до 15 к мезо-соматическому типу, при

сумме от 16 до 21 - к микросоматическому типу.

Определение гармоничности развития проводилось на основании тех же результатов центильных оценок. В случае если разность номеров областей или «коридоров» между любыми из 3 показателей не превышает 1, можно говорить о гармоничном развитии. Если эта разность составляет 2, то развитие ребенка считается дисгармоничным, а если разность равняется 3 и более развитие резко дисгармоничное.

Материалом исследования послужили нормативно-правовые и аналитические документы в сфере профилактики неинфекционных заболеваний, порядок деятельности медицинских организаций и медицинское обеспечение детей в образовательных учреждениях основным методом исследования явился аналитический

Результаты и обсуждение

Для эффективного осуществления стратегии предупреждения неинфекционных заболеваний необходима достаточная «профилактическая доза» воздействия на население, которая в предыдущие годы Узбекистана не была создана. Однако она может быть достигнута в системе медицинского обеспечения обучающихся. Попытки сделать профилактическую деятельность основным видом деятельности врача-педиатра участкового обречены на провал. По данным анкетирования родителей 30,8% школьников (102 человека) в течение года обращались к врачу в поликлинику по месту жительства по поводу различных заболеваний, диспансерного наблюдения и получения справок. Среднее число посещений среди этих детей составило 2-3 посещения в год. Не посещали детскую поликлинику в течение года 69,2% учащихся 8-9-х классов. Среднее число посещений при перерасчете на всех школьников составило 0,92 за последний год.

При посещении педиатра в поликлинике только 23,5% родителей (24 человека) за последний год получили рекомендации по профилактике заболеваний и укреплению здоровья своего ребенка. Таким образом, 76,5% школьников и их родителей, которые посещали участкового педиатра, не получили в течение года сведений о профилактике заболеваний и укреплении здоровья. Учитывая, что эти сведения также не получали дети, которые не посещали поликлинику, процент учащихся, «охваченных профилактикой» в условиях детской поликлиники, в среднем составляет 7,7. Соответственно 92,3% школьников оказываются вне профилактического воздействия медицинских организаций для детей. Среди родителей, которые в течение последнего года посещали с детьми поликлинику, только 14,7% (15 человек) сами обратились к врачу по вопросам профилактики. Среди всех родителей, обследованных учащихся (331 человек) эта доля составила 4,8% из выше указанного, 95,2% родителей школьников не обращаются к педиатру в детскую поликлинику по вопросам профилактики и укрепления здоровья своих детей. Отсутствием должного внимания к проблеме формирования единого профилактического пространства в образовательных организациях со стороны руководителей субъектов можно объяснить неисполнение приказа минздрава Узбекистана о формировании работоспособных отделений, могущих осуществлять профилактику школьно-обусловленных и хронических неинфекционных заболеваний детей, формирование здорового образа жизни детей по территориальному принципу в отношении обучающихся дошкольных образовательных организаций и учащихся школ и организаций среднего профессионального образования.

Установлено, что сравнению погодом количество детей с гармоничным развитием у мальчиков снизилось в 5, а у девочек в 4 из 5 обследованных возрастно-половых групп. Наряду с этим была установлена тенденция к увеличению количества детей с дисгармоничным развитием, по сравнению с их сверстниками.[7]

Кроме того установлено, что особенностями физического развития детей в возрасте от 7 до 12 лет являются:

- значительное нарастание массы тела у мальчиков и девочек, с шестилетнего возраста и максимальное нарастание длины тела, окружности грудной клетки в этот же возрастной период.

Выводы

Результаты проведенного исследования физического развития и определение гармонич-

ности развития детей показали, что в настоящее время при сохраняющихся основных закономерностях роста и развития можно говорить о процессе ретардации. О чем свидетельствует смещение второго ростового сдвига на более поздний возрастной период.

Система формирования здорового образа жизни детей и подростков, призванная в комплексе влиять на стиль поведения и образ жизни подрастающего поколения, в должной мере не функционирует ни на уровне образовательных учреждений, ни на уровне муниципалитетов. Формирование единой профилактической среды идет крайне медленно и не комплексно, а лишь по отдельным направлениям. 95,2% родителей школьников не обращаются к педиатру в детскую поликлинику по вопросам профилактики и укрепления здоровья своих детей.

ЛИТЕРАТУРА

Н. Воспитание ребенка-дошкольника: развитие организованного, самостоятельного, инициативного, не болеющего, коммуникативного, аккуратного. Расту здоровым: программно-метод. Пособие для педагогов доу. М.: академия, 2003. 198 с.

Кузнецова М.Н., Змановский Ю.Ф., Алымкулов Д. Профилактика острых респираторных заболеваний в дошкольных учреждениях // здоровый дошкольник. Социально-оздоровительная технология 21 века. М., аркти, 2000. С. 66-70.3

Баранов А.А., Кучма.в.р., Сноблина н.а.- физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий, м.нцзд рамн 2008. 216 стр.

Kasimov Kh.O., Manasova I.S., Nazarov S.E., Jumaeva Z.J., Nurova Z.H. occupational hygiene in field farming// international journal of psychosocial rehabilitation. Great Britain. - 2020.---№ 9.- p. 3830-3838.

Kasimov Kh.O., Zhumaevz.Zh., Manasova I.S. hygienic basis of working conditions for workers employed growing vegetables closed ground// asian journal of multidimensional research. - 2019.-p. 59-65.

Manasova I.S., Kosimov Kh.O. Hygienic aspects of the possibility of using the new insecticide seller in agriculture// international journal of psychosocial rehabilitation. - 2020.-p. 336-342.

Manasova I.S.,Yadgarova Sh.S., features of labor of workers in agro-industrial labor //academia an international multidisciplinary research journal. 10.5958\2249-7137.2020.01622.5 .с.958-962.

Manasova I.S., Mansurova M.X. analysis of working conditions by parameters of the physiological state of workers cotton plant//,academia an international multidisciplinary research journal.10.5958/2249-7137.2020.01634

НЕЙРОСИФИЛИС: ОТ ИСТОРИИ ИЗУЧЕНИЯ К ПЕРСПЕКТИВАМ ДИАГНОСТИКИ

Новиков Ю.А.¹, Задорожная А.В.¹, Зубарева Е.Ю.¹, Радул Е.В.¹, Филиппов С.О.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Задорожная Анна Валерьевна – ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. 644099, г. Омск, ул.Ленина, 12

Резюме

В данной статье показано развитие учения о нейросифилисе как самостоятельной нозологической формы, начиная от этапа случайных секционных находок до методов прижизненной диагностики. Основным направлением в диагностике нейросифилиса является исследование ликвора, которое включает в себя как определение неспецифических показателей (цвет, плотность, белок, цитоз), так и применение специальных методов диагностики (методы прямого обнаружения возбудителя, неспецифические и специфические серологические тесты). Методы нейровизуализации обеспечивают, в основном, топическую диагностику поражений ЦНС, к тому же мало применимы в условиях кожно-венерологических диспансеров. Ни один из используемых методов в настоящее время не может быть обозначен как «золотой стандарт». Таким образом, перспективы диагностики нейросифилиса связаны с поиском дополнительных лабораторных критериев, которые позволяли бы не только повысить объективность выявления поражения ЦНС при сифилисе, но и определять степень поражения нервной ткани.

Ключевые слова: нейросифилис, ликвор, серологические тесты, интерлейкины, нейроспецифические белки.

Список сокращений и условных обозначений

ИЛ	интерлейкин
НТТ	нетрепонемные тесты
ФНО	фактор некроза опухолей
ЦНС	центральная нервная система
TRUST	Toluidin Red Unheated Serum Test
USR	Unheated Serum Reagin

Сифилис (lues) представляет собой инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой, передающееся преимущественно половым путем и характеризуется периодичностью течения, полиорганным поражением и разнообразием клинических проявлений [6]. Название заболевания «сифилис» - syphilis – было введено в обиход итальянским врачом и поэтом из Вероны Джироламо Фракасторо (Girolamo Fracastoro). В 1530 году он опубликовал в Венеции свою знаменитую поэму «Сифилис, или Гальская болезнь» (Syphilis seu de morbo Gallico). В этой поэме описываются похождения пастуха короля Алкитуса по имени Syphilis, который за неправильный образ жизни навлек на себя гнев Богов и был наказан тяжёлой болезнью. Поэма содержала описание заболевания, рекомендации по профилактике и борьбе с ним, и стала важной санитарной и психологической инструкцией тех лет [11]. В трудах учёных древности, например, у персидского алхимика, врача, философа и ученого Рази или Абу Бакр Мухаммад ибн Закария Ар-Рази (865-925), можно найти описание симптомов, характерных для сифилиса нервной системы. В своей книге «О причинах расширения зрачка в темноте и сужении его при свете» он представил клинический случай, в котором у пациента при сохраненной реакции на конвергенцию и аккомодацию отсутствовала реакция зрачка на свет. Симптом, который неврологи и дерматовенерологи наших дней считают составной частью синдрома Аргайл-Робертсона. [32]. Учение же о нейросифилисе в Европе стало формироваться в XV веке после пандемии сифилиса, разорившей этот континент. Сифилис тогда считали черной смертью или чумой. У выживших после болезни регистрировались как заболевания внутренних органов, так и параличи, что

указывало на поражение нервной системы [35].

Впервые сифилитическое поражение головного мозга в виде гуммозных образований в мамиллярных тельцах описал в 1616 году французский врач Гийом де Байю (лат. Guillaume de Baillou), именовавший себя Ballonius. Но его мнение в то время не нашло должного распространения. А в XVIII веке авторитетный ученый, шотландский хирург Джон Хантер, заявив, что сифилис никогда не поражает внутренних органов, а является исключительно кожной патологией, до середины XIX века предопределил ложное представление об этом заболевании [47]. И только в 1834 году врач Р.Х.Б. Лаллеман, после вскрытия пациентов с сифилисом и проведения патологоанатомического исследования, объявил, что сифилис способен вызывать поражение мозговых оболочек и вещества мозга [35]. После его заявления, уже во второй половине XIX века, появились первые работы, описывающие случаи поражения нервной системы при сифилисе. Так, Вильгельм Гризенгер (W. Griesinger 1817–1868), основоположник научной и клинической психиатрии, в 1860 году описал новую для того времени форму сифилитического менингита. Карл Вестфаль (1833-1890) - немецкий медик, наиболее известный как психиатр и невропатолог, автор многих психиатрических терминов, связанных с неврозами, сексуальными девиациями и заболеваниями нервной системы, в 1867 описал спинномозговые расстройства при некоторых формах прогрессивного паралича и установил связь между сифилисом и психическими заболеваниями. [10, 35]. Немецкий врач Рудольф Вирхов (R. Virchow, 1821-1902) описал морфологическую картину гуммы [61], а Стернберг (Sternberg) в 1860 г. и Хейбнер (Heubner) в 1874 г. установили специфическое поражение сосудов, возникающее при сифилисе [64]. Алоис Альцгеймер (Alois Alzheimer,

1864-1915) немецкий психиатр и невролог, в конце XIX века описал поражение мелких сосудов коры головного мозга, возникающее при сифилисе – сифилитический менингомиелит и энцефалит. В честь А. Альцгеймера и его ближайшего друга, соратника, немецкого невропатолога и психиатра Ниссля Франца (Franz Nissl, 1860-1919), названа данная форма сифилиса нервной системы с поражением преимущественно мелких сосудов коры мозга [1,10]. Жан Альфред Фурнье (Jean-Alfred Fournier, 1832–1914) - французский сифилидолог и профессор дерматологии и Вильгельм Эрб (Wilhelm Heinrich Erb, 1840-1921) - немецкий невропатолог, профессор и руководитель неврологической клиники Гейдельбергского университета, также утверждали о наличии связи между сифилисом и развитием прогрессивного паралича и табеса, но в то время их гипотезы были встречены неоднозначно. [15, 35]. Некоторые ученые (Кожевников, Минор, Муратов, Штрюмпель) допускали связь поражений нервной системы с сифилисом, другие же исследователи (Лейден) считали, что спинная сухотка и прогрессивный. Несмотря на описание клинических случаев поражения нервной системы при сифилисе, на наличие специфических морфологических изменений в ткани мозга, вопрос об этиологии нейросифилиса оставался открытым, и его взаимосвязь с сифилисом в те годы продолжала вызывать сомнения. Прямая связь между сифилисом и поражением нервной системы была доказана только после открытия возбудителя заболевания в 1905 году немецкими учеными: микробиологом Фрицем-Рихардом Шаудинном (Fritz Schaudinn, 1871–1906 гг.) и дерматологом-сифилидологом Эрихом Гоффманном (Erich Hoffmann, 1868-1959 гг.). А год спустя другая группа немецких ученых - иммунолог А. Вассерман, А. Нейссер и К. Брук - опубликовали работу

«Серодиагностика сифилиса». Разработанная реакция получила всемирную известность под названием реакции Вассермана (РВ, RW) [11, 38]. Эта методология способствовала диагностике ранних и латентных форм болезни и позволила значительно повысить эффективность терапии. Использование данной реакции помогло установить единую сифилитическую природу таких заболеваний, как аортальная недостаточность, спинная сухотка, нервно-психические расстройства и др. [38]. Непосредственно в головном мозге Т. pallidum впервые обнаружил в 1906 году О. Ранке при врожденном сифилисе плода [1]. Пять лет спустя Хидейо Ногучи, известный японский бактериолог, открыл возбудителя сифилиса как причину прогрессирующей паралитической болезни. В 1913 году румынский невролог, основатель румынской школы неврологии Георге Маринеску (Gheorghe Marinescu) совместно с коллегой-неврологом Ионом Минеа подтвердили открытие японца Хидейо Ногучи, обнаружив *Treponema pallidum* в головном мозге у пациентов с общим парезом. А в 1924 году бледная трепонема была обнаружена и в цереброспинальной жидкости Д. Кемпом (J.E. Kemp) на ранних стадиях заболевания сифилисом [69]. Большой вклад в изучение сифилиса был сделан и отечественными учеными М. И. Стуковенковым, И. Ф. Зеленым, А. И. Пospelовым, Т. П. Павловым, М. А. Леоновым и др. [55]. Особо следует отметить профессора Медико-хирургической академии В.М. Тарновского (1838-1907), который по праву считается основоположником отечественной сифилидологии. Именно он создал в России школу венерологов и активно занимался организацией борьбы с венерическими болезнями [35]. За рубежом исследованием сифилиса нервной системы также занимались Жан Мартен Шарко, Мориц Ромберг, Алоис

Альцгеймер, Гийом Дюшенн и другие неврологи. Известные неврологические симптомы: Ромберга, Аргайла Робертсона, Эрба-Вестфала, реакция Нонне-Апельта и многие другие описаны именно при изучении нейросифилиса. Классификацию, методы диагностики нейросифилиса, принципы терапии специфического поражения нервной системы разрабатывали уже отечественные ученые в 1940-1960-е годы [21]. Если же рассматривать поражение нервной системы при сифилисе с точки зрения эпидемиологии, можно заметить, что заболеваемость нейролюэсом напрямую зависит от показателя заболеваемости населения сифилисом в целом и от проводимого лечения [54]. Ретроспективно можно выделить 3 периода, отличающихся друг от друга распространенностью поражений нервной системы. Первый - «допенициллиновый» период продолжался до 1945 года. Характеризовался наиболее высокой заболеваемостью и распространенностью нейросифилиса. Второй период – период «регресса заболеваемости» (1945 – конец 1980-х гг.). Введение препаратов пенициллина в 1943 году в протокол лечения сифилиса позволило значительно сократить количество регистрируемых форм сифилиса нервной системы. Так, в 1967 г. в СССР заболеваемость нейролюэсом составила всего 0,024% [34]. К середине 50-х годов поражение нервной системы при сифилисе встречалось в мире всего у 1% больных, и на конгрессе невропатологов в Париже в 1955 г. был актуален вопрос: «Конец сифилису нервной системы?» [54]. Низкая заболеваемость сифилисом и соответственно нейросифилисом привела к утрате настороженности специалистов в отношении возможного поражения нервной системы, и из практики дерматовенерологов со временем практически исчезла спинномозговая пункция [2]. Третий

период – период «нового подъема заболеваемости» начался с 1990 г. и продолжается по настоящее время [26]. Конец XX столетия характеризовался резким подъемом заболеваемости сифилисом, что было связано с неблагоприятной социально-экономической обстановкой в стране, крахом системы диспансерного наблюдения [67]. За последнее десятилетие в результате активной реализации федеральных целевых программ и работы эпидемических служб ситуация по заболеваемости сифилисом улучшилась. Но на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом растет число случаев поражения нервной системы. Данная ситуация является исходом естественного течения эпидемического процесса, так как любой постэпидемический период угасания инфекции обычно характеризуется ростом в структуре заболеваемости именно поздних форм [25]. Так, Е.В. Соколовский считает, что поздние формы нейросифилиса закладываются уже в ранние периоды болезни и долгие годы протекают без выраженной симптоматики [60]. Патогенез нейросифилиса, несмотря на богатую историю изучения, остается во многом неясным. Распространение в организме возбудителя сифилиса происходит гематогенным, лимфогенным и нейрогенным путями. Нейрогенный путь распространения инфекции имеет место, когда трепонемы, проникая в нервную систему через эндотелий стенок кровеносных сосудов и по периневральным лимфатическим капиллярам, способствуют лизису коллагена, что влечет за собой деструкцию миелиновых и безмиелиновых волокон. Реакция в мезодермальной ткани проявляется периваскулярной инфильтрацией лимфоцитами, плазмоцидами и иногда полиморфноядерными лейкоцитами. Данные клетки обнаруживаются в мягкой и паутинной мозговых

оболочках вокруг сосудов. Гистиоциты в результате начинают пролиферировать. При длительном, затяжном течении заболевания в последующем наступает фибропластическая организация. Фиброзная тканевая реакция при интенсивном воспалительном процессе может быть выражена значительно [52, 54]. На ранних стадиях болезни появляется микроочаговая неврологическая симптоматика, формируется вегетативная дисфункция, нарушаются механизмы сосудистой ауторегуляции. В результате нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменения иммунореактивности, мезенхимально-сосудистых реакций увеличивается внутриоболочечная продукция иммуноглобулинов и изменяется клеточный состав цереброспинальной жидкости [39]. Почти у 40% больных ранними формами сифилиса есть признаки инвазии *T. pallidum* в центральную нервную систему. Многие специалисты полагают, что возбудитель сифилиса всегда попадает в нервную систему. У одних пациентов это присутствие является только транзиторным, в другой ситуации возникает асимптомное персистирование бледной трепонемы, а в некоторых случаях манифестирует сифилис нервной системы [21]. Изучение способности спирохет распространяться в организме нейрогенным путём позволяет по-иному взглянуть на сроки поражения нервной системы при сифилисе.

2. Исследование ликвора.

Полиморфизм клинической картины нейросифилиса затрудняет диагностику данного заболевания. Исследование спинномозговой жидкости является единственным достоверным методом как для диагностики нейросифилиса, так и для исключения данного диагноза [19]. Химический состав ликвора многообразен, он включает неорганические и органические вещества, которые принимают участие в

метаболизме мозга [17]. В исследованиях оценивают как неспецифические показатели (качественный и количественный состав спинномозговой жидкости), так и результаты специфических тестов.

2.1 Неспецифическая диагностика ликвора. Спинномозговая жидкость (ликвор, СМЖ) – биологическая жидкость, выполняющая питательную функцию, функцию механической поддержки, дренажа. Она участвует в регуляции гомеостаза, определяет уровень внутричерепного давления [30]. СМЖ продуцируется васкулярными сплетениями мозговых желудочков по механизму активного транспорта и подвергается резорбции эпендимой желудочков и сосудистыми сплетениями через межклеточные пространства головного мозга в сосудистую систему [59]. В ликворных путях поддерживается относительно постоянный объем спинномозговой жидкости за счет того, что продукция и всасывание ликвора достаточно сбалансированы. У взрослого человека объем СМЖ составляет около 140 мл (125-150 мл), при этом полное обновление спинномозговой жидкости происходит в среднем 3-5 раз в сутки [30]. Процесс образования и всасывания ликвора в нервной системе идёт непрерывно. Состав и объем ликвора регулируются барьерными механизмами центральной нервной системы, которые препятствуют свободному обмену между центральной нервной системой и кровью. До 80% молекулярных компонентов ликвора – это компоненты системного кровотока, а остальные 20% синтезируются интратекально [30]. Предположение о наличии разделительного барьера впервые высказал П. Эрлих в 1885 году, показав, что краситель трипановый синий не обнаруживается в нервной системе после введения в кровь. На сегодняшний день известно о существовании нескольких барьерных образований в нервной системе. Это гематоэнцефалический (ГЭБ,

гематонейрональный), гематоликворный (ГЛБ) и ликвороэнцефалический (нейроликворный) барьеры. Наличие барьеров в значительной степени изолирует мозг от клеток иммунной системы, которые циркулируют в крови. [3, 17, 45, 77]. «Наиболее важная роль принадлежит гематоэнцефалическому барьеру, контактирующему с более чужеродным внутрисосудистым пространством» [8]. Гематоэнцефалический барьер представляет собой преграду или препятствие между кровеносной и центральной нервной системами. Основными морфологическими структурами барьера являются эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга, перициты, астроциты, нейроны и периваскулярная астроглия. [68, 84, 85]. Эти элементы представляют собой «нейроваскулярную единицу» [3]. Церебральные сосуды отличаются плотными контактами между эндотелиальными клетками, перицитами и астроцитами – то есть межклеточные промежутки в этих структурах гематоэнцефалического барьера меньше, чем между клетками в других тканях организма [70]. Изменение проницаемости барьера влечёт за собой изменение клеточного и/или биохимического состава спинномозговой жидкости. Это позволяет рассматривать ликвор как биологическую среду, отражающую состояние нервной системы и процессы, происходящие в мозге [68, 84, 85]. Следует отметить, что на основании проведенных Пономаревой М.В. исследований было установлено, что нарушения функционального состояния ГЭБ/ГЛБ при сифилисе носят невыраженный характер, с преобладанием дисфункций незначимой, легкой и умеренной степени выраженности [48]. Давление. Давление ликвора измеряют манометром, соединенным с пункционной иглой. В норме оно

составляет 50-180 мм вод. ст. Но на практике чаще ограничиваются приблизительной оценкой степени давления по скорости вытекания жидкости из иглы. При нормальном давлении скорость истечения жидкости составляет 50-60 капель в минуту. При понижении давления количество капель сокращается, при повышении – увеличивается. При значительном повышении давления ликвор может вытекать струйно [66]. Повышение давления цереброспинальной жидкости может наблюдаться при объемном образовании мозга, абсцессах, кровоизлиянии в мозг, при отёке мозга, менингитах, застойной сердечной недостаточности, опухоли хориоидального сплетения, токсоплазмозе, повышении внутрибрюшного давления. Понижается давление при назальной ликворее, травмах (разрывах) твёрдой мозговой оболочки, при наличии объёмного образования с полным субарахноидальным блоком, при переломе позвонков, грыже дисков, при тяжелом обезвоживании, диабетической коме, при артериальной гипотонии [62]. При сифилисе нервной системы возможно повышение давления спинномозговой жидкости, но этот показатель не является специфическим [57]. Относительная плотность (удельный вес). Референтные значения относительной плотности (удельного веса) люмбальной спинномозговой жидкости – 1,005-1,009 г/мл. Повышение данного показателя встречается при травмах головного мозга, менингитах, в том числе специфической этиологии, воспалительных процессах, уремии, сахарном диабете. Снижение удельного веса возможно при гиперпродукции ликвора, например, при гидроцефалии. При сифилитическом менингите возможно повышение относительной плотности спинномозговой жидкости,

но этот показатель не является специфическим [16, 46, 66].

Цвет и прозрачность цереброспинальной жидкости. В составе спинномозговой жидкости до 99,8-99,9% воды и 1-1,1% сухого остатка. В норме она бесцветная и прозрачная, как дистиллированная вода. Оценка прозрачности и цвета СМЖ проводится путём сравнения пробы ликвора с дистиллированной водой в пробирках одного диаметра и цвета [16]. Для оценки цвета спинномозговой жидкости так же используют метод спектрофотометрии [53]. Помутнение ликвора возможно при увеличении количества клеточных элементов, при наличии микроорганизмов, при повышении содержания белка [16]. При нейросифилисе спинномозговая жидкость чаще прозрачная, иногда слегка мутная при наличии плеоцитоза. Изменение цвета спинномозговой жидкости возможно при патологических процессах в головном мозге [66]. Эритроцитархия (эритроархия) – наличие эритроцитов в спинномозговой жидкости. Ликвор приобретает розовые оттенки. Эритроцитархия может быть «путевой» (артефактной), возникающей при неудачном пунктировании и попадании крови в ликвор, и истинной, связанной с кровоизлияниями в ликворные пространства. Эритроцитархией сопровождаются внутричерепные кровотечения в результате разрыва аневризмы сосудов головного мозга, геморрагический инсульт, кровоизлияния в ткань головного мозга, геморрагический энцефалит, черепно-мозговая травма. Окрашивание спинномозговой жидкости в оранжевый, жёлтый, бурый или зелёный цвет носит название ксантохромия или билирубинархия ликвора [16]. Такое окрашивание обусловлено наличием оксигемоглобина, метгемоглобина и билирубина – производных гемоглобина эритроцитов. В результате примеси гнойного содержимого при менингите,

при прорыве абсцесса головного мозга, – цвет спинномозговой жидкости, также, может быть мутно-зелёным [66]. Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера по отношению к билирубину плазмы встречается у ряда новорожденных детей и почти у всех недоношенных. Это состояние называется физиологической ксантохромией (билирубинархией). Ложная билирубинархия возникает при проникновении в ликвор липохромов или лекарственных препаратов, способных менять цвет жидкости. К таким препаратам относится бензилпенициллин [16]. При этом реакция спинномозговой жидкости на билирубин оказывается отрицательной, а макроскопически отмечается желтоватая окраска ликвора [66]. Кислотность спинномозговой жидкости после забора составляет 7,4-7,6. При прогрессивном параличе, спинной сухотке кислотность спинномозговой жидкости смещается в щелочную сторону (7,7-8,1). [24, 33, 46]. Содержание белка в спинномозговой жидкости – протеинархия. Референтные пределы содержания белка в ликворе взрослого человека - 0,15-0,45 г/л. Однако референтные значения данного показателя не исключают патологию ткани и сосудов мозга. Состояния, сопровождающиеся снижением количества белка - гипопропротеинархией - это гидроцефалия, повышение внутричерепного давления, доброкачественная внутричерепная гипертензия, гипертиреоз, проведение процедуры пневмоэнцефальграфии, некоторые виды лейкозов. Диагностически значимым для заболеваний нервной системы является увеличение концентрации белка в ликворе – гиперпротеинархия. Повышенное содержание белка в ликворе сопровождает ишемический и геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние различной этиологии, опухоли головного мозга, хронические

воспалительные процессы, такие как арахноидит, арахноэнцефалит, перивентральный энцефалит. Черепно-мозговые травмы также характеризуются гиперпротеинарией [16]. В спинномозговой жидкости содержится более 2,5 тысяч белков. Часть белковых молекул проникает в ликвор путём фильтрации из плазмы крови, часть – синтезируется в центральной нервной системе. В основном белки СМЖ представлены альбуминами (до 70%), различными фракциями глобулинов, гормонами и физиологически активными веществами белковой природы [30]. Иногда при нормальном содержании общего белка в ликворе имеет место изменение параметров протеинограммы. Поэтому важно определять именно белковый состав спинномозговой жидкости, так как эти показатели наиболее информативны. В протеинограмме возможны следующие виды изменений: повышение содержания одной или нескольких фракций белка из-за усиленного поступления их в спинномозговую жидкость; уменьшение или полное отсутствие каких-то фракций в связи с недостаточным их синтезом; обнаружение фракций белков, отсутствующих в норме [66]. Оценивая изменение содержания белков в ликворе, целесообразным является учитывать их происхождение. Группа белков, синтезируемых интратекально в веществе мозга, носит название нейроспецифических белков. На долю специфических белков приходится до 1-2% общего белка спинномозговой жидкости. Остальная часть белков поступает в нее из плазмы крови. Барьеры ЦНС регулируют относительно-постоянный состав и объём СМЖ [30]. Повышение проницаемости ГЭБ приводит к увеличению содержания общего белка в спинномозговой жидкости [59]. Причем, гиперпротеинария в острый период заболевания свидетельствует об изменении проницаемости барьера, а

увеличение содержания белка в более поздние сроки указывает на деструктивные процессы в веществе мозга. Изучение содержания белков в спинномозговой жидкости позволяет уточнить как характер патологического процесса, так и состояние барьерной функции [24]. При сифилисе нервной системы ГЭБ и ГЛБ существенно не повреждаются, преобладают легкие и умеренные нарушения функционирования барьеров. Повышение содержания белка в спинномозговой жидкости при нейросифилисе обычно связано с активным интратекальным синтезом иммуноглобулинов, то есть активацией интратекального гуморального иммунного ответа. Интратекальный синтез антител может отражать несколько процессов в центральной нервной системе: острое воспалительное заболевание, хроническое воспаление аутоиммунной природы и остаточный интратекальный синтез иммуноглобулинов вследствие перенесенного инфекционного процесса в прошлом [30]. Выявление интратекального синтеза общих иммуноглобулинов является неспецифическим маркером интратекального иммунного ответа. При гуммах головного и спинного мозга, сопровождающихся нарушением циркуляции, содержание белка в спинномозговой жидкости оказывается высоким. Сифилитический менингит характеризуется гиперпротеинарией за счет воспалительного процесса в оболочках мозга и повышении проницаемости сосудов. При паренхиматозном нейросифилисе с деструктивными процессами в нервной ткани в СМЖ содержание белка также увеличивается [51]. Для сифилиса нервной системы характерным является увеличение содержания именно глобулиновой фракции белков [24, 33, 56]. На оценке их содержания в ликворе основаны такие реакции, как Нонне-Апельта и Панди. Основой данных

методик является реакция осаждения белков различными денатурирующими веществами. В норме реакции осаждения отрицательные. Более точным является метод, основанный на электрофорезе белков спинномозговой жидкости в геле с определением различных фракций протеинов. При нейросифилисе в спектрограмме обнаруживаются дополнительные олигоклональные полосы в γ -глобулиновой области [24, 46]. Реакция Ланге основывается на обесцвечивании коллоидного раствора хлорного золота при соединении его с патологически изменённым ликвором. Изменения белкового и солевого состава спинномозговой жидкости ускоряют процесс обесцвечивания. При нормальном ликворе цвет раствора не меняется. Гиперпротеинария хоть и является неспецифическим маркером воспалительной реакции в ЦНС, но не всегда характерна именно для нейросифилиса [24]. В связи с этим данные исследования уже не являются обязательными в диагностике нейросифилиса в настоящее время. Плеоцитоз – увеличение количества лейкоцитарных клеток в спинномозговой жидкости. Данный показатель является критерием наличия патологического процесса в нервной системе [24]. В результате подсчета цитоза в ликворе, указывается как общее количество лейкоцитов, так и число их отдельных форм. При цитозе менее 100 $\times 10^6$ /л число отдельных форм лейкоцитов указывают в абсолютных значениях, более 100 $\times 10^6$ /л – в процентах. Возможно проведение микроскопии мазка спинномозговой жидкости для более точной дифференциации клеток [53]. Референтные значения: люмбальный ликвор – 3-5 клеток в 1 мкл [16]. Количество клеток в спинномозговой жидкости изменяется в зависимости от возраста. О тяжести интратекального воспаления при поражении нервной системы свидетельствует степень

плеоцитоза [58]. Выделяют следующие степени плеоцитоза: слабый или лёгкий – при обнаружении 6-70 $\times 10^6$ /л клеток; умеренный – 70-250 $\times 10^6$ /л; выраженный характеризуется наличием 250-1000 $\times 10^6$ /л клеток в ликворе; резко выраженный – более 1000 $\times 10^6$ /л и массивный плеоцитоз при обнаружении более 10 $\times 10^9$ /л клеток [16, 24, 31]. Лёгкий, умеренный и иногда выраженный плеоцитоз наблюдается при сифилисе, рассеянном склерозе, арахноидите, энцефалите, опухолях нервной системы, эпилепсии и травмах головного и спинного мозга. При острых гнойных воспалительных процессах отмечается массивный плеоцитоз [66]. Клеточный состав ликвора в норме представлен в основном лимфоцитами. При различных патологических состояниях в спинномозговой жидкости кроме лимфоцитов обнаруживаются и другие виды клеток – нейтрофильные лейкоциты, плазматические клетки, моноциты, эозинофилы и др. [16, 66]. В дифференциальной диагностике важным критерием является вид преобладающих лейкоцитов. Чаще плеоцитоз бывает нейтрофильным или лимфоцитарным [53]. Содержание лимфоцитов в норме – 2-4 клетки на 1 мкл СМЖ. Увеличение количества лимфоцитов (лимфоцитарный плеоцитоз) возможно при инфекционных поражениях центральной нервной системы; вирусных, туберкулёзных, микотических менингитах; паразитарных заболеваниях ЦНС (цистицеркозе и токсоплазмозе); амёбном энцефаломиелите; дегенеративных заболеваниях нервной системы и некоторых других патологиях. Лимфоцитарный плеоцитоз характерен для сифилитического менингоэнцефалита [16]. Нейтрофильный плеоцитоз – это преобладание в ликворограмме нейтрофилов, которые в норме отсутствуют. Возникает при следующих патологиях: острое воспаление нервной

ткани (нейтрофилы неизменные), наличие стихающей воспалительной реакции (измененные нейтрофилы), ранняя кратковременная стадия вирусного менингита, острая фаза туберкулезного менингита, начальная стадия микозного менингита, абсцесс головного мозга, субдуральная эмпиема, амёбный менингоэнцефалит, ранний послеоперационный период при операциях на мозговых оболочках, острое нарушение мозгового кровообращения, метастазы злокачественных новообразований в ЦНС и др. Нейтрофильный плеоцитоз возможен как реакция на проведение спинномозговой пункции. При сифилисе нервной системы количество нейтрофилов в ликворограмме также может возрастать. Эозинофилы в нормальном ликворе не встречаются. Их появление может быть связано с наличием паразитарной инвазии, эозинофильного менингита, грибковой инфекции, острого полиневрита и т. д. То есть, всех тех состояний, которые характеризуются эозинофилией. Сифилитический менингит иногда характеризуется обнаружением эозинофилов в спинномозговой жидкости [16]. Плазматические клетки появляются в ликворе только при патологии центральной нервной системы. Особенно часто выявляются плазмциты у пациентов с различными формами нейросифилиса. Появление плазмцитоза возможно при длительных вялотекущих процессах головного мозга и мозговых оболочек, рассеянном склерозе, острых воспалительных процессах в нервной системе и др. С диагностической целью целесообразно оценивать и уровень белка в спинномозговой жидкости и количество лейкоцитов [53]. Имеет значение соотношение этих двух параметров. Пропорциональное увеличение концентрации белка и клеток в спинномозговой жидкости характерно для большинства заболеваний нервной системы, однако при некоторых

состояниях эти параметры изменяются не равномерно. Белково-клеточная диссоциация – состояние, характеризующиеся гиперпротеинарией при нормальном или слегка повышенном количестве клеток. Встречается при застойных процессах в центральной нервной системе – при опухолях мозга, сосудистой патологии, редко – при нейросифилисе. Абсолютная белково-клеточная диссоциация – выраженное увеличение белка при нормальном или нулевом значении количества лейкоцитов. Относительная белково-клеточная диссоциация – увеличение содержания белка сопровождается невысоким цитозом. Клеточно-белковая диссоциация – выраженный плеоцитоз при нормальном или незначительно увеличенном количестве белка. Встречается при воспалительных процессах в ЦНС [60].

2.2. Специфические исследования спинномозговой жидкости для выявления возбудителя сифилиса и антител к нему. Ключевую роль в верификации диагноза сифилиса нервной системы играют микробиологические методы [22, 24]. Диагностические приёмы можно подразделить на прямые и непрямые методы. Прямые методы диагностики определяют возбудителя заболевания либо его фрагменты, непрямые технологии направлены на обнаружение антител к антигенам бледной трепонемы в центральной нервной системе [24]. К прямым методам диагностики относят микроскопическое исследование нативных препаратов в темном поле зрения («темнопольную» микроскопию); биологический метод – заражение кроликов сифилисом (rabbit infectivity test – RIT); культуральную диагностику; амплификационный тест (полимеразная цепная реакция, ПЦР) и др. [5]. Методы прямой детекции *T. pallidum* в спинномозговой жидкости ограничены в применении в связи с частым отсутствием возбудителя в ЦНС;

малой его концентрацией в ликворе, что не обеспечивает достаточной эффективности темнопольной микроскопии; слабой восприимчивостью бледной трепонемы к большинству красителей. Этим объясняется сложность лабораторной диагностики нейросифилиса [28, 80]. Культивировать возбудителя на искусственных питательных средах также проблематично, поэтому применить данный «золотой стандарт» микробиологической диагностики для установления специфической природы поражения ЦНС невозможно [28]. Практическим специалистам, как правило, недоступен метод диагностики, основанный на заражении кроликов патогенным материалом, полученным от больного [28, 78]. Некоторые авторы указывают на возможность применения ПЦР для установления наличия генетического материала *T. pallidum* в спинномозговой жидкости. Впервые для диагностики нейросифилиса данный метод был применен в 1990 году Р. Нау [24, 44]. Однако амплификационный тест в ликвородиагностике нейросифилиса широкого распространения не получил в связи с отсутствием бесспорных преимуществ данного метода над другими, более доступными, рутинными диагностическими приёмами. В нашей стране этот метод диагностики не является регламентированным [4, 28, 29]. Некоторые авторы указывают на возможность молекулярного типирования штаммов бледной трепонемы, полученных от пациентов с нейросифилисом, при помощи ПЦР и рестрикционного анализа. Использование данной типизирующей системы в диагностике и выделение определённых штаммов *T. pallidum* (2i, 3e, 14a и 17e) у пациентов с сифилисом, по мнению авторов, позволит спрогнозировать возможность поражения центральной нервной системы. В США создан банк этих типов *T. pallidum* на базе Centers for Disease

Control and Prevention (CDC). В перспективе эта информация может иметь важное значение для идентификации микроорганизмов, ассоциированных с нейросифилисом, для более точного прогноза развития болезни, своевременного превентивного назначения препаратов, способных преодолеть ГЭБ и обеспечивающих адекватную трепонемоцидную концентрацию в ликворе [7, 82]. Еще одним методом обнаружения *T. pallidum* при нейросифилисе является аутопсия. Но особенность анатомии центральной нервной системы не позволяет получить необходимые тканевые образцы для гистологического исследования у живого человека. Как правило, целевые патологоанатомические исследования, устанавливающие факт поражения центральной нервной системы бледной трепонемой, эпизодичны и проводятся во время вскрытия по поводу смерти от других причин, так как в настоящее время случаи летального исхода от сифилиса редки [14, 28, 43, 74]. Таким образом, для установления диагноза специфического поражения центральной нервной системы чаще используют методики, направленные на обнаружение антител к антигенам бледной трепонемы [28, 41, 71, 78]. При внедрении в организм возбудителя сифилиса активируются Т-хелперы, которые, в свою очередь, способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки. Начинается выработка антител (реагинов, агглютининов) против антигенов трепонемы. В диагностике имеют значение антитела к протеиновым и липопротеиновым антигенам оболочки *T. pallidum*. Трепонемоспецифичные иммуноглобулины (Ig) классов М и G образуются против протеиновых антигенов бледной трепонемы. В свою очередь, антитела, образующиеся к липопротеиновым антигенам, называются нетрепонемными, так как антигены липопротеиновой структуры содержатся во многих клетках

организма [2, 49]. При исследовании цереброспинальной жидкости для выявления антител, ассоциированных с сифилисом, используют те же методы и принципы, что и при исследовании сыворотки крови. Однако иногда необходимо иное разведение реагентов или материала [30]. Все современные нетрепонемные тесты на сифилис, как уже было отмечено ранее, выявляют антитела к липопротеиновым антигенам [2]. Образующиеся антитела по химической природе представляют собой липопротеидные комплексы, которые начинают формироваться уже на ранних стадиях болезни – на 5-6 неделе от момента заражения, и довольно быстро исчезают на фоне полноценного лечения. Таким образом, на основе нетрепонемных реакций можно судить о положительной динамике болезни и об эффективности проводимой терапии [5, 30]. В 1906 году для диагностики сифилиса, а позднее и нейросифилиса, А. Вассерманом с соавторами была предложена реакция связывания комплемента (РСК), которая более 70 лет использовалась и отечественными венерологами. Но вследствие трудоёмкости и низкой объективности в оценке результатов реакция Вассермана в нашей стране уже не применяется [38, 49]. Помимо реакции Вассермана, исследователями был предложен ряд других нетрепонемных тестов, более простых и информативных: за рубежом – реакции VDRL, RPR, USR, TRUST, в нашей стране – реакция микропреципитации (РМП). В НТТ используется кардиолипидный антиген (кардиолипид-холестерол-лецитиновый комплекс, созданный из сердечной мышцы быка и сходный по составу с антигеном клеточной стенки *T. pallidum*) [65]. Разработка кардиолипидного антигена, используемого в современных иммунохимических лабораторных исследованиях, началась еще в 1941 году шведской исследовательницей Margaret C. Pangborn. А в 1952 году в СССР

профессор Резникова Л.С. предложила оригинальную методику получения этого антигена для реакции микропреципитации (РМП). С 1955 года реакция микропреципитации в нашей стране входит в стандарты диагностики сифилиса. Данный метод регламентирован для диагностики нейросифилиса в РФ [30]. В диагностике нейросифилиса РМП имеет высокую специфичность (100%) и низкую чувствительность (10-89%) [42, 63]. При оценке результатов возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. При аутоиммунных заболеваниях или при попадании в исследуемый материал (СМЖ) путевой крови возможны ложноположительные реакции. В более чем 50% случаев сифилиса нервной системы, по данным литературы, возможны ложноотрицательные результаты исследования, что резко снижает диагностическую ценность метода [24]. Низкая себестоимость позволяет использовать РМП в качестве скринингового метода для диагностики сифилиса и в качестве критерия эффективности лечения, так как неспецифические серологические реакции негативируются первыми [2]. VDRL тест, получивший своё название от наименования лаборатории, где он был впервые предложен в 1946 году (Venereal Diseases Research Laboratory), разрабатывался группой учёных – Harris A., Rosenberg A.A., Riedel L.M. [16]. Методика применялась в начале для серологической диагностики сифилиса, а позднее – для исследования спинномозговой жидкости и диагностики сифилиса нервной системы. Так, Потекаев Н.Н. с соавт. установили более высокую диагностическую эффективность VDRL в сравнении с РМП при тестировании сыворотки крови (100% и 99,2% соответственно) и цереброспинальной жидкости (64,1% и 53,1% соответственно) [49]. Первая отечественная VDRL-тест-система была зарегистрирована в 2012

году, но в рутинных серологических и ликворологических исследованиях обычно используют все же реакцию микропреципитации (РМП) [7]. Тест RPR (реакция быстрых плазменных реагинов) разработан в 1957 году. Portnoy J., Bossak H.W., Folcone V.H., Harris A., применяется за рубежом и в РФ для диагностики нейросифилиса [30]. По данным многих иностранных и ряда отечественных исследователей, для диагностики сифилиса нервной системы наиболее информативным тестом из вышеперечисленных является как раз VDRL, обладающий высокой специфичностью, но в РФ он пока не включен в стандарты диагностики нейросифилиса [50, 80]. USR и TRUST реакции применяют для исследования ликвора преимущественно за рубежом. Показания для применения НТТ – это скрининг пациентов на сифилитическую инфекцию, контроль эффективности лечения, определение активности инфекции [65]. В трепонемных тестах антигеном является уже живая или фиксированная бледная трепонема; T. pallidum штамма Никольса, разрушенная при помощи ультразвука и фиксированная; синтетические пептиды и рекомбинантные белки, созданные с помощью методов генной инженерии [30]. К реакциям, выявляющим трепонемоспецифичные антитела, относят иммуноферментный анализ (ИФА), реакцию иммунофлуоресценции с цельным ликвором (РИФц), реакцию иммобилизации бледных трепонем (РИБТ), реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА), метод иммуноблоттинга (ИБ) [23, 49]. Первый трепонемный тест для диагностики сифилиса был предложен в 1949 году Nelson R. и Mayer M. Они использовали реакцию иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) [83]. В России метод применялся для ликвородиагностики поздних форм нейросифилиса, за рубежом используется только в научно-исследовательских целях. Методика не

находит в настоящее время широкого применения ввиду сложности проведения самой реакции и учёта результатов, а также необходимости содержать виварий [12].

Реакцию иммунофлуоресценции (РИФ), разработали в 1954 году Т. Weller и А. Coons. В 1957 году W. Deacon, V. Falcone и А. Harris использовали РИФ для обнаружения противотрепонемных антител. В клинической практике для серологической диагностики сифилиса реакцию впервые использовали в 1959 году L. Borel и P. Durel. С 1960 года в РФ начались работы под руководством В.Н. Бедновой и Н.М. Овчинникова по изучению реакции иммунофлуоресценции в диагностике сифилиса и нейросифилиса [64]. В настоящее время этот метод является обязательным при проведении диагностики сифилиса нервной системы. [24, 42]. В ликвородиагностике нейросифилиса реакция используется в модификациях – РИФц (анализ с нативной спинномозговой жидкостью – цельным ликвором) и РИФабс (анализ с предварительным этапом абсорбции перекрестнореагирующих групповых антител с помощью непатогенных трепонем штамма Рейтера). При исследовании ликвора высокую чувствительность и специфичность РИФц установила Яковлева Н.И. в 1978 году, показавшая возможность использования для этой модификации антигена из культуральных бледных трепонем. Оценка результатов метода визуальная, с использованием люминесцентного микроскопа [30]. Реакция является высокочувствительной и специфичной. Чувствительность метода, по данным некоторых авторов, варьирует от 82 до 94%, специфичность – 93% [12, 24, 78]. Несмотря на высокую специфичность и чувствительность метода, при прочих отрицательных показателях положительный результат РИФц не может служить критерием активного сифилиса нервной системы. Хотя ложноположительные результаты

данного теста встречаются довольно редко, лишь у 0,6-0,7% пациентов [24]. Таким образом, РИФц является высокочувствительным тестом, постановка которого обязательна при диагностике нейросифилиса, но не является абсолютно специфичным, что затрудняет распознавание асимптомных форм болезни [24, 42, 63].

Реакция пассивной гемагглютинации - РПГА (TRPA - T.pallidum particle agglutination assay в зарубежной литературе) была разработана Rathlev T., Tomizava T. в 1965 году. Применяется для диагностики как ранних, так и поздних форм нейросифилиса в России и за рубежом. [12] [16]. Реакция простая и удобная, не требующая дополнительного специального оборудования, обладает высокой чувствительностью (99,4% по данным Бохонович, 2019) и специфичностью (100%, Фриго Н.В. и соавт, 2008) и необходима в комплексной диагностике сифилиса нервной системы. [2] [5] [24]. Вместе с тем, содержание трепонемаспецифичных антител в крови в количестве, превышающим титр реакции пассивной гемагглютинации 1:40960, может рассматриваться в качестве дополнительного прогностического критерия наличия поражения центральной нервной системы при сифилисе. [48].

Иммуноферментный анализ (ИФА). Реакция была открыта в 1966 году Nakane P., Pierce G., а в диагностике сифилиса применяется с 1975 года [24, 49]. Метод основан на определении в биологической жидкости (сыворотка, СМЖ) специфических антител классов М и G. При исследовании спинномозговой жидкости применяют раздельное определение содержания иммуноглобулинов [2, 24]. Обнаружение в спинномозговой жидкости иммуноглобулинов класса G (IgG) может свидетельствовать как об интратекальной выработке данных антител, так и о пассивном переносе через ГЭБ, так как структура и размеры

IgG позволяют им проникать через барьер [6, 24, 86]. Поэтому чувствительность этого метода приравняется к 99%, а специфичность невысока и составляет около 62% [24, 42]. Аналогичного мнения придерживается и Колоколова А.М., считая ИФА наиболее чувствительным в ранней диагностике нейросифилиса при исследовании СМЖ больных с латентным течением сифилитической инфекции независимо от формы заболевания [18]. Обнаружение же трепонемоспецифичных IgM в ликворе является достоверным доказательством острого процесса в нервной системе, в основном при манифестном нейросифилисе, так как молекула данного иммуноглобулина достаточно крупная и не способна проникнуть через ГЭБ [87]. Возможны ложноположительные результаты теста (2,2% больных с различными заболеваниями нервной системы не сифилитической этиологии) [42]. Также, для подтверждения диагноза нейросифилис может быть использован реверсивный алгоритм, который состоит из последовательного применения трепонемных и нетрепонемных тестов - ИФА/иммуноблоттинга, РМП/РПР и РПГА [13, 49].

В целом, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что для корректной диагностики сифилиса нервной системы необходима трактовка всех результатов лабораторных и серологических исследований с изучением анамнеза и клинических симптомов пациента [63]. Несмотря на высокую чувствительность трепонемных тестов в ликворе (90-100%), специфичность их недостаточна, и положительные результаты можно получить при формах сифилиса, не сопровождающихся поражением нервной системы. Таким образом, обнаружение трепонемных иммуноглобулинов в СМЖ является важным, но недостаточным условием для диагностики специфического

поражения нервной системы, поскольку эти антитела могут появиться в ликворе в результате пассивной диффузии из кровотока. В норме соотношение иммуноглобулинов G в сыворотке и спинномозговой жидкости равнозначно. Увеличение концентрации IgG в спинномозговой жидкости по сравнению с сывороткой крови свидетельствует об интратекальной продукции антител. Применение подобных индексов для дифференциальной диагностики локальной продукции антител и их пассивной трансудации целесообразно, но затруднено из-за методологических сложностей и значительно увеличивает стоимость ликвородиагностики [7].

3. Методы нейровизуализации. Использование нейровизуализирующих и нейрофизиологических методик позволяет провести прижизненную верификацию формы нейросифилиса [20]. Магнитно-резонансная томография, появившаяся в последней четверти прошлого века, может быть названа методом диагностики нового столетия. Однако четких магнитно-резонансных критериев для распознавания нейросифилиса в настоящее время не существует [19]. Данный метод исследования может быть использован для исключения или подтверждения целого ряда заболеваний нервной системы, что очень ценно для дифференциальной диагностики нейросифилиса [19, 72]. В 2007 году Fadil et al. [73] указывали на необходимость магнитно-резонансного метода исследования для дифференциальной диагностики нейросифилиса с рассеянным склерозом, который входит в обширный дифференциально-диагностический ряд поражений головного мозга [79]. В 1966 году Н.Ж. Freund и Н. Карр впервые применили ультразвук для исследования внутричерепных артерий. Они зарегистрировали эхопульсацию сосудов мозга. [75, 76]. В 1986 году Л.В. Кананадзе с группой соавторов

применили неинвазивные и инвазивные методики, такие как превозэнцефалография, эховентрикулометрия, реоэнцефалография, радиоциркулография и ангиография для обследования пациентов с ранними формами сифилиса. Результаты указывали на вовлечение нервной системы в патологический процесс при сифилисе и необходимость применения комплекса методик для диагностики скрытых и субклинических форм нейросифилиса [35]. В 1999 году О.М. Одинак с соавт., проводя исследования при помощи ультразвуковой волны, определили наличие ангиодистонических проявлений у пациентов с ранними формами сифилиса. Изменение реактивности мозгового кровотока свидетельствовало о высокой чувствительности сосудистой системы мозга к действию возбудителя [40]. Усовершенствование методов ультразвуковой диагностики позволило неинвазивно определять объем и скорость кровотока, а также наличие препятствий для него. Чтобы исследовать кровотоки по внутричерепным сосудам, в настоящее время используется транскраниальная доплерография (ТКДГ). Этот метод является безопасным, безболезненным, позволяет проводить исследования в режиме реального времени, без лучевой нагрузки. Возможность неоднократного использования доплерографии позволяет оценивать динамику процесса на фоне терапии [52, 64, 81]. Более достоверные и точные результаты можно получить при сочетании нескольких методов инструментального исследования, таких как магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование сосудов и др. Методы нейровизуализации (магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография, дуплексное сканирование церебральных сосудов и др.) позволяют уточнить характер и распространенность

поражения нервной системы. Это необходимо для определения тактики ведения больных и своевременного назначения адекватной терапии, что улучшает прогноз при нейросифилисе и снижает риск сосудистых катастроф [23].

Перспективные направления диагностики. При обследовании пациента с подозрением на специфическое поражение нервной системы, кроме лабораторных тестов, целесообразно, конечно, проводить и инструментальную диагностику – стараться использовать диагностические возможности неврологической службы. Но, к сожалению, доступ к ряду методов в дерматологической практике ограничен. Установление диагноза нейросифилиса до настоящего времени вызывает значительные сложности, так как не существует «золотого стандарта», позволяющего однозначно отвергнуть или подтвердить этот диагноз [9].

Перспективным направлением в совершенствовании диагностики нейросифилиса всё же остаются лабораторные исследования. В последние годы активно ведется поиск новых методов обследования пациента с сифилисом для исключения или подтверждения специфического поражения нервной системы. Одно из таких направлений в диагностике нейросифилиса связано с применением иммуночипов. Суть метода состоит в обнаружении антител к иммунодоминантным белкам возбудителя с молекулярной массой 15, 17, 47, 42–44 (TnpA) кД при помощи флуоресцентной детекции. В результате исследования образцов материала больных нейросифилисом было определено, что антитела к Trp17 выявляются в 100% случаев, антитела к другим белкам в разных сочетаниях - в 85,7%. Достаточно перспективная методика в диагностике нейросифилиса, показавшая на опыте свою высокую специфичность, но сложная в применении в рутинных исследованиях [49, 50]. Так, Пономарева М.В., изучая

интратекальный синтез иммуноглобулинов у больных нейросифилисом, впервые установила, что при активной воспалительной реакции в ЦНС у серопозитивных по сифилису пациентов наблюдается повышенная частота интратекального синтеза IgM (в 20,8 раза) и значительное возрастание интенсивности интратекального синтеза IgG3 (в 6,2 раза), IgG2 (в 7,7 раза) и IgG1 (в 8,7 раза) [48].

Группой исследователей получены интересные данные по содержанию цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17 в плазме и ликворе пациентов с асимптомным нейросифилисом и страдающих нейросифилисом с симптомами. Уровень цитокинов был заметно повышен у пациентов с яркой клинической картиной болезни, что говорит об активном антителообразовании и повреждении нервной ткани собственными иммунокомпетентными клетками. Была отмечена аутоиммунная направленность процессов поражения нервной ткани и высказано предположение о недостаточной эффективности современного подхода в лечении сифилиса нервной системы [36, 37].

Позднее, при исследовании уровня интерлейкинов и нейроспецифичных белков в СМЖ было установлено, что концентрация ИЛ-23 и ИЛ-12p40 в ликворе в полтора раза выше при нейросифилисе в целом, чем у больных сифилисом без доказанного поражения нервной системы. При этом наиболее высокий уровень концентрации ИЛ, в частности ИЛ-23, отмечен при асимптомном нейросифилисе. При нейросифилисе в целом обнаружено, что концентрация глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в ликворе в четыре раза выше, чем у больных сифилисом без доказанного поражения нервной системы. При этом не обнаружено разницы между уровнем данного показателя при асимптомном течении

нейросифилиса и при нейросифилисе с симптомами. Изменение концентрации нейроспецифичных белков можно определить в ранний период болезни, когда другие методы диагностики еще не информативны, что позволяет скорректировать лечение специфического процесса [24].

Безусловного внимания заслуживают и данные, полученные при изучении структуры твердой фазы СМЖ методом краевой дегидратации (анизоморфоны), которые позволяют диагностировать раннюю и позднюю формы нейросифилиса, а также оценить степень выраженности деструктивного процесса в ЦНС. Структуры твердой фазы СМЖ, получаемые методом клиновидной дегидратации, позволяют, в свою очередь, провести дифференциальную диагностику между менингитами сифилитического и бактериального генеза [27].

Диагностика поражения нервной системы при сифилисе, имеющаяся на сегодняшний день и регламентированная приказами, всё же несовершенна.

Методы нейровизуализации малоприменимы в условиях кожно-венерологических диспансеров и помогают оценить лишь топику поражений. Результаты серологических исследований часто спорны и не позволяют безоговорочно определить наличие сифилиса и давность процесса. Перспективными направлениями диагностики, учитывая заинтересованность иммунных и аутоиммунных механизмов при внедрении бледной трепонемы, является поиск иммунных медиаторов, отражающих процессы, протекающие в нервной ткани. Важным является определение клинически значимых концентраций этих маркеров

ЛИТЕРАТУРА

1. Бичун Е.А. Особенности мезенхимального и паренхиматозного поражения нервной системы при сифилисе : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.11 / Бичун Екатерина Антоновна ; - ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, М., 2018.-199 с. Bichun E.A. Osobennosti mezenhimal'nogo i parenhimatoznogo porazheniya nervnoj sistemy pri sifilise : dis. ... d-ra med. nauk : 14.01.11 / Bichun Ekaterina Antonovna ; - FG BOU VO MGMSU im. A.I. Evdokimova Minzdrava Rossii, M., 2018.-199 s.
2. Бохонович Д.В. Клинико-серологический контроль как критерий эффективности лечения сифилиса : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Бохонович Диана Владимировна ; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, М., 2019. – 156 с. Bohonovich D.V. Kliniko-serologicheskij kontrol' kak kriterij effektivnosti lecheniya sifilisa : dis. ... kand. med. nauk : 14.01.10 / Bohonovich Diana Vladimirovna ; FGAOU VO «Pervyj MGIMU imeni I.M. Sechenova» Minzdrava Rossii, M., 2019. – 156 s.
3. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 1. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;3:35–45. Gorbachev V.I., Bragina N.V. Gematoencefalicheskij bar'er s pozicii anesteziologa-reanimatologa. Obzor literatury. CHast' 1. Vestnik intensivnoj terapii im. A.I. Saltanova. 2020;3:35–45.
4. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем. М: Бином 2007.- 320 с. Dmitriev G.A., Glazko I.I. Diagnostika infekcij, peredavaemyh polovym putem. M: Binom 2007.- 320 s
5. Дмитриев Г. А., Доля О. В. Диагностика сифилитической инфекции. Клиническая дерматология и венерология 2011;9(5):4-12. Dmitriev G. A., Dolya O. V. Diagnostika sifiliticheskoj infekcii. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2011;9(5):4-12.
6. Дмитриев Г.А. Нейросифилис: проблемы и решения. – М.: Издательство Бином, 2016. – 376 с., илл. Dmitriev G.A. Neirosifilis: problemy i resheniya. – M.: Izdatel'stvo Binom, 2016. – 376 s., ill.
7. Дмитриев Г. А., Фриго Н. В., Негашева Е. С., и др. Диагностика нейросифилиса: современные научно-прикладные подходы. Клиническая дерматология и венерология 2019;18(2):130-136. Dmitriev G. A., Frigo N. V., Negasheva E. S., i dr. Diagnostika neirosifilisa: sovremennye nauchno-prikladnye podhody. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2019;18(2):130-136.
8. Задворнов А. А., Голомидов А. В., Григорьев Е. В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1). Вестник анестезиологии и реаниматологии 2017;14(3):44-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50 Zadvornov A. A., Golomidov A. V., Grigor'ev E. V. Klinicheskaya patofiziologiya oteka golovnogo mozga (chast' 1). Vestnik anesteziologii i reanimatologii 2017;14(3):44-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50
9. Залевская О.В., Важбин Л.Б., Лосева О.К., и др. Сифилис нервной системы у пациентов, лечившихся по поводу сифилиса в прошлом. Клиническая дерматология и венерология 2010;(3):76–81. Zalevskaya O.V., Vazhbin L.B., Loseva O.K., i dr. Sifilis nervnoj sistemy u pacientov, lechivshih'sya po povodu sifilisa v proshlom. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2010;(3):76–81.
10. Канабих Ю. В. История психиатрии / Ю. В. Канабих. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. –384 с. Kanabih YU. V. Istoriya psixiatrii / YU. V. Kannabih. — Moskva : Izdatel'stvo YUrajt, 2019. –384 s.
11. Картамышев, Анатолий Исасафович. Кожные и венерические болезни: [Учебник для мед. ин-тов] / А. И. Картамышев, проф. - Москва : Медгиз, 1953. - 636 с. : ил.; 27 см. Kartamyshev, Anatolij Isasafovich. Kozhnye i venericheskie bolezni: [Uchebnik dlya med. in-tov] / A. I. Kartamyshev, prof. - Moskva : Medgiz, 1953. - 636 s. : il.; 27 sm.
12. Катунин Г.Л., Мелехина Л.Е., Фриго Н.В. Нейросифилис: эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика. Вестник дерматологии и венерологии 2013;(5):40-49. Katunin G.L., Melekhina L.E., Frigo N.V. Neirosifilis: epidemiologiya, patogenez, klinika, laboratornaya diagnostika. Vestnik dermatologii i venerologii 2013;(5):40-49.
13. Катунин Г. Л. Сравнительная эффективность современных иммунологических методов исследования цереброспинальной жидкости для диагностики нейросифилиса : дисс... канд. мед. наук : 14.01.10 / Катунин Георгий Леонидович ; ФГБУ «ГНЦЦК» Минздравсоцразвития России. –М., 2012. – 152 с. Katunin G. L. Sravnitel'naya effektivnost' sovremennyh immunologicheskikh metodov issledovaniya cerebrosposinal'noj zhidkosti dlya diagnostiki neirosifilisa : diss... kand. med. nauk : 14.01.10 / Katunin Georgij Leonidovich ; FGBU «GNCCK» Minzdravsocrazvitiya Rossii. –M., 2012. – 152 s
14. Кисель О.В., Лосева О.К., Шарифуллин В.А. Диагностика сифилитической аневризмы аорты в стационаре скорой медицинской помощи. Клиническая дерматология и венерология 2010;2:58–66. Kisel' O.V., Loseva O.K., SHarifullin V.A. Diagnostika sifiliticheskoj anevrizmy aorty v stacionare skoroj medicinskoj pomoshchi. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2010;2:58–66.
15. Кистенева О. А., Мельниченко В. И., Ружицкая Л. В., и др. История первой эпидемии

- сифилиса 1495-1543 годов. Электронный периодический научный журнал «SCI-ARTICLE.RU» 2014(16). Kisteneva O. A., Mel'nichenko V. I., Ruzhickaya L. V., i dr. Istoriya pervoj epidemii sifilisa 1495-1543 godov. Elektronnyj periodicheskij nauchnyj zhurnal «SCI-ARTICLE.RU» 2014(16).
16. Клиническая лабораторная диагностика Учебник в 2 т.// под ред. Долгова В.В. Т 1. ЛабДиэг, 2017.-464 с. ISBN: 978-5-7249-2608-9. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika Uchebnik v 2 t.// pod red. Dolgova V.V. T 1. LabDiэг, 2017. - 464 s. ISBN: 978-5-7249-2608-9.
17. Колмакова Т.С. Участие ликвора в регуляции деятельности мозга. Журнал фундаментальной медицины и биологии 2012;(3):36-40. Kolmakova T.S. Uchastie likvora v reguljacii deyatel'nosti mozga. ZHurnal fundamental'noj mediciny i biologii 2012;(3):36-40.
18. Колоколова А.М. Нейросифилис: совершенствование клинической диагностики и прогнозирование развития у больных с латентным течением сифилитической инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Колоколова Анжелика Михайловна ; Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ, Саратов 2013., - 31 с. Kolokolova A.M. Nejrosifilis: sovershenstvovanie klinicheskoi diagnostiki i prognozirovanie razvitiya u bol'nyh s latentnym techeniem sifiliticheskoj infekcii : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.01.11 / Kolokolova Anzhelika Mihajlovna ; Saratovskij GMU im. V.I. Razumovskogo Minzdrava RF, Saratov 2013., - 31 s.
19. Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Зуев В.В., и др. Возможности магнитно-резонансной томографии при диагностике и определении формы нейросифилиса. Саратовский научно-медицинский журнал 2011;7(3):647-652. Kolokolov O.V., Bakulev A.L., Zuev V.V., i dr. Vozmozhnosti magnitno-rezonansnoj tomografii pri diagnostike i opredelenii formu nejrosifilisa. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal 2011;7(3):647-652.
20. Колоколов О. В., Бакулев А.Л., Колоколова А. М., и др. Возможности верификации поражения нервной системы при сифилисе (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2012;8(2):469-475. Kolokolov O. V., Bakulev A.L., Kolokolova A. M., i soavt. Vozmozhnosti verifikacii porazheniya nervnoj sistemy pri sifilise (obzor). Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal 2012;8(2):469-475.
21. Колоколов О.В. Бакулев А.Л., Колоколова А.М. Нейросифилис вернулся Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2012;2(9):682-686. Kolokolov O.V. Bakulev A.L., Kolokolova A.M. Nejrosifilis vernulsya Byulleten' medicinskih Internet-konferencij 2012;2(9):682-686.
22. Колоколов О.В. Нейросифилис: проблемы диагностики и классификации. Саратовский научно-медицинский журнал 2010;6(3):632-636. Kolokolov O.V. Nejrosifilis: problemy diagnostiki i klassifikacii. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal 2010;6(3):632-636.
23. Колоколов О.В., Тихонова Л.А., Бакулев А.Л., и др. Критерии диагностики церебрального васкулита при сифилисе. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150) 2012;2(9):653-656. Kolokolov O.V., Tihonova L.A., Bakulev A.L., i dr. Kriterii diagnostiki cerebral'nogo vaskulita pri sifilise. Byulleten' medicinskih Internet-konferencij (ISSN 2224-6150) 2012;2(9):653-656.
24. Кравченко Е.Н. Совершенствование методов диагностики нейросифилиса на основе определения в ликворе маркеров поражения нервной ткани : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Кравченко Елена Николаевна ; НГМУ. - Новосибирск, 2019. - 127 с. Kravchenko E.N. Sovershenstvovanie metodov diagnostiki nejrosifilisa na osnove opredeleniya v likvore markerov porazheniya nervnoj tkani : dis. ... kand. med. nauk : 14.01.10 / Kravchenko Elena Nikolaevna ; NGMU. - Novosibirsk, 2019. - 127 s.
25. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., и др. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки. Вестник дерматологии и венерологии 2016;(3):12-28 Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., i dr. Organizaciya okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu «dermatovenerologiya» v Rossijskoj Federacii. Dinamika zabolevaemosti infekcijami, peredavaemymi polovym putem, boleznjami kozhi i podkozhnoj kletchatki. Vestnik dermatologii i venerologii 2016;(3):12-28
26. Кубанова А.А., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А., и др. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2004-2013 гг. Вестник дерматологии и венерологии 2014;(5):25-27. Kubanova A.A., Melekhina L.E., Kubanov A.A., i dr. Zabolevaemost' sifilisom v Rossijskoj Federacii za period 2004-2013 gg. Vestnik dermatologii i venerologii 2014;(5):25-27.
27. Кузнецова Н.А. Анизоморфоны спинномозговой жидкости в диагностике и оценке эффективности лечения больных нейросифилисом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.10 / Кузнецова Нина Александровна ; Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ. - Москва - 2017. - 22 с. Kuznecova N.A. Anizomorfony spinnomozgovoj zhidkosti v diagnostike i ocenke effektivnosti lecheniya bol'nyh nejrosifilisom : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.03.10 / Kuznecova Nina Aleksandrovna ; Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr kardiologii MZ RF. - Moskva - 2017. - 22 s.

28. Куляш Г. Ю. Диагностика нейросифилиса: проблемы трактовки результатов лабораторных исследований. Клиническая дерматология и венерология. 2011;9(4):6-14. Kulyash G. YU. Diagnostika nejrosifilisa: problemy traktovki rezul'tatov laboratornyh issledovanij. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2011;9(4):6-14.
29. Лабораторная диагностика сифилиса: методические рекомендации. Под ред. Соколовского Е.В., Савичевой А.М., Смирновой Т.С. и др. Ст-Петербург: Н-Л 2009. Laboratornaya diagnostika sifilisa: metodicheskie rekomendacii. Pod red. Sokolovskogo E.V., Savichevoj A.M., Smirnovoj T.S. i dr. St-Peterburg: N-L 2009.
30. Ликвородиагностика нейросифилиса: пособие для врачей / Н. В. Кунгуров, Н. К. Левчик, М. В. Пономарева, Н. В. Зильберберг, В. И. Сурганова, Н. А. Герасимова; ГБУ СО «УрНИИДВиИ». - Екатеринбург : СВ-96, 2018. - 28 с. Likvorodiagnostika nejrosifilisa: posobie dlya vrachej / N. V. Kungurov, N. K. Levchik, M. V. Ponomareva, N. V. Zil'berberg, V. I. Surganova, N. A. Gerasimova; GBU SO «UrNIIDViI». - Ekaterinburg : SV-96, 2018. - 28 s.
31. Люггер, А. Ф., Шмидт Б. Л., Каулих М. Значение лабораторных данных для диагностики нейросифилиса. Инфекции, передаваемые половым путем 2000;(5):4-13. Lyugger, A. F., Shmidt B. L., Kaulih M. Znachenie laboratornyh dannyh dlya diagnostiki nejrosifilisa. Infekcii, peredavaemye polovym putem 2000;(5):4-13.
32. Мавров Г.И. История венерологии. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология 2011;(8):49-53. Mavrov G.I. Istoriya venerologii. Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya 2011;(8):49-53.
33. Методы лабораторного исследования цереброспинальной жидкости / Н. В. Инюткина [и др.]. - М. : МОНИКИ, 2008. - 64 с. Metody laboratornogo issledovaniya cerebrospinal'noj zhidkosti / N. V. Inyutkina [i dr.]. - M. : MONIKI, 2008. - 64 s.
34. Милич М.В. Сифилис нервной системы (современное состояние проблемы). Сов. медицина;1968;(1):94-99. Milich M.V. Sifilis nervnoj sistemy (sovremennoe sostoyanie problemy). Sov. medicina;1968;(1):94-99.
35. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении : руководство для врачей / А. В. Самцов, И. Н. Теличко, А. М. Иванов [и др.] / под ред. А. В. Самцова. — СПб. : СпецЛит, 2006. — 128 с. : ил. ISBN 5\$299\$00321\$8 Nejrosifilis. Sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii : rukovodstvo dlya vrachej / A. V. Samcov, I. N. Telichko, A. M. Ivanov [i dr.] / pod red. A. V. Samcova. — SPb. : SpecLit, 2006. — 128 s. : il. ISBN 5\$299\$00321\$8
36. Новгородова Т.И. Особенности цитокинового профиля и функционального состояния эндотелия у больных нейросифилисом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Новгородова Татьяна Ивановна ; Уральский н.-и. ин-т дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ. – Екатеринбург – 2013. – 24 с. Novgorodova T.I. Osobennosti citokinovogo profilya i funkcional'nogo sostoyaniya endoteliya u bol'nyh nejrosifilisom : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.01.10 / Novgorodova Tat'yana Ivanovna ; Ural'skij n.-i. in-t dermatovenerologii i immunopatologii MZ RF. – Ekaterinburg – 2013. – 24 s.
37. Новиков Ю.А., Новгородова Т.И., Кидалов М.Б. и др. Особенности иммунного реагирования при нейросифилисе. Вестник дерматологии и венерологии 2012;(6):43-47. Novikov YU.A., Novgorodova T.I., Kidalov M.B. i dr. Osobennosti immunного reagirovaniya pri nejrosifilise. Vestnik dermatologii i venerologii 2012;(6):43-47.
38. Ногалер А.М. Август Вассерман - врач, иммунолог, создатель методики лабораторной диагностики сифилиса. Клиническая медицина 2018; 96(3):286-288. Nogaler A.M. Avgust Vasserman - vrach, immunolog, sozdatel' metodiki laboratornoj diagnostiki sifilisa. Klinicheskaya medicina 2018; 96(3):286-288.
39. Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис»: приказ от 25.07.2003 № 327 / М-во здравоохранения и социального развития РФ. – М., 2003 г. // КонсультантПлюс : справ.-правовая система. – Электрон. дан. Ob utverzhdenii protokola vedeniya bol'nyh «Sifilis»: prikaz ot 25.07.2003 № 327 / M-vo zdavoohraneniya i social'nogo razvitiya RF. – M., 2003 g. // Konsul'tantPlyus : sprav.-pravovaya sistema. – Elektron. dan.
40. Одинак, О. М. Неврологические особенности течения сифилиса в современных условиях : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Одинак О. М. ; Воен.-мед. акад. – Санкт-Петербург, 1999. – 30 с.
41. «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем». Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации №291 от 30.07.01 М 2001. «O merah po preduprezhdeniyu rasprostraneniya infekcij, peredavaemyh polovym putem». Prikaz Ministerstva Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii №291 ot 30.07.01 M 2001.
42. О совершенствовании серологической диагностики сифилиса / Приказ МЗ РФ №87 от 26 мая 2001 г. – М. : МЗ РФ, 2001. – 63 с. O sovershenstvovanii serologicheskoy diagnostiki sifilisa / Prikaz MZ RF №87 ot 26 maya 2001 g. – M. : MZ RF, 2001. – 63 s.
43. Охлопков В.А., Новиков Ю.А., Романов А.А. и др. Сравнительная оценка функции сосудистого эндотелия у больных ранними формами сифилиса и лиц с различной степенью риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая дерматология и венерология 2010;(4):10-12. Ohlopkov V.A., Novikov YU.A., Romanov A.A. i dr. Sravnitel'naya ocenka funkcii sosudistogo endoteliya u bol'nyh

- rannimi formami sifilisa i lic s razlichnoj stepen'yu riska serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Klin dermatol venerol* 2010;(4):10–12.
44. Петухова, И. И. Возможности полимеразной цепной реакции в детекции бледной трепонемы у больных сифилисом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Петухова Ирина Ивановна ; Центр. н.-и. кож.-венерол. ин-т. – М., 2002. – 18 с. Petuhova, I. I. *Vozmozhnosti polimeraznoj cepnoj reakcii v detekcii blednoj treponemy u bol'nyh sifilisom* : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.00.11 / Petuhova Irina Ivanovna ; Centr. n.-i. kozh.-venerol. in-t. – M., 2002. – 18 s.
45. Пикалюк В.С., Корсунская Л.Л., Роменский А.О., и др. Циркумвентрикулярная система как «ворота» в головной мозг. *Таврический медико-биологический вестник* 2013;16(1–1):270–275. Pikalyuk V.S., Korsunskaya L.L., Romenskij A.O., i dr. *Cirkumventrikulyarnaya sistema kak «vorota» v golovnoj mozg. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik* 2013;16(1–1):270–275
46. Платонов С.И. и др. Клинико-биохимические параллели у больных с ранними формами сифилиса с патологией спинномозговой жидкости. *Вестн. дерматологии и венерологии* 1989;(5):58–62. Platonov S.I. i dr. *Kliniko-biologicheskije paralleli u bol'nyh s rannimi formami sifilisa s patologiej spinnomozgovoju zhidkosti. Vestn. dermatologii i venerologii* 1989;(5):58–62.
47. Полякова Л.А., Соколова М.Г. *Нейросифилис. Диагностика и лечение. Учебное пособие.*— СПб.: ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013.— 48 с Polyakova L.A., Sokolova M.G. *Nejrosifilis. Diagnostika i lechenie. Uchebnoe posobie.*— SPb.: GBOU VPO SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2013.— 48 s
48. Пономарева М.В. Интрацеллюлярный синтез иммуноглобулинов и дисфункциональные нарушения гематоэнцефалического/гематоликворного барьера при сифилитической инфекции : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.09/ Пономарева Марина Владиславовна ; «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, 2014.- 24 с. Ponomareva M.V. *Intratekal'nyj sintez immunoglobulinov i disfunkcional'nye narusheniya gematoencefalicheskogo/gematolikvornogo bar'era pri sifiliticheskoj infekcii* : avtoref. dis. ... kand. biol. nauk : 14.03.09/ Ponomareva Marina Vladislavovna ; «YUzhno-Ural'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet», Chelyabinsk, 2014.- 24 s.
49. Потеекаев Н. Н., Негашева Е. С., Жукова О. В., и др. Использование многомерного дискриминантного анализа в диагностике нейросифилиса. *Клиническая дерматология и венерология* 2019;18(1):18–26. Potekaev N. N., Negasheva E. S., Zhukova O. V., i dr. *Ispol'zovanie mnogomernogo diskriminantnogo analiza v diagnostike nejrosifilisa. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2019;18(1):18–26.
50. Потеекаев Н.Н., Негашева Е.С., Савинов Г.В., и др. Эффективность современных методов диагностики нейросифилиса. Возможности и перспективы применения VDRL и иммуночипов. *Клиническая дерматология и венерология* 2016;(6):11–22. Potekaev N.N., Negasheva E.S., Savinov G.V., i dr. *Effektivnost' sovremennyh metodov diagnostiki nejrosifilisa. Vozmozhnosti i perspektivy primeneniya VDRL i immunochipov. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2016;(6):11–22
51. Потеекаев Н.Н. и др. Технология применения многомерного дискриминантного анализа в диагностике нейросифилиса. *Методические рекомендации № 98. Москва 2019. 23 с Potekaev N.N. i dr. Tekhnologiya primeneniya mnogomernogo diskriminantnogo analiza v diagnostike nejrosifilisa. Metodicheskie rekomendacii № 98. Moskva 2019. 23 s*
52. Прохоренков В.И., Мисенко Д.Н., Карачаева Ю.В. и др. Нейросифилис патогенез, диагностика, лечение. *Вестн. дерматол. и венерологии* 2003;(2):57–60. Prohorenkov V.I., Misenko D.N., Karachaeva YU.V. i dr. *Nejrosifilis patogenez, diagnostika, lechenie. Vestn. dermatol. i venerologii* 2003;(2):57–60.
53. Рогачева Т.А. Закономерности становления и течения ремиссии при эпилепсии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.18 / Рогачева, Татьяна Анатольевна ; Московский науч.-исслед. ин-т психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – М., 2006. – 38 с. Rogacheva T.A. *Zakonomernosti stanovleniya i techeniya remissii pri epilepsii* : avtoref. dis. ... d-ra med. nauk : 14.00.18 / Rogacheva, Tat'yana Anatol'evna ; Moskovskij nauch-issled. in-t psixiatrii Federal'nogo agentstva po zdравоохранeniyu i social'nomu razvitiyu. – M., 2006. – 38 s.
54. Родиков М.В., Прохоренков В.И. Современные аспекты нейросифилиса. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008;(1):54–58. Rodikov M.V., Prohorenkov V.I. *Sovremennye aspekty nejrosifilisa. Vestn. dermatol. i venerol.* 2008;(1):54–58
55. Родионов А.Н. Сифилис : практическое руководство / А.Н. Родионов. – 3-е изд. – СПб. : ООО «Питер», 2007.–315 с. Rodionov A.N. *Sifilis : prakticheskoe rukovodstvo* / A.N. Rodionov. – 3-e izd.–SPb. : ООО «Piter», 2007.–315 s.
56. Скоромец, А. А. Нервные болезни : учеб. пособие для студ. мед. вузов / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 544 с. Skoromec, A. A. *Nervnyye bolezni* : ucheb. posobie dlya stud. med. vuzov / A. A. Skoromec, A. P. Skoromec, T. A. Skoromec. – M. : MEDpress-inform, 2005. – 544 s.
57. Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф. Ликвор и его клиническое значение при инфекционных заболеваниях нервной системы. *Педиатр* 2011;11 (3):21–31

- Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., ZHeleznikova G.F. Likvor i ego klinicheskoe znachenie pri infekcionnyh zabolevaniyah nervnoj sistemy. *Pediatr* 2011;11 (3):21-31 УДК: 616.831.9-008.8+616.9
58. Скрипченко Н.В. Конев К.И. Росин Ю.А. и др. К вопросу о дифференцированном лечении серозных менингитов у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2005;(6):37-44. Skripchenko N.V. Konev K.I. Rosin YU.A. i dr. K voprosu o differencirovannom lechenii seroznyh meningitov u detej. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2005;(6):37-44.
59. Скрипченко Н.В. и др. Цереброспинальная жидкость и перспективы ее изучения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2011;(6):88-97 Skripchenko N.V. i dr. Cerebrospinal'naya zhidkost' i perspektivy ee izucheniya. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2011;(6):88-97
60. Суставной синдром в практике дерматовенеролога. *Нейросифилис / Т. В. Красносельских [и др.] ; ред. Е. В. Соколовский. – СПб. : СОТИС, 2001. – 272 с. Sustavnoj sindrom v praktike dermatovenerologa. Nejrosifilis / T. V. Krasnosel'skih [i dr.] ; red. E. V. Sokolovskij. – SPb. : SOTIS, 2001. – 272 s.*
61. Сточик А.М., Пальцев М.А., Затравкин С.Н. Из истории патологии 19 века. Р. Вирхов и реформа патологии второй половины 19 века. *Архив патологии* 2010;(1):56-59. Stochik A.M., Pal'cev M.A., Zatravkin S.N. Iz istorii patologii 19 veka. R. Virhov i reforma patologii vtoroj poloviny 19 veka. *Arhiv patologii* 2010;(1):56-59.
62. Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы : крат. рук. / А. В. Триумфов ; авт. вступ. ст. Е.И. Гусев. - 17- е изд. - М. : МЕДпресс-информ, 2012. - 262 с. Triumfov A.V. Topicheskaya diagnostika zabolevanij nervnoj sistemy : krat. ruk. / A. V. Triumfov ; avt. vstup. st. E.I. Gusev. - 17- e izd. - M. : MEDpress-inform, 2012. - 262 s.
63. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология 2017: Сифилис. KS197. – М. : Деловой экспресс, 2017. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologiya 2017: Sifilis. KS197. – М. : Delovoj ekspress, 2017.*
64. Федотов В.П. Сифилис сердечно-сосудистой системы. Клиническая лекция. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология 2017;(1-4):94-112. Fedotov V.P. Sifilis serdechno-sosudistoj sistemy. Klinicheskaya lekciya. Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya 2017;(1-4):94-112. УДК 616.12-02:616.972*
65. Фриго Н. В., Жукова О. В., Сапожникова Н. А. Современные лабораторные методы и алгоритмы диагностики сифилиса. *Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(6):56-61. Frigo N. V., Zhukova O. V., Sapozhnikova N. A. Sovremennye laboratornye metody i algoritmy diagnostiki sifilisa. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2015;14(6):56-61.*
66. Ходюкова А.Б., Дальнова Т.С., Василиу-Светлицкая С.Г. Лабораторное исследование цереброспинальной жидкости. *Медицинские новости, 2012;(1):36-40. Hodyukova A.B., Dal'nova T.S., Vasiliu-Svetlickaya S.G. Laboratornoe issledovanie cerebrospinal'noj zhidkosti. Medicinskie novosti, 2012;(1):36-40.*
67. Чеботарев В.В., Чеботарева М.С., Асхаков М.С. Сифилис: была ли предсказуема ситуация? *Medicus 2015;(1):12-14. Shebotarev V.V., Shebotareva M.S., Askhakov M.S. Sifilis: byla li predskazuema situaciya? Medicus 2015;(1):12-14.*
68. Шариф А. Е., Абдурашитов А. С., Намыкин А. А. и др. Изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера под воздействием громкого звука. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология 2019;19(3):312-321. SHarif A. E., Abdurashitov A. S., Namykin A. A. i dr. Izmeneniya pronicaemosti gematoencefalicheskogo bar'era pod vozdeystviem gromkogo zvuka. Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya Himiya. Biologiya. Ekologiya 2019;19(3):312-321.*
69. Яхно Н. Н., Дамулин И.В., Савушкина И.Ю. и др. Хронический сифилитический менингоэнцефалит с нормотензивной гидроцефалией («прогрессирующий паралич»). *Неврол. журнал 2009;(4):34-41. YAhno N. N., Damulin I.V., Savushkina I.YU. i dr. Hronicheskij sifiliticheskij meningoencefalit s normotenzivnoj gidrocefaliej («progressiruyushchij paralich»). Nevrol. zhurnal 2009;(4):34-41.*
70. Bundgaard M., Abbott N. J. All vertebrates started out with a glial blood-brain barrier 4-500 million years ago // *Glia. – 2008. – № 56. – С. 699-708.*
71. Caudie C., Garel F., Bancel J. et al. Diagnosis and biological monitoring of 6 neurosyphilis cases: value of cerebrospinal fluid analysis. *Ann Biol Clin (Paris) 2003;61:5:563-569.*
72. Cerebral gumma showing linear dural enhancement on magnetic resonance imaging/R. Inoue, S. Katayama, T Kusakabe [et al.] // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 1995. Vol. 11. P. 813-817.*
73. Fadil, H. Differential diagnosis of multiple sclerosis / H. Fadil, R. E. Kelley, E. Gonzalez-Toledo // *Int. Rev. Neurobiol. – 2007. – Vol. 79. – P. 393-422.*
74. Feng W., Caplan M., Matheus M.G., Papamitsakis N.I. Meningovascular syphilis with fatal vertebralbasilar occlusion. *Am J Med Sci 2009;338:2:169-171.*
75. Freund H.J. Kapp H. Eine Methode zur Registrierung arterieller Pulsationen mittels Ultraschall. *Pflugers Arch. 1966; 291: 268-276*
76. Freund H.J., Kapp H., Kendel K. (1968) Recording Arterial Pulse Curves with Ultrasound. — *Experimental Investigations and Diagnostic Possibilities. In: Kazner E., Schiefer W., Zülch K.J.*

(eds) Proceedings in Echo-Encephalography. Springer, Berlin, Heidelberg.

77. Lu C., Zhao Y., Wong H.L., et al. Current approaches to enhance CNS delivery of drugs across the brain barriers. *Int. J. Nanomedicine*. 2014; 9: 2241–2257. DOI: 10.2147/IJN.S61288

78. Luger A.F., Schmidt B.L., Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *IntJ STD AIDS* 2000; 11 (4): 224–234.

79. Magnetic resonance angiography in meningovascular syphilis / J. Gallego [et al.] // *Neuroradiology*. – 1994. – Vol. 36, № 3. – P. 208–209.

80. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantaló L.C. et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008;47:7:893–899.

81. Marra C. M. Neurosyphilis // *Current Neurology and Neuroscience Reports/University of Washington, Seattle, USA*. 2004. Vol. 4. P. 435-440.

82. Molepo J, et al. Molecular typing of *T. pallidum* strains from patients with neurosyphilis in Pretoria South Africa. *Sex Transm Infect*. 2007;83:189-192.

83. Nelson RA Jr, Mayer MM. Immobilization of *Treponema pallidum* in vitro by antibody produced in syphilitic infection. *J Exp Med*. 1949;89:369-393.

84. Pardridge W. M. Blood-brain barrier delivery. *Drug Discov Today*, 2007, vol. 12, pp. 54-61

85. Pardridge W. M. Brain drug targeting: the future of brain drug development. Cambridge, Cambridge University Press, 2001. 111 p.

86. Pardridge W. M.. Molecular biology of the blood–brain barrier // *Mol Biotechnol*. – 2005;30 (1):57–70.

87. Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P.O. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009; 1788: 842–857. DOI: 10.1016/j.bbamem.2008.10.022