

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
26
Vol.

№ 1, 2019



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Министерство здравоохранения Краснодарского края
Министерство здравоохранения Республики Адыгея

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Журнал издается с 1920 г.
Воссоздан в 1993 г.
Периодичность: 6 выпусков в год
Том 26, № 1, 2019

Kuban State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Ministry of Health of the Krasnodar Krai
Ministry of Health of the Republic of Adygea

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

The journal has been published since 1920.
Reopened in 1993.
Frequency: Bi-monthly
Vol. 26, # 1, 2019

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Миссия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» — содействие развитию теоретических и практических исследований ученых Юга России, Российской Федерации и других стран, консолидации научной общности и объединению современных инновационных разработок, а также распространению знаний в области перспективных направлений современной медицинской науки. Предназначение журнала включает внесение весомого вклада региональных медицинских изданий в российское и международное научно-информационное пространство с формированием научных коммуникаций, созданием широкого авторского актива и массовой читательской аудитории.

Публикационная политика журнала направлена на широкий круг проблем медицины с акцентированием внимания на региональ-

ных особенностях этиологии, течения, диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал ориентирован на предоставление научно-практической, информационно-аналитической и методической помощи в профессиональной деятельности специалистов, нацеленных на разработку передовых медицинских технологий и раскрытие новейших достижений науки.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Члены редакционной коллегии

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской Академии Наук, заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр Акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образо-

вательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Галенко-Ярошевский Павел Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи, Италия;

Дурлештер Владимир Мусеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Заболотских Игорь Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Зефиров Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, республика Татарстан);

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской Академии Наук, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский Университет Дружбы Народов» (Москва, Россия);

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия);

Коган Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Кулаков Анатолий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской Академии Наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Лобзин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии им. академика С.Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия);

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», Кальяри, Сардиния, Италия;

Ноздрачев Александр Данилович — доктор биологических наук, профессор, академик Российской Академии Наук, профессор кафедры общей физиологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

Олисова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Осадчий Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры здравоохранения и технологии здоровья лечебного факультета, Университет Ольборг, Дания;

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Покровский Владимир Михайлович (Почетный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии «Кубанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Поморцев Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Порханов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской Академии Наук, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Радзинский Виктор Евсеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский Университет Дружбы Народов» (Москва, Россия);

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЛОР болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии наук, академик Академии Наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии

и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Скоромец Александр Анисимович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской Академии Наук, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Утц Сергей Рудольфович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия);

Червенак Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйлл Медикал Корнелльского Университета, Нью-Йорк, США;

Шашель Виктория Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Щеттле Филипп Бастиан — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника, Мюнхен, Германия.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия)

Члены редакционного совета

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия);

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии наук, заведующий кафедрой восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия);

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Домбровский Виктор Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Калмыкова Ангелина Станиславовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Медведев Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Тлиш Марина Моссова — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного военного образовательного

учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Чарчян Эдуард Рафазлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заведующий отделением хирургии аорты и её ветвей федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия);

Чередник Ирина Леонидовна (ответственный секретарь) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской Академии Наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия).

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@lenta.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО Полиграфическое объединение «Плехановец» ул. Челюскина, д. 12, г. Краснодар, Краснодарский край, 350033
Подписано в печать:	25.02.2019

FOCUS AND SCOPE

The mission of the journal "Kuban Scientific Medical Bulletin" is to promote the development of theoretical and practical research conducted by scientists from the South of Russia, the Russian Federation and other countries, consolidate the scientific community and unite modern innovative developments, and spread knowledge in the field of promising areas of modern medical science. The purpose of the journal includes the contribution of regional medical publications to the Russian and international scientific and information space with the creation of scientific communications and broad authorial asset and a mass readership.

Publication policy of the journal is aimed at a wide range of problems of medicine and pharmacy focusing on regional features of the etiology, state, diagnosis and treatment of dis-

eases, development of medicines, and the specifics of healthcare in the South of Russia.

The journal is focused on providing scientific and practical, information-analytical and methodological assistance in professional work of specialists aimed at developing advanced medical technologies and discovering the latest achievements of science.

The journal publishes original scientific articles presenting the results of experimental and clinical research, scientific reviews demonstrating results of research in various fields of medicine and pharmacy, materials describing clinical cases, biographical information and data related to the history of medicine. Discussion and brief messages platform is also provided. Special issues of the journal are regularly published.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Elvira A. Pocheshkhova — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Professor at the Department of Biology with Medical Genetics Course at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Editorial board

Igor A. Anikin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Development and Implementation of High-Tech Methods of Treatment at the Federal State Budgetary Institution "The Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Levon A. Ashrafyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Federal State Budgetary Institution "V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Ilya M. Bykov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Basic and Clinical Biochemistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Frank A. Chervenak — MD, Professor, Chairman of Obstetrics and Gynecology at Weill Medical College of Cornell University, New York, United States;

Gian C. Di Renzo — MD, PhD, Professor, Chairman of Centre for Perinatal and Reproductive Medicine University of Perugia, Italy;

Vladimir M. Durlshter — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery № 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pharmacology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Sergey G. Kanorskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Andrey D. Kaprin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of Oncourology of the Medical Faculty at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Russian University of Peoples' Friendship" (Moscow, Russia);

Mikhail Yu. Kirov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The North State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Arkhangelsk, Russia);

Mikhail I. Kogan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Children Urology-Andrology FAT and PRS of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia);

Anna V. Koncevaya — Doctor of Medical Sciences, Deputy Director of Scientific and Analytical Work at the Federal State Budgetary Institution “The National Medical Research Centre of Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Anatoliy A. Kulakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “The Central Scientific Institution of Dentistry and Maxillofacial Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Sergey V. Lobzin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the S.N. Davidenkov Department of Neurology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.I. Mechnikov North-Western State Medical University” (Saint Petersburg, Russia);

Yuriy M. Lopatin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics of FMR of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Volgograd State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

Aleksey G. Martov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology at the Institute of Post-Graduate Education of the State Scientific Centre of the Federal State Budgetary Institution “A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre” of the FMBA of Russia (Moscow, Russia);

Giovanni Monni — Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Prenatal and Preimplantation Genetic Diagnosis at Microcitemico Pediatric Hospital, “A. Cao”, Cagliari, Sardinia, Italy;

Aleksandr D. Nozdrachev — Doctor of Biological Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of General Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Saint Petersburg State University” (Saint Petersburg, Russia);

Olga Yu. Olisova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Skin Diseases at

the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Oleg E. Osadchii — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Health Science and Technology, The Faculty of Medicine. Aalborg University, Denmark;

Yuriy I. Pigolkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Vladimir M. Pokrovskii (honorary editor) — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Alexey V. Pomortsev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ray Diagnostics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Vladimir A. Porhanov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course of FAT and PRS at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Valeriy A. Porodenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Viktor E. Radzinskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education “The Russian University of Peoples’ Friendship” (Moscow, Russia);

Andrey N. Redko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health, Healthcare and History of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Philip B. Schoettle — MD, PhD, Professor, Chairman of Orthopedics and Trauma Surgery at Isarklinikum, Munich, Germany;

Fedor V. Semenov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of ENT diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Revaz I. Sepiashvili — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Member of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Russian University of Peoples' Friendship" (Moscow, Russia);

Viktoriya A. Shashel — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics N 1 at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Sergey V. Sirak — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dentistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Stavropol State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Stavropol, Russia);

Vitaliy V. Skibitskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr A. Skoromets — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Aleksandr A. Slavinskiy — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Segrey R. Utts — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Saratov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saratov, Russia);

Igor' B. Zabolotskikh — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Andrey L. Zefirov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Normal Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kazan State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Kazan, Republic of Tatarstan).

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Head of the Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Editorial council

Khiyir T. Abdulkerimov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Yekaterinburg, Russia);

Kirill O. Barbukhatty — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Anatolii T. Bykov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Restorative Medicine, Physio- and Manual Therapy, Therapeutic Exercise and Sports Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sochi, Russia);

Eduard R. Charchyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Surgery of Aorta and Aortic Branches at the Federal State Budgetary Scientific Institution "B.V. Petrovskiy Russian Scientific Centre of Surgery" (Moscow, Russia);

Irina L. Cherednik (executive secretary) — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Human Physiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr F. Chernousov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Surgery № 1 Department of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I. M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Viktor I. Dombrovskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ray Diagnostics of FAT and PRS at the Federal State Budgetary Educa-

tional Institution of Higher Education "The Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov, Russia);

Tatyana V. Gayvoronskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Mikhail L. Gordeev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases at the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Natalya E. Ivanova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Department at the Federal State Budgetary Institution "A. L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute" (subsidiary of the FSBI "V.A. Almazov National Medical Research Centre") of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Angelina S. Kalmykova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Stavropol State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Stavropol, Russia);

Lubov A. Kharitonova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Irina I. Kutsenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Vadim A. Mazurok — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Vladimir L. Medvedev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Grigoriy A. Penzhoyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of FAT and PRS of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr N. Sencha — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Visual Diagnostics of the Federal State Budgetary Institution “V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Aleksey V. Smirnov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Volgograd State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

Marina M. Tlish — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Igor A. Tolmachev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Oleg V. Zayratyants — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia).

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price.
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@lenta.ru
Circulation:	500 copies.
Printing house:	Printed at Polygraphic Association "Plekhanovets" Ltd Chelyuskina str., 12, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350033, Russian Federation
Signed for printing:	25 February 2019

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Н. В. Авдеева

Изучение механизма действия фармацевтической субстанции Рапиталам *in vivo* 18

С. Н. Алексеенко, В. В. Горбань, К. С. Черноглазов, Е. В. Горбань

Маркеры адаптации к физическим нагрузкам у молодых людей, приверженных здоровому образу жизни 28

С. Н. Алексеенко, А. Н. Костылев, В. М. Бондина, В. В. Пильщикова, Д. А. Губарева, С. А. Костылева

Распространенность раннего шейного остеохондроза у студентов в вузе и его влияние на адаптационные возможности организма 36

А.А. Афаунов, А.В. Кузьменко, И.В. Басанкин, М.Ю. Агеев

Шкала оценки риска неврологических осложнений хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника 45

И.Б. Барановская, О.Ф. Самохина, Г.А. Демидченко, И.П. Сысоева

Оценка метастатического неогенеза в асцитическом выпоте путем автоматизированного анализа биологических жидкостей 58

В.М. Бенсман, Ю.П. Савченко, Э.А. Саакян

Роль инфекции лапаротомной раны в образовании плоскостных висцеро-париетальных спаек и развитии спаечной болезни брюшины при лечении распространенного перитонита 67

Е.А. Бесхмельницына, М.В. Покровский, А.А. Должиков, Т.В. Автина, Н.И. Жернакова, А.А. Пересыпкина

Исследование анальгетической и противовоспалительной активности нового неопиоидного анальгетика на основе селективного ингибитора ионных каналов TRPA1 77

О.Ю. Гербали, А.В. Косенко

Симультанные вмешательства у больных с осложненными формами послеоперационных вентральных грыж и деформаций передней брюшной стенки 88

А.Л. Громов, М.А. Губин, С.В. Иванов, Д.С. Тишков

Влияние трахеостомии на показатели стационарного лечения у пациентов с контактными медиастинитами 94

М.О. Дудина, Е.В. Блинова, И.Я. Моисеева, Е.А. Самышина, И.Р. Суслова, Д.С. Блинов

К вопросу о безопасности 4-алкил-замещенного соединения с противоопухолевым действием 101

О.В. Киек

Влияние производственной практики на адаптационные возможности обучающихся по профессии токарь 108

Л.В. Корокина, М.В. Покровский, Л.В. Пажинский, И.С. Кочкарова, М.В. Корокин

Исследование фармакологической активности низкомолекулярного селективного ингибитора аргиназы II на модели монокроталин-индуцированной легочной гипертензии 114

Е.А. Полунина

Сывороточный уровень продуктов глубокого окисления белков
и активность супероксиддисмутазы как маркеров оксидативного стресса
у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 122

В.А. Решетников, Н.Г. Коршевер, А.И. Доровская, И.И. Якушина

Управление карьерой врачей в медицинских организациях 131

Е.И. Соколова, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, С.К. Батмен

Показатели овариального резерва, про- и антиоксидантной системы,
цитокинового статуса периферической крови и перитонеальной жидкости
у пациенток с эндометриоидными кистами яичников 138

А.В. Стаканов, Т.С. Мусаева, В.В. Голубцов, А.Е. Мурунов

Влияние функционального состояния на частоту интраоперационных
критических инцидентов у пациентов с острой толстокишечной непроходимостью 146

ОБЗОРЫ

И.А. Аникин, А.Д. Князев, Н.Н. Хамгушкеева, Т.А. Бокучава

Врожденная холестеатома височной кости: вопросы этиологии,
тактики диагностики и лечения (обзор литературы) 158

К.Д. Антинян, Е.С. Бабенко, В.М. Дурлештер

Особенности диагностики осложненной желчнокаменной болезни у беременных 168

В.К. Зафираки, А.М. Намитоков, Е.Д. Космачева

Семейная гиперхолестеринемия: проблемы диагностики и возможности терапии 175

Е.В. Кабардина, И.П. Шурыгина

Современные представления о тромбозах вен сетчатки 187

С. Г. Канорский, Н. В. Смоленская

Лечение стабильной ишемической болезни сердца:
имеет ли коронарное стентирование превосходство над медикаментозной терапией? ... 196

А.Ю. Селимов, Л.Н. Елисеева, В.П. Куринная, С.П. Оранский

Нарушения обмена глюкозы у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды:
особенности клинических проявлений и коррекции 209

**А.А. Яковлев, В.Б. Мусатов, Л.В. Глыжина,
А.Я. Комарова, Ю.А. Амирханян, Дж. А. Келли**

Социально-сетевые технологии в медицине 219

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Борщева

Исход беременности и родов после закрытого осложненного
компрессионного перелома позвоночника 230

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Natal'ya V. Avdeeva

In Vivo Study of the Action Mechanism of the Rapitalam Pharmaceutical Substance 18

Sergei N. Alekseenko, Vitalii V. Gorban', Konstantin S. Chernoglazov, Elena V. Gorban'

Markers of Adaptation to Physical Loads in Young People Committed to Healthy Lifestyle 28

**Sergei N. Alekseenko, Aleksandr N. Kostylev, Viktoriya M. Bondina,
Valentina V. Pil'shchikova, Diana A. Gubareva, Sofiya A. Kostyleva**

Prevalence of Early Cervical Osteochondrosis in University Students
and Its Effect on the Adaptive Capabilities of the Organism 36

Asker A. Afaunov, Aleksandr V. Kuz'menko, Igor' V. Basankin, Mikhail Y. Ageev

Risk Assessment Scale of the Neurological Complications of Surgical Treatment
in Patients with the Post-Traumatic Deformations of the Thoracic and Lumbar Spine 45

Irina B. Baranovskaya, Ol'ga F. Samokhina, Galina A. Demidchenko, Irina P. Sysoeva

Estimation of Metastatic Neogenesis in Ascitic Exudate
by an Automated Analysis of Biological Liquids 58

Vladimir M. Bensman, Yurii P. Savchenko, Edgar A. Saakyan

The Role of Laparotomic Wound Infection in the Formation of Plane Visceral
and Parietal Adhesions and the Development of Abdominal Adhesive Disease
in the Treatment of Advanced Peritonitis 67

**Evgeniya A. Beskhmel'nitsyna, Mikhail V. Pokrovskii, Aleksandr A. Dolzhikov,
Tat'yana V. Avtina, Nina I. Zhernakova, Anna A. Peresyphkina**

Study of the Analgesic and Anti-Inflammatory Activity of a New Non-Opioid Analgesic
Based on a Selective Inhibitor of TRPA1 Ion Channels 77

Oksana Yu. Gerbali, Aleksandr V. Kosenko

Simultaneous Interventions in Patients with Complicated Forms
of Postoperative Ventral Hernia and Anterior Abdominal Wall Deformations 88

Aleksandr L. Gromov, Mikhail A. Gubin, Sergei V. Ivanov, Denis S. Tishkov

Effect of Traheostomy on the Inpatient Treatment of Patients with Contact Mediastinites 94

**Marina O. Dudina, Ekaterina V. Blinova, Inessa Ya. Moiseeva,
Elena A. Samyshina, Irina R. Suslova, Dmitrii S. Blinov**

On the Question of the Safety of a 4-Alkyl-Substituted Compound with Anti-Tumour Action 101

Ol'ga V. Kiyok

Effect of Internship on the Adaptive Possibilities of Turner Trainees 108

**Liliya V. Korokina, Mikhail V. Pokrovskii, Leonid V. Pazhinskii,
Indira S. Kochkarova, Mikhail V. Korokin**

Study of the Pharmacological Activity of Low-Molecular Arginase II
Selective Inhibitor Using a Model of Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension 114

Ekaterina A. Polunina

Serum Level of Advanced Oxidation Protein Products and the Activity
of Superoxide Dismutase as the Markers of Oxidative Stress
in Patients with Chronic Heart Failure 122

Vladimir A. Reshetnikov, Natan G. Korshever, Anastasiya I. Dorovskaya, Irina I. Yakushina Career Management in Medical Organizations	131
--	-----

Ekaterina I. Sokolova, Irina I. Kutsenko, Elena I. Kravtsova, Saida K. Batmen Indicators of Ovarial Reserve, Pro- and Antioxidant System, Cytokine Status of Peripheral Blood and Peritoneal Liquid in Patients with Endometrioid Ovarian Cysts	138
---	-----

Andrei V. Stakanov, Tat'yana S. Musaeva, Vladislav V. Golubtsov, Aleksei E. Muronov Effect of the Functional Condition on the Frequency of Intraoperative Critical Incidents in Patients with Acute Colonic Obstruction	146
--	-----

REVIEWS

Igor' A. Anikin, Anton D. Knyazev, Natal'ya N. Khamgushkeeva, Tat'yana A. Bokuchava Congenital Cholesteatoma of the Temporal Bone: Issues Associated with Its Etiology, Diagnostics and Treatment (A Literature Review)	158
--	-----

Karen D. Antinyan, Evgenii S. Babenko, Vladimir M. Durlshter Diagnostic Features of Complicated Cholelithiasis in Pregnant Women	168
--	-----

Vitalii K. Zafiraki, Alim M. Namitokov, Elena D. Kosmacheva Familial Hypercholesterolemia: Diagnostic Issues and Therapeutic Possibilities	175
--	-----

Ekaterina V. Kabardina, Irina P. Shurygina Contemporary View of Retinal Vein Thromboses	187
---	-----

Sergei G. Kanorskii, Natal'ya V. Smolenskaya Treatment of Stable Ischemic Heart Disease: Is Coronary Stenting Superior over Drug Therapy?	196
--	-----

Al'bert Yu. Selimov, Lyudmila N. Eliseeva, Valeriya P. Kurinnaya, Sergei P. Oranskii Glucose Exchange Disorders in Patients Taking Glucocorticosteroids: Features of Clinical Manifestations and Correction	209
--	-----

Aleksei A. Yakovlev, Vladimir B. Musatov, Larisa V. Glyzhina, Aleksandra Ya. Komarova, Yurii A. Amirkhanyan, Jeffrey A. Kelly Social Networking Technologies in Medicine	219
--	-----

CLINICAL CASE

Alla A. Borshcheva Pregnancy and Childbirth Outcome after a Closed Complicated Vertebral Compression Fracture	230
--	-----

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ РАПИТАЛАМ IN VIVO

Н. В. Авдеева

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

Аннотация

Цель. Изучение механизмов действия фармацевтической субстанции Рапиталам на моделях паркинсонического синдрома.

Материалы и методы. На самцах мышей и крыс изучались различные эффекты новой фармакологической субстанции — Н-хлорофенил-метил-дигидро-метокси-метилфенил-оксопиридазина карбоксамид (Рапиталам). В ходе эксперимента воспроизводились различные модели паркинсонического синдрома: моделирование паркинсонического синдрома путем введения нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина гидрохлорида (МФТП), моделирование галоперидол-индуцированной каталепсии, моделирование апоморфин-индуцированной стереотипии, моделирование оксотреморин-индуцированного тремора с проведением последующих тестов. Для определения эффективности Рапиталама на симптоматику, полученную при введении животным МФТП, осуществлялись следующие тесты: тест «открытое поле», тест «вращающийся стержень», оценивалась сила хватки и степень ригидности по длине шага. При моделировании галоперидол-индуцированной каталепсии проводили тест горизонтального стержня. После введения апоморфина оценивали выраженность стереотипии в баллах. Для изучения холинергического звена использовалась модель оксотреморин-индуцированного тремора у крыс. После введения оксотреморина оценивали степень выраженности тремора на фоне введения исследуемых соединений.

Результаты. При анализе данных тестов «открытое поле», «вращающийся стержень», а также длины шага и силы хватки при моделировании синдрома паркинсонизма путем введения МФТП, межгрупповых статистических различий не выявлено. Таким образом, исследуемое соединение Рапиталам в дозах 2, 6 и 20 мг/кг и препарат сравнения Леводопа в дозе 60 мг/кг при пероральном введении мышам в течение 10 дней не оказывали влияния на показатели двигательной активности и моторной координации мышей. Также Рапиталам в дозах 1, 3 и 10 мг/кг, как и препарат сравнения Леводопа в дозе 50 мг/кг, не оказал влияния на выраженность галоперидол-индуцированной каталепсии и апоморфин-индуцированной стереотипии у крыс. При введении исследуемым животным оксотреморина наблюдалось статистически значимое снижение степени выраженности тремора на фоне введения Рапиталама в дозах 3 и 10 мг/кг.

Заключение. Рапиталам не оказывает влияния на моторные нарушения, обусловленные дофаминергическими механизмами. Исследуемое соединение обладает выраженным холиноблокирующим эффектом в дозах 3 и 10 мг/кг.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, mGluR4-рецепторы, Рапиталам, холиноблокаторы

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Авдеева Н.В. Изучение механизма действия фармацевтической субстанции Рапиталам *in vivo*. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 18–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-18-27>

Поступила 08.10.2018

Принята после доработки 19.12.2018

Опубликована 25.02.2019

IN VIVO STUDY OF THE ACTION MECHANISM OF THE RAPITALAM PHARMACEUTICAL SUBSTANCE

Natal'ya V. Avdeeva

Belgorod State National Research University,
Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russia

Abstract

The aim is to study the action mechanisms of the Rapitalam pharmaceutical substance using Parkinsonian syndrome models.

Materials and methods. Various effects of a new pharmacological substance, N-chlorophenyl-methyl-dihydro-methoxy-methylphenyl-oxopyridazine carboxamide (Rapitalam), were studied in male laboratory mice and rats. During the experiment, the various models of the Parkinsonian syndrome were reproduced: the simulation of the Parkinsonian syndrome by administering 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride (MPTP) neurotoxin, the simulation of haloperidol-induced catalepsy, the simulation of apomorphine-induced stereotypy and the simulation of oxotremorine-induced tremor followed by tests. The following tests were carried out in order to determine the Rapitalam efficacy with regard to symptoms manifested after the MPTP administration in animals: the open field test, the rotarod performance test, as well as the evaluation of the grip strength and the degree of rigidity using the stride length. When simulating the haloperidol-induced catalepsy, a horizontal bar test was performed. After the administration of apomorphine, the severity of stereotypy was assessed in scores. A simulation of oxotremorine-induced tremor in rats was used to study the cholinergic link. After the administration of oxotremorine, the severity of tremor was assessed against the background of administration of the test compounds.

Results. During the analysis of the data obtained in the open field and rotarod tests as well as the stride length and the grip force when simulating the Parkinsonian syndrome by introducing MPTP, no intergroup statistical differences were found. Thus, the tested Rapitalam substance in doses of 2 mg/kg, 6 mg/kg and 20 mg/kg and the Levodopa reference drug at a dose of 60 mg/kg had no effect on the indices of motor activity and motor coordination in mice when administered orally for 10 days. Rapitalam in doses of 1 mg/kg, 3 mg/kg and 10 mg/kg as well as the Levodopa reference drug at a dose of 50 mg/kg, did not affect the severity of haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypy in rats. Under the administration of oxotremorine to laboratory animals, a statistically significant decrease in the severity of tremor was observed during the Rapitalam administration in doses of 3 mg/kg and 10 mg/kg.

Conclusion. Rapitalam is established to have no effect on motor impairment due to dopaminergic mechanisms. The tested substance is characterized by a pronounced cholinoblocking effect at doses of 3 mg/kg and 10 mg/kg.

Keywords: Parkinson's disease, mGluR4 receptors, Rapitalam, cholinoblockers

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Avdeeva N.V. *In Vivo Study of the Action Mechanism of the Rapitalam Pharmaceutical Substance.* *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2019; 26(1): 18–27. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-18-27>

Submitted 08.10.2018

Revised 19.12.2018

Published 25.02.2019

Введение

Болезнь Паркинсона является одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний в мире. Основной жалобой, появляющейся на начальных стадиях заболевания, является тремор покоя. При прогрессировании заболевания появляются брадикинезия, ригидность, нарушение походки и равновесия [1, 2]. Современные противопаркинсонические средства не способны обеспечить полное излечение от данного заболевания. Внимание ученых всего мира направлено на поиск новых терапевтических мишеней и препаратов, способных улучшить качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона на ранних и более поздних стадиях патологии.

Одной из таких мишеней являются метаболитные глутаматные рецепторы (mGluRS), выполняющие множество функций в центральной и периферической нервной системах. mGluRS наряду с другими подтипами глутаматных рецепторов участвуют в передаче возбуждающих сигналов, опосредуемой глутаматом [3, 4]. Известно, что наибольшее количество mGluR4 находится в стриопаллидарном комплексе косвенного пути базальных ганглиев [5, 6]. Наличие дисбаланса между тормозными и возбуждающими влияниями стриопаллидарных ганглиев на таламус лежит в основе патогенеза дрожательной формы болезни Паркинсона [7, 8]. В литературе описано множество исследований, направленных на изучение препаратов, оказывающих влияние на mGluRS [9, 10].

В НИИ Фармакологии живых систем НИУ БелГУ ведутся исследования по изучению фармакологической субстанции Рапиталам, являющейся агонистом mGluR4 рецепторов. Нами уже проведены доклинические исследования, направленные на определение основных параметров фармакокинетики, органного распределения, экскреции, различных видов токсичности фармакологической субстанции Рапиталам [11]. Однако в соответствии с требованиями трансляционной медицины спектр доклинических исследований должен быть расширен изучением механизмов действия исследуемого соединения [12].

Цель исследования: изучение механизмов действия фармацевтической субстанции Рапиталам в сравнении с Леводопой при воспроизведении различных моделей паркинсонического синдрома.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на самцах мышей линии C57Bl/6 9–12-недельного возраста

и крыс линии SD 12–14-недельного возраста. Все животные разделены на 6 групп по 10 особей.

Исследуемый препарат — Н-хлорофенил-метил-дигидро-метокси-метилфенил-оксипиридазина карбоксамид (*N*-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,6-dihydro-4-methoxy-1-(2-methylphenyl)-6-oxo-3-pyridazinecarboxamide) — Рапиталам (ООО «Наноапатит»). Препараты сравнения — Леводопа (Sigma). Препараты для воспроизведения моделей *in vivo*: Галоперидол (Haloperidol) (Sigma), Апоморфина гидрохлорид (Sigma), 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина гидрохлорид (МФТП) (Fluorochema), оксотреморин (Sigma), растворитель — Tween 80 (Sigma Aldrich). Рапиталам и препараты сравнения в дозах, указанных для каждой модели отдельно, вводили животным внутрижелудочно один раз в сутки в течение 10 дней. Животным группы контроля вводили растворитель в эквивалентной дозировке.

Для изучения дофаминергических механизмов действия Рапиталама использовались следующие методики: моделирование паркинсонического синдрома путем введения МФТП, моделирование галоперидол-индуцированной каталепсии, моделирование апоморфин-индуцированной стереотипии с проведением последующих тестов.

Моделирование синдрома паркинсонизма, вызванного введением МФТП, воспроизводилось на самцах мышей линии C57Bl/6. Всем группам, кроме Контроль, МФТП вводили внутрибрюшинно в дозе 15 мг/кг в объеме 5 мл/кг 3 раза с интервалом 2 ч за день до начала введения Рапиталама и Леводопы. Таким образом, суммарная доза МФТП составила 45 мг/кг. Введение нейротоксина МФТП приводит к развитию у животных ригидности и олигокинезии [13, 14]. Тесты для оценки влияния Рапиталама на степень проявления паркинсонических симптомов проводили через 1 ч после последнего введения исследуемых веществ.

«Открытое поле» представляет собой круглую арену радиусом 64 см с бортом белого цвета высотой 38 см (ООО «НПК Открытая Наука», Россия). Пол арены был окрашен в нейтральный темный цвет и разделен радиально на 12 равных секторов и по степени удаленности от центра на 2 зоны: центральную и периферическую (длина каждой 32 см). При помощи меток в системе видеотрекинга животного, подключенной к программе Any-Maze™ (Stoelting Co, USA), в течение 5 мин регистрировали следующие параметры: длину пройденного пути, количество вертикальных стоек с опорой и без опоры.

В качестве «вращающегося стержня» использовали установку Rotamex 5 (Columbus Instruments). Тестирование проводили после теста «Открытое поле». Мышь сажали на стержень и запускали вращение со скоростью 4 оборота/мин. Каждые 8 сек скорость вращения увеличивали на 1 об/мин до достижения максимальной скорости вращения 40 об/мин. Тестирование каждой мыши проводили в 3 пробы с интервалом в 5 мин. Окончанием пробы считали момент падения мыши со стержня. Регистрировали длительность удержания и скорость вращения, при которой мышь падала со стержня. Для статистической обработки использовали максимальные значения времени и скорости. За день до начала введения препаратов проводили обучение мышей поведению на вращающемся стержне при аналогичных условиях.

Оценку степени ригидности по длине шага проводили через 15 мин после тестирования животных на вращающемся стержне. Правые заднюю и переднюю лапы животного окрашивали пищевыми красителями разного цвета и выпускали пройти по узкому коридору, выстланному миллиметровой бумагой. При помощи линейки измеряли длину шага. Шаги в начале и в конце аллеи не учитывали.

Оценку силы хватки проводили в установке Grip Strength Meter (Bioseb, Франция). Регистрировали силу хватки (в граммах) передних лап на горизонтальном стержне и силу хватки 4-х лап на сетке (в граммах). Для статистической обработки использовали максимальные значения силы хватки.

Моделирование галоперидол-индуцированной каталепсии проводили через 15 мин после 10-го введения животным из всех групп за исключением группы контроля, внутривенно вводили галоперидол в дозе 1 мг/кг в объеме 1 мл/кг [15]. Через 30, 60, 90, 120, 150 и 180 мин после введения исследуемого соединения и препарата сравнения проводили тест горизонтального стержня. Передние лапы животного осторожно помещали на горизонтальный стержень, расположенный на высоте 5 см над поверхностью стола, т.е. на уровне грудной клетки. Регистрировали латентный период времени, пока животное не снимет обе передние лапы со стержня или влезет на него. Проводили 5 проб в течение 2 минут. В обработку включали максимальное время, зарегистрированное в одной из проб — как характеристику степени выраженности каталепсии.

Моделирование апоморфин-индуцированной стереотипии у крыс производилось путем под-

кожного введения апоморфина гидрохлорида в дозе 0,7 мг/кг в объеме 1 мл/кг через 40 мин после 10-го введения исследуемого соединения и препаратов сравнения [15]. От момента введения апоморфина через 10, 20, 30, 40, 50 и 60 мин в течение 1 мин оценивали выраженность стереотипии в баллах:

1 – единичные стереотипные движения (например, непостоянные принюхивания);

2 – нестойкая стереотипия (интенсивная, непродолжительная, как правило, преобладают принюхивания и стойки);

3 – стойкая (постоянная, интенсивная) отвлекаемая стереотипия (принюхивания чередуются с жеванием/грызением/лизанием либо только жевание/грызение/лизание);

3 – стойкая (постоянная, интенсивная) неотвлекаемая стереотипия.

Для изучения холинергического звена использовалась модель оксотреморин-индуцированного тремора у крыс [15]. Для этого животным из всех групп, за исключением группы контроля, через 30 мин после введения тестируемого соединения и препарата Леводопа внутривенно вводили раствор оксотреморина в дозе 1,5 мг/кг в объеме 5 мл/кг. Далее регистрировалась степень выраженности тремора и время его угасания.

По завершению исследования всех животных подвергали эвтаназии ингаляцией углекислого газа (CO₂).

Межгрупповое статистическое сравнение проводили при помощи критерия Краскела — Уоллиса с постанализом по критерию Дана. Для статистического сравнения повторяющихся измерений (изменения степени выраженности апоморфин-индуцированной стереотипии, галоперидол-индуцированной каталепсии, оксотреморин-вызванного тремора в течение периода наблюдения) был использован Repeated measures ANOVA, в случае выявления отличий между группами применяли критерий Бонферони. Различия были определены при 0,05 уровне значимости (GraphPad Prism 5.0).

Результаты и обсуждение

Моделирование синдрома паркинсонизма путем введения МФТП вызывало у животных появление ригидности и олигокинезии, что проявлялось существенным снижением пройденного пути, увеличением количества и продолжительности стоек с опорой и снижением количества груминга и стоек без опоры. При анализе данных, полученных в тесте «открытое

поле», межгрупповых статистических различий не выявлено. Таким образом, исследуемое соединение Рапиталам в дозах 2, 6 и 20 мг/кг и препарат сравнения Леводопа в дозе 60 мг/кг

при пероральном введении мышам в течение 10 дней не оказывали влияния на показатели двигательной активности мышей в «открытом поле». Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели двигательной активности мышей в «открытом поле»

Table 1. Motor activity indicators of mice in the open field test

Группы крыс	Длина пройденного пути	Стойки с опорой		Стойки без опоры		Груминг	
	м	кол-во	сек	кол-во	сек	кол-во	сек
Контроль	22,5±3,4	8,9±2	6,7±1,1	12±2,3	11,4±1,9	20,1±4,3	23,2±3,8
МФТП	14±1,4	9,5±2,1	16±3,4	9,1±2,1	9,3±1,8	10,3±1,9	25,8±5,0
Леводопа (60 мг/кг) + МФТП	12,6±1,6	21,0±4,0	6,5±1,5	8,3±1,7	8,5±2,5	8,9±1,3	33,1±5,7
Рапиталам (2 мг/кг) + МФТП	10,7±1,6	11,2±1,7	9,8±2,7	22,1±4,4	7,7±2,6	6,7±1,2	28,4±4,9
Рапиталам (6 мг/кг) + МФТП	14,2±2,4	8,1±1,4	21,2±4,9	8,4±3,5	7,1±1,6	10,5±2,4	44,8±9,8
Рапиталам (20 мг/кг) + МФТП	14,3±2,0	8,6±1,4	14±1,6	16,3±3,6	21,5±3,5	8,6±2,3	31,2±5,5

При анализе данных, полученных в тесте «вращающийся стержень», также наблюдается отсутствие межгрупповых различий. Следовательно, исследуемое соединение и препарат сравнения не оказывали влияния на показатели моторной координации мышей. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели моторной координации мышей на «вращающемся стержне»

Table 2. Motor coordination indicators of mice in the rotarod test

Группы мышей	Время удержания на стержне, сек	Максимальная скорость, об./мин
Контроль	55,2±8,3	10,0±1,0
МФТП	65,7±2,4	11,7±0,4
Леводопа (60 мг/кг) + МФТП	83,7±8,4	14,2±1,1
Рапиталам (2 мг/кг) + МФТП	73,3±7,3	13,0±0,9
Рапиталам (6 мг/кг) + МФТП	64,8±5	11,7±0,6
Рапиталам (20 мг/кг) + МФТП	66,3±7,3	12,0±0,9

Длина шага и сила хватки также достоверно не изменялись при введении Рапиталама в исследуемых дозах и Леводопы (табл. 3).

Таблица 3. Длина шага и сила хватки мышей, мм

Table 3. Stride length and grip strength of mice, mm

Группы	Длина шага, мм		Сила хватки	
	передние лапы	задние лапы	передние лапы, г	4 лапы — на сетке, г
Контроль	69,9±2	71,2±2,4	87,9±17,0	193,8±21,0
МФТП	64,6±1,1*	64,6±1,6*	86,1±8,7	234,0±18,4
Леводопа (60 мг/кг) + МФТП	66,2±1,2	68,1±1,7	87,9±13,9	187,5±18,1
Рапиталам (2 мг/кг) + МФТП	67,2±1,7	65,6±1,8	48,6±11,4	226,8±24,6

Продолжение таблицы 3

Рапиталам (6 мг/кг) + МФТП	67,0±1,4	65,1±1,8	62,2±3,9	194,2±17,0
Рапиталам (20 мг/кг) + МФТП	65,3±1,5	65,0±1,6	75,4±15,0	188,8±19,9

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Note: * — $p < 0.05$ as compared to the control group.

Введение галоперидола вызывало развитие каталепсии у 100% крыс, через 30 мин степень выраженности каталепсии составила 75,3±5,5 сек, а через 90 мин достигла максимального значения — 120±0 сек. При последующих тестированиях выраженность каталепсии снижалась и через 180 мин после

введения галоперидола достигла уровня значений, зарегистрированных через 30 мин после его введения. Как видно из табл. 4, Рапиталам в дозах 1, 3 и 10 мг/кг, как и препарат сравнения Леводопа в дозе 50 мг/кг, не оказал влияния на выраженность галоперидол-индуцированной каталепсии у крыс.

Таблица 4. Длительность удержания (сек) лап на горизонтальном стержне ($M \pm m$)

Table 4. The duration (sec) of the horizontal bar grip ($M \pm m$)

Группы	Время после введения, мин					
	30	60	90	120	150	180
Контроль	4,2±1,7	5,2±1,4	12,2±4,3	14,5±6,2	9,8±5,3	5,0±1,6
Галоперидол	75,3±5,5*	89,0±13,9*	120,0±0,0*	100,8±8,6*	90,5±11,0*	94,7±10,1*
Леводопа (60 мг/кг) + Галоперидол	89,2±11,5*	87,5±11,4*	106,7±8,4*	95,0±12,0*	106,2±13,8*	93,7±16,7*
Рапиталам (2 мг/кг) + Галоперидол	84,7±15,6*	87,6±9,8*	107,1±9,9*	100,3±7,6*	111,4±8,6*	120,0±0,0*
Рапиталам (6 мг/кг) + Галоперидол	93,3±9,5*	91,8±13,6*	101,8±9,1*	86,8±15,0*	105,0±10,2*	100,8±9,4*
Рапиталам (20 мг/кг) + Галоперидол	93,7±17,4*	93,2±13,3*	99,0±15,8*	111,7±8,3*	105,7±10,8*	106,7±6,1*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Note: * — $p < 0.05$ as compared to the control group.

При моделировании апоморфин-индуцированной стереотипии через 30 мин наблюдалось максимальное проявление симптоматики у крыс (4±0 балла). В последующие 30 мин происходило снижение выраженности стереотипии у крыс до уровня 2,0±0,4 балла. Введение Рапиталама во всех изучаемых дозах приводило к уменьшению % крыс со стереотипией через 60 мин после введения апомор-

фина. Особенно данное отличие наблюдалось в сравнении с группой апоморфин-индуцированной стереотипии при введении Рапиталама в дозе 3 мг/кг. В целом, можно заключить, что Рапиталам в дозах 1, 3 и 10 мг/кг, как и препарат сравнения Леводопа в дозе 50 мг/кг, практически не оказывал значимого влияния на выраженность апоморфин-индуцированной стереотипии у крыс (табл. 5).

Таблица 5. Выраженность (баллы, %) апоморфин-индуцированной стереотипии у крыс ($M \pm m$)

Table 5. Severity (scores, %) of apomorphine-induced stereotypy in rats ($M \pm m$)

Группы	Ед. изм	Время после введения апоморфина, мин					
		10	20	30	40	50	60
Контроль	бал.	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
	%	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
Апоморфин	бал.	2,8±0,2*	3,7±0,2*	4±0*	3,3±0,2*	3±0*	2±0,4*
	%	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*

Продолжение таблицы 5

Леводopa 50 мг/кг + Апоморфин	бал.	2,2±0,2*	3,5±0,2*	3,5±0,2*	3,5±0,2*	3,0±0,0*	2,5±0,2*
	%	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*
Рапиталам 1 мг/кг + Апоморфин	бал.	3,2±0,3**&	3,5±0,2*	3,2±0,2*	3,0±0,0*	2,8±0,2*	1,8±0,2*
	%	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*	88,9±11,1*
Рапиталам 3 мг/кг + Апоморфин	бал.	3,0±0,3	3,2±0,2*	3,3±0,2*	3,2±0,2*	2,7±0,2*	1,3±0,3*&
	%	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*	77,8±14,7**&
Рапиталам 10 мг/кг + Апоморфин	бал.	2,5±0,2*	3,2±0,2*	3,3±0,3*	3±0,3*	2,8±0,2*	1,8±0,5*
	%	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*	88,9±11,1*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля, # — $p < 0,05$ в сравнении с группой Апоморфина, & — $p < 0,05$ в сравнении с группой Леводopa 50 мг/кг + Апоморфин.

Note: * — $p < 0.05$ as compared to the control group, # — $p < 0.05$ as compared to the Apomorphine group,

& — $p < 0.05$ as compared to the Levodopa 50 mg/kg + Apomorphine group.

При введении исследуемым животным оксотреморина наблюдалось нарастание степени выраженности тремора к 20 мин, уже через 40 мин степень выраженности тремора снижалась, а после 80-й мин тремор не регистрировался (табл. 6). При введении Леводопы в дозе 50 мг/кг обращает на себя внимание достоверное снижение выраженности тремора уже к 20 мин эксперимента,

а к 60-й мин степень выраженности тремора снизилась в 10 раз.

Как представлено в табл. 6, статистически значимо Рапиталам уменьшал степень выраженности тремора в дозах 3 и 10 мг/кг. Введение Рапиталама в дозе 3 мг/кг привело к достоверному снижению выраженности тремора через 50 мин, а в дозе 10 мг/кг — через 30 мин после введения оксотреморина.

Таблица 6. Выраженность оксотреморин-индуцированного тремора у крыс в баллах и % ($M \pm m$)

Table 6. Severity of oxotremorine-induced tremor in rats (scores and %) ($M \pm m$)

Группы	Ед. изм.	Время после введения оксотреморина, мин								
		10	20	30	40	50	60	70	80	90
Контроль	бал.	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
	%	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
Оксотреморин	бал.	1,8±0,3*	2,0±0,3*	1,9±0,4*	1,5±0,3*	1,3±0,3*	0,6±0,3*	0,4±0,2*	0,1±0,1*	0±0
	%	100±0*	100±0*	88,9±11,1*	87,5±12,5*	87,5±12,5*	50±18,9*	37,5±18,3*	12,5±12,5*	0±0
Леводopa (50 мг/кг) + Оксотреморин	бал.	1,4±0,2*	1,2±0,3**	1,0±0,2**	1,1±0,1*	0,6±0,2**	0,1±0,1*	0,1±0,1*	0,1±0,1*	0±0
	%	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*	55,6±17,6*	11,1±11,1**	11,1±11,1*	11,1±11,1*	0±0
Рапиталам (1 мг/кг) + Оксотреморин	бал.	1,9±0,3*	1,9±0,2*	1,4±0,2*	1,3±0,2*	0,9±0,1*	0,6±0,2*	0,2±0,1*	0,2±0,1*	0±0
	%	100±0*	100±0*	100±0*	88,9±11,1*	88,9±11,1*&	55,6±17,6*&	22,2±14,7*	22,2±14,7*	0±0
Рапиталам (3 мг/кг) + Оксотреморин	бал.	1,8±0,2*	1,8±0,2*	1,4±0,3*	1,2±0,1*	0,6±0,2**	0,2±0,1*	0±0*	0±0*	0±0
	%	100±0*	100±0*	88,9±11,1*	100±0*	55,6±17,6*	22,2±14,7*	0±0#	0±0	0±0
Рапиталам (10 мг/кг) + Оксотреморин	бал.	1,3±0,3*	1,4±0,2*	1,0±0,2*	0,8±0,1*	0,2±0,1**	0,2±0,1*	0±0**	0±0*	0±0
	%	88,9±11,1*	100±0*	77,8±14,7*	77,8±14,7*	22,2±14,7**&	22,2±14,7*	0±0#	0±0	0±0

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля, # — $p < 0,05$ в сравнении с группой Оксотреморина, & — $p < 0,05$ в сравнении с группой Леводopa 50 мг/кг + оксотреморин.

Note: * — $p < 0.05$ as compared to the control group, # — $p < 0.05$ as compared to the Oxotremorine group, & — $p < 0.05$ as compared to the Levodopa 50 mg/kg + Oxotremorine group.

Ранее на культуре клеток с суперэкспрессией mGluR4 нами было показано, что Рапиталам

является позитивным аллостерическим модулятором рецептора mGluR4. Рапиталам концен-

традиционно-зависимо увеличивал клеточный ответ, индуцированный глутаматом.

Исследуя специфическую противопаркинсоническую активность Рапиталама на моделях апоморфин-индуцированной стереотипии, галоперидол-индуцированной каталепсии и паркинсонического синдрома, индуцированного введением МФТП, показано, что Рапиталам не оказывает влияния на моторные нарушения, обусловленные дофаминергическими механизмами.

При анализе результатов, полученных при моделировании оксотреморин-индуцированного тремора, выявлена четкая связь между введением Рапиталама в дозах 3 и 10 мг/кг и снижением выраженности тремора. В результате чего можно с большой долей вероятности полагать, что Рапиталам обладает выраженным холиноблокирующим эффектом.

Холиноблокирующий эффект Рапиталама можно объяснить тем, что активация mGluR4-рецепторов, содержащихся в большом количестве на нейронах бледного шара и черной субстанции [16, 17], приводит к усилению ГАМК-ергического торможения в пути, идущем от данных структур к ядрам таламуса [18]. Далее за счет усиления торможения происходит снижение возбуждения в таламокортикальных путях, что приводит к устранению дисбаланса между тормозными

и возбуждающими влияниями, смещенными в сторону возбуждения, что является патогенетической основой дрожательной формы болезни Паркинсона [19]. В связи со снижением возбуждающего влияния со стороны таламуса происходит уменьшение активности нейронов коры головного мозга, а следовательно, и нейронов стриатума, 1–2% нейронов которого представлены ацетилхолин-содержащими нейронами. Таким образом, снижение активирующего влияния со стороны корковых нейронов приводит к снижению активности и интернейронов стриатума, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня ацетилхолина и обуславливает холиноблокирующее действие Рапиталама [20, 21].

Заключение

Полученные результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

- 1) на модели оксотреморин-индуцированного тремора показана дозозависимая активность Рапиталама. Показана высокая эффективность Рапиталама при дрожательных формах болезни Паркинсона;
- 2) Рапиталам не оказывает влияния на моторные нарушения, обусловленные дофаминергическими механизмами;
- 3) Рапиталам обладает выраженным холиноблокирующим эффектом.

Список литературы

1. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 5(3): 235–245. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8
2. Schapira A.H. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009; 30(1): 41–47. DOI: 10.1016/j.tips.2008.10.005
3. Schoepp D.D., Jane D.E., Monn J.A. Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology.* 1999; 38(10): 1431–1476.
4. Avdeeva N.V., Nikitina V.A., Kochkarova I.S., Litvinova A.S. The possibility of administration of glutamate receptors antagonists in the treatment of Parkinson's disease. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* 2016; 2(3): 86–94. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-86-94
5. Wichmann T., DeLong M.R. Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 2003; 91: 9–18.
6. Boraud T., Bezard E., Bioulac B., Gross C.E. From single extracellular unit recording in experimental and human parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. *Prog. Neurobiol.* 2002; 66(4): 265–283. DOI: 10.1016/S0301-0082(01)00033-8
7. Авдеева Н.В., Сидорова С.А., Поветкин С.В. и др. Позитивная аллостерическая модуляция рецепторов mGluR4 как потенциальный подход к лечению болезни Паркинсона. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2018; 4: 125–130.
8. Corti C., Aldegheri L., Somogyi P., Ferraguti F. Distribution and synaptic localisation of the metabotropic glutamate receptor 4 (mGluR4) in the rodent CNS. *Neuroscience.* 2002; 110(3): 403–420. DOI: 10.1016/S0306-4522(01)00591-7
9. Yang Z.-Q. Agonists and antagonists for group III metabotropic glutamate receptors 6, 7, and 8. *Curr. Top. Med. Chem.* 2005; 5(9): 913–918. DOI: 10.2174/1568026054750272
10. Conn P.J., Pin J.-P. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1997; 37: 205–237. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.205
11. Avdeeva N.V., Kulikov A.L., Pokrovskii M.V., Avtina T.V. Pharmacokinetic studies of new antipar-

- kinsonian drug Rapitalam. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(4): 3–8. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-3-8
12. Bogus S., Galenko-Yaroshevsky P., Suzdalev K. et al. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-indole hydrochloride (SS-68): antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part II). *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(3): 73–86. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.30329
 13. Ogawa N., Hirose Y., Ohara S. et al. A simple quantitative bradykinesia test in MPTP treated mice. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1985; 50(3): 435–441.
 14. Przedborski S., Vila M. The 1 methyl 4 phenyl 1,2,3,6 tetrahydropyridine mouse model: a tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 991: 189–198.
 15. Воронина Т.А., Вальдман Е.А., Неробкова Л.Н. Методические указания по изучению антипаркинсонической активности фармакологических веществ. В кн.: Хабриев Р.У., редактор. *Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ*. М.: Медицина; 2005: 295–307.
 16. Johnson K.A., Conn P.J., Niswender C.M. Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *CNS & Neurological Disorders — Drug Targets*. 2009; 8(6): 475–491. DOI: 10.2174/187152709789824606
 17. Pisani A., Bernardi G., Ding J., Surmeier D.J. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends Neurosci.* 2007; 30(10): 545–553. DOI: 10.1016/j.tins.2007.07.008
 18. Marino M.J., Conn P.J. Glutamate-based therapeutic approaches: allosteric modulators of metabotropic glutamate receptors. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 6(1): 98–102. DOI: 10.1016/j.coph.2005.09.006
 19. Marino M.J., Hess J.F., Liverton N. Targeting the metabotropic glutamate receptor mGluR4 for the treatment of diseases of the central nervous system. *Curr. Top. Med. Chem.* 2005; 5(9): 885–895. DOI: 10.2174/1568026054750263
 20. DiChiara G., Morelli M., Consolo S. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions. *Trends Neurosci.* 1994; 17(6): 228–233. DOI: 10.1016/0166-2236(94)90005-1
 21. Lester D.B., Rogers T.D., Blaha C.D. Acetylcholine-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neurosci. Ther.* 2010; 16(3): 137–162. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00142.x

References

1. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 5(3): 235–245. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8
2. Schapira A.H. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009; 30(1): 41–47. DOI: 10.1016/j.tips.2008.10.005
3. Schoepp D.D., Jane D.E., Monn J.A. Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology*. 1999; 38(10): 1431–1476.
4. Avdeeva N.V., Nikitina V.A., Kochkarova I.S., Litvinova A.S. The possibility of administration of glutamate receptors antagonists in the treatment of Parkinson's disease. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(3): 86–94. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-86-94
5. Wichmann T., DeLong M.R. Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 2003; 91: 9–18.
6. Boraud T., Bezard E., Bioulac B., Gross C.E. From single extracellular unit recording in experimental and human parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. *Prog. Neurobiol.* 2002; 66(4): 265–283. DOI: 10.1016/S0304-0082(01)00033-8
7. Avdeeva N.V., Sidorova S.A., Povetkin S.V. et al. Pozitivnaya allostericheskaya modulyatsiya retseptorov mGluR4 kak potentsial'nyi podkhod k lecheniyu bolezni Parkinsona. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Povolzhskii Region. Meditsinskie Nauki*. 2018; 4: 125–130 (in Russ.).
8. Corti C., Aldegheri L., Somogyi P., Ferraguti F. Distribution and synaptic localisation of the metabotropic glutamate receptor 4 (mGluR4) in the rodent CNS. *Neuroscience*. 2002; 110(3): 403–420. DOI: 10.1016/S0306-4522(01)00591-7
9. Yang Z.-Q. Agonists and antagonists for group III metabotropic glutamate receptors 6, 7, and 8. *Curr. Top. Med. Chem.* 2005; 5(9): 913–918. DOI: 10.2174/1568026054750272
10. Conn P.J., Pin J.-P. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1997; 37: 205–237. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.205
11. Avdeeva N.V., Kulikov A.L., Pokrovskii M.V., Avtina T.V. Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug Rapitalam. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(4): 3–8. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-3-8
12. Bogus S., Galenko-Yaroshevsky P., Suzdalev K. et al. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-indole hydrochloride (SS-68): antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part II). *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(3): 73–86. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.30329

13. Ogawa N., Hirose Y., Ohara S. et al. A simple quantitative bradykinesia test in MPTP treated mice. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1985; 50(3): 435–441.
14. Przedborski S., Vila M. The 1 methyl 4 phenyl 1,2,3,6 tetrahydropyridine mouse model: a tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 991: 189–198.
15. Voronina T.A., Val'dman E.A., Nerobkova L.N. *Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu antiparkinsonicheskoi aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv*. In.: Khabriev R.U., editor. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu doklinicheskomu izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. Moscow: Meditsina; 2005: 295–307 (in Russ.).
16. Johnson K.A., Conn P.J., Niswender C.M. Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *CNS & Neurological Disorders — Drug Targets*. 2009; 8(6): 475–491. DOI: 10.2174/187152709789824606
17. Pisani A., Bernardi G., Ding J., Surmeier D.J. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends Neurosci.* 2007; 30(10): 545–553. DOI: 10.1016/j.tins.2007.07.008
18. Marino M.J., Conn P.J. Glutamate-based therapeutic approaches: allosteric modulators of metabotropic glutamate receptors. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 6(1): 98–102. DOI: 10.1016/j.coph.2005.09.006
19. Marino M.J., Hess J.F., Liverton N. Targeting the metabotropic glutamate receptor mGluR4 for the treatment of diseases of the central nervous system. *Curr. Top. Med. Chem.* 2005; 5(9): 885–895. DOI: 10.2174/1568026054750263
20. DiChiara G., Morelli M., Consolo S. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions. *Trends Neurosci.* 1994; 17(6): 228–233. DOI: 10.1016/0166-2236(94)90005-1
21. Lester D.B., Rogers T.D., Blaha C.D. Acetylcholine-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neurosci. Ther.* 2010; 16(3): 137–162. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00142.x

Контактная информация / Corresponding author

Авдеева Наталья Викторовна; тел.: +7 (4722) 30-13-73, +7 (910) 740-04-68; ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия.

e-mail: 7400468@mail.ru

Natalia V. Avdeeva; tel.: +7 (4722) 30-13-73, +7 (910) 740-04-68; Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russia.

e-mail: 7400468@mail.ru

МАРКЕРЫ АДАПТАЦИИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ, ПРИВЕРЖЕННЫХ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ

С. Н. Алексеенко, В. В. Горбань, К. С. Черноглазов*, Е. В. Горбань

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель. Изучение у молодых людей гендерных особенностей вариабельности ритма сердца (ВРС), зависящих от физической нагрузки (ФН), ассоциированных с привычной физической активностью (ФА).

Материал и методы. Были обследованы 98 практически здоровых студентов медицинского вуза с разными уровнями привычной ФА. ВРС изучали на коротких 10-минутных промежутках в покое и после интенсивной ФН с расходом энергии, равным 72–88 ккал.

Результаты. Были определены изменения ВРС, которые зависят не только от интенсивности ФН, тренированности молодых людей, но и ассоциированы с полом. В покое у девушек по сравнению с юношами были выявлены менее выраженный симпатический тонус (LF/HF $0,86 \pm 0,04$ против $1,05 \pm 0,04$ ед., $p < 0,05$) и преобладание активности центральных механизмов регуляции ритма сердца над автономными (ИН $75,3 \pm 5,7$ против $55,8 \pm 5,5$ ед., $p < 0,05$), а после интенсивной ФН — более выраженное угнетение парасимпатического тонуса (pNN(50%) $5,4 \pm 1,2$ против $10,2 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$), а также более выраженная функциональная напряженность адаптационных реакций (ИН $176,6 \pm 17,9$ против $101,4 \pm 14,4$ ед., $p < 0,05$).

Заключение. У молодых людей с постоянной привычно высокой ФА были обнаружены изменения параметров ВРС, которые отражали благоприятные влияния физических тренировок на адаптационные реакции сердечно-сосудистой системы. Применение методики исследования ВРС на коротких промежутках в динамике оправдано в практике здоровьесберегающих профилактических и реабилитационных мероприятий, так как позволяет контролировать процесс оптимальной адаптации человека к физическим нагрузкам.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, привычная физическая активность, адаптация к физическим нагрузкам, молодежная образовательная среда

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алексеенко С.Н., Горбань В.В., Черноглазов К.С., Горбань Е.В. Маркеры адаптации к физическим нагрузкам у молодых людей, приверженных здоровому образу жизни. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 28–35. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-28-35>

Поступила 02.12.2018

Принята после доработки 28.01.2019

Опубликована 25.02.2019

MARKERS OF ADAPTATION TO PHYSICAL LOADS IN YOUNG PEOPLE COMMITTED TO HEALTHY LIFESTYLE

Sergei N. Alekseenko, Vitalii V. Gorban', Konstantin S. Chernoglazov*,
Elena V. Gorban'

Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

The aim was to study the gender characteristics of the heart rate variability (HRV) in young people depending on physical loading (FL), associated with habitual physical activity (FA).

Materials and methods. 98 practically healthy students of a medical high school with different levels of habitual FA were examined. HRV was studied at short 10-minute intervals at rest and after intense FL with the energy consumption of 72–88 kcal.

Results. HRV changes are determined, which depend not only on the FL intensity and the training level of young people, but are also gender-associated. At rest, less pronounced sympathetic tone (LF/HF 0.86 ± 0.04 versus 1.05 ± 0.04 , $p < 0.05$) and the predominance of the central mechanisms of the heart rhythm over the autonomous ones (ID 75.3 ± 5.7 versus 55.8 ± 5.5 units, $p < 0.05$) were observed for female respondents as compared to the young men. After intense FL, a more pronounced inhibition of the parasympathetic tone (pNN (50%) 5.4 ± 1.2 vs. $10.2 \pm 1.9\%$, $p < 0.05$) and a more pronounced functional intensity of adaptive reactions (ID 176.6 ± 17.9 against 101.4 ± 14.4 units, $p < 0.05$) were noted for the female respondents as well.

Conclusion. Changes in HRV parameters, which reflect the beneficial effects of physical training on the adaptive responses of the cardiovascular system, have been found in young people with constant, habitually high FA. The application of the HRV research methodology for short periods in dynamics is justified in the practice of health-saving preventive and rehabilitation measures, since it allows the process of optimal adaptation of a person to physical loading to be controlled.

Keywords: heart rate variability, habitual physical activity, adaptation to physical loading, youth educational environment

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

For citation: Alekseenko S.N., Gorban' V.V., Chernoglazov K.S., Gorban' E.V. Markers of Adaptation to Physical Loads in Young People Committed to Healthy Lifestyle. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 28–35. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-28-35>

Submitted 02.12.2018

Revised 28.01.2019

Published 25.02.2019

Список сокращений:

ФА — физическая активность
BPC — вариабельность ритма сердца
MET — метаболический эквивалент
ОТ — окружность талии
ИМТ — индекс массы тела

ЭКГ — электрокардиограмма
ИН — индекс напряжения
ВНС — вегетативная нервная система
ВП — вегетативный показатель
ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Физическая активность (ФА) человека является важным компонентом здоровья в каждой возрастной группе. Оптимизация работы сердечно-сосудистой системы в постоянно изменяющихся условиях, в том числе под влиянием ФА, регулируется вегетативной нервной системой (ВНС).

На сегодняшний день вариабельность ритма сердца (ВРС) в научном обществе считается оптимальным методом изучения ВНС не только в диагностических, но и в профилактических целях [1, 2]. Иные работы демонстрируют отсутствие взаимосвязи ФА и ВРС у лиц как молодого, так и среднего возраста [3]. Однако остаются недостаточно изученными вопросы стрессоустойчивости и адаптации [4] к различным уровням ФА у лиц молодого возраста по данным ВРС.

Цель. Оценить методом вариабельности ритма сердца гендерные адаптационные функциональные возможности сердечно-сосудистой системы у студентов медицинского вуза, ассоциированные с их привычным уровнем ФА.

Материалы и методы

Обследованы 47 юношей и 51 девушка — студенты медицинского вуза, со средним возрастом $22,3 \pm 0,3$ года. От участников исследования получено письменное информированное согласие, а также одобрение протокола исследования Локальным независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 56 от 15.11.2017.

Градации ежедневных привычных уровней ФА [5], исходя из анамнеза и учета величин метаболического эквивалента (МЕТ) [6], были следующими: низкий — с энергозатратами 1,32–3,48 ккал/мин (от 1,1 до 2,9 МЕТ/мин), умеренный — с энергозатратами 3,6–7,08 ккал/мин (3 до 5,9 МЕТ/мин) и высокий — с энергозатратами 7,2 ккал/мин и более (более 6 МЕТ/мин).

У всех обследованных лиц измеряли массу тела, окружность талии (ОТ), рост. Риск развития нарушений метаболизма считали умеренным при ОТ выше 94, но ниже 102 см — для юношей и от 80 до 88 см — для девушек. Высоким риск метаболических нарушений считали при ОТ выше 102 см и 88 см — для юношей и девушек соответственно. ИМТ вычисляли по общепринятой формуле: масса тела (кг)/рост (m^2) [5].

Инструментальные методы включали ЭКГ, определение угарного газа в выдыхаемом воздухе по смеклайзеру, биоимпедансметрию. Регистрацию ЭКГ и показателей ВРС осуществляли датчиком BTL-08 ECG HOLTER H100 (Великобритания). Исследование проводили в покое, а также по истечении 5-минутного интервала после прекращения физической нагрузки (ФН) интенсивного характера (120 шагов/мин) на кардиотренажере в течение десяти минут с затратой энергии, равной 72–88 ккал. Анализировали следующие показатели ВРС [7, 8]:

1) standard deviation of NN intervals (SDNN, мс) — стандартное отклонение всех кардиоинтервалов;

2) standard deviation of sequential five-minute NN interval means (SDANN, мс) — стандартное отклонение средних величин интервалов NN на временном интервале, равном 5 мин;

3) root mean square of successive differences (RMSSD, мс) — квадратный корень среднего квадрата разности интервалов NN;

4) pNN (50, %) — доля интервалов, отличающихся более чем на 50 мс;

5) triangular index (TI) — триангулярный индекс;

6) low frequency / high frequency (LF/HF) — соотношение спектров низкой и высокой частоты, показатель адreno-вагального равновесия.

Для изучения сердечно-адаптивного потенциала проводили вычисления:

1) моды (M_o) — преобладающей частоты величин интервала NN;

2) амплитуды моды ($A M_o$);

3) вариационного размаха (BP, $BP = NN_{max} - NN_{min}$ (мс) с последующим расчетом

4) индекса напряжения ($IN = A M_o / (2 M_{ox} BP, \text{ед.})$ — интегрального параметра, отражающего роль центральных структур в регуляции ритма сердца [9] и вегетативного параметра ($BP = 0,1 \times pNN50 + 0,1 \times (100 - A M_o)$, ед.), характеризующего превалирующее кардионаправленное влияние вегетативной нервной системы [10].

Градации уровней интегральных показателей были следующими: $IN \leq 50$ ед. — «ваготония», в пределах 50–200 ед. — «нормотония» и $IN \geq 200$ ед. — «симпатотония»; $BP < 6,0$ ед. — «низкая», 6,0–10,9 ед. — «удовлетворительная» и $\geq 11,0$ ед. — «хорошая» парасимпатическая активность.

Статистическая обработка данных проведена в программе «Statistica 6.0». Данные сопоставляли при использовании критериев Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ показал гендерные отличия, характеризующиеся у девушек меньшими значениями роста, массы тела, ИМТ, систолического и диастолического артериального давления (табл. 1). Также у девушек наблюдались статистически

значимая большая частота дефицита массы тела (29,4 против 4,3%) (ИМТ<18,5 кг/м²) и меньшая распространенность табакокурения (11,8 против 29,8%).

Распространенность избыточной массы тела и ожирения составила 32,6%, рисков метаболических нарушений — 12 и 13%, умеренного и высокого соответственно. Средние значения ИМТ с привычно низкой, умеренной и высокой ФА существенно не отличались.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных лиц
Table 1. General characteristics of the examined individuals

Параметр	Юноши (n=47)	Девушки (n=51)	P
Масса тела, кг	79,0±2,7	62,5±3,1*	<0,001
Рост, см	179,6±0,8	167,0±0,7*	<0,001
Возраст, годы	22,4±0,4	22,3±0,3	0,84
Индекс массы тела, кг/м ²	24,8±0,7	22,3±0,8*	0,02
менее 18,5 кг/м ² , %	4,3±3,1	29,4±7,7*	<0,01
от 18,5 до 24,9 кг/м ² , %	57,4±11,2	43,1±9,3	0,32
от 25,0 до 29,9 кг/м ² , %	29,8±8,1	13,7±5,3	0,09
≥30 кг/м ² , %	8,5±4,3	13,7±5,3	0,45
ОТ (у юношей менее 94 см; у девушек менее 80 см), %	76,6±13,0	74,5±12,3	0,91
ОТ (у юношей от 94 до 102 см; у девушек от 80 до 88 см), %	12,8±5,3	13,7±5,3	0,91
ОТ (у юношей более 102 см; у девушек более 88 см), %	10,6±4,8	11,8±4,9	0,86
Табакокурение, %	29,8±8,1	11,8±4,9	0,05
Артериальное давление (систолическое), мм рт. ст.	123,8±1,4	110,0±3,7*	<0,01
Артериальное давление (диастолическое), мм рт. ст.	76,0±1,1	72,7±1,2*	0,04

Примечание: * — статистическая значимость $p < 0,05$.

Note: * — statistical significance $p < 0.05$.

Вне зависимости от уровня привычной ФА у студентов-медиков наблюдалось достоверное увеличение ЧСС после интенсивной ФН (табл. 2). Гендерные различия ВРС до выполнения ФН характеризовались у юношей по срав-

нению с девушками преобладанием значения LF/HF, но меньшей величиной ИН, что отражало, соответственно, большую активность симпатической ВНС и автономных регулирующих воздействий на сердечный ритм.

Таблица 2. Гендерные особенности ВРС у молодых людей под влиянием одномоментной интенсивной физической нагрузки

Table 2. HRV gender characteristics of young people under the influence of simultaneous intense physical activity

Показатель	Группы и число обследованных					Р по сравнению с показателями у юношей		
	юноши (n=47)			девушки (n=51)				
	в покое	после нагрузки	Р	в покое	после нагрузки	Р	в покое	после нагрузки
ЧСС, ударов/мин	68,6±1,9	79,1±1,9*	<0,01	71,1±1,3	86,9±1,8**	<0,01	0,27	<0,01
SDNN, мс	68,1±5,6	51,0±4,5*	<0,01	57,0±2,7	33,7±1,6**	<0,01	0,07	<0,01

SDANN, мс	24,0±2,4	22,7±2,1	0,67	22,1±2,4	19,1±2,4	0,33	0,93	0,26
RMSSD, мс	50,9±5,9	30,3±3,7*	<0,01	48,9±3,7	19,2±1,8**	<0,01	0,77	<0,01
pNN(50, %	24,0±2,6	10,2±1,9*	<0,01	24,5±2,2	5,4±1,2**	<0,01	0,88	0,03
TI	15,3±1,0	12,6±0,7*	<0,01	13,1±0,7	8,9±0,4**	<0,01	0,07	<0,01
LF/HF	1,05±0,04	1,34±0,06*	<0,01	0,86±0,04#	1,39±0,07*	<0,01	<0,01	0,59
ИН, ед.	55,8±5,5	101,4±14,4*	<0,01	75,3±5,7#	176,6±17,9**	<0,01	0,02	<0,01
ВП, ед.	8,7±0,5	6,7±0,4*	<0,01	8,6±0,3	5,2±0,3**	<0,01	0,86	<0,01

Примечание: * — статистическая значимость $p < 0,05$ по сравнению с показателями в покое, # — $p < 0,05$ по сравнению с показателями у юношей; ед. — условные единицы.

Note: * — $p < 0.05$ as compared to the rest parameters, # — $p < 0.05$ as compared to the young men; ед. — arbitrary units.

Результаты нашей работы подтверждаются другими авторами, в чьих трудах определено преобладание кардиопротективного вагусного вегетативного компонента у женщин [11] и симпатического — у мужчин [3].

Анализ ВРС после интенсивной ФН выявил как у юношей, так и у девушек статистически значимые однотипные колебания: редукцию ВРС (снижение величин SDNN, TI) и парасимпатического тонуса ВНС (уменьшение значений RMSSD, pNN (50), ВП), преобладание симпатического тонуса ВНС (увеличение значения LF/HF), а также возрастание роли центральных механизмов регуляции ВРС (увеличение ИН). При этом у девушек по сравнению с юношами прирост или регрессия параметров ВРС после интенсивной ФН характеризовались не только существенным ($p < 0,05$), но и более значительным увеличением ЧСС (15,7±1,1 против 10,5±1,1 ударов/мин), LF/HF (0,53±0,07 против 0,29±0,04) и ИН (97,3±15,7 против 45,6±11,3 ед.), более существенным умень-

шением SDNN (–23,3±2,2 против — 17,1±3,6 мс), RMSSD (–29,8±2,9 против — 20,7±2,6 мс) и ВП (–3,5±0,4 против — 2,2±0,5 ед.). Эти изменения отражают менее выраженную адаптацию к интенсивной ФН, характеризующуюся большей регрессией общей ВРС и ригидностью ритма сердца, преобладанием симпатического тонуса ВНС и активности центральных структур над автономными в регуляции ритма сердца, а также угнетением парасимпатического тонуса. Полученные данные подтверждают, во-первых, стрессовое воздействие интенсивной ФН на ВНС и, во-вторых, констатируют снижение парасимпатического тонуса из-за неполного функционального восстановления после ФН [10] и пролонгацию симпатической активности [12].

У молодых людей с привычно умеренной ФА (2-я группа) после интенсивной ФН (табл. 3) статистически значимое отклонение по сравнению с 3-й группой продемонстрировал только один параметр ВРС — pNN(50)(%).

Таблица 3. Динамика показателей ВРС под влиянием одномоментной интенсивной физической нагрузки у молодых людей с разной степенью привычной физической активности

Table 3. Dynamics of HRV indicators under the influence of instant intense physical activity in young people with different degrees of habitual physical activity

Показатель	Группы и число обследованных					
	1-я группа с низкой ФА (n=42)		2-я группа с умеренной ФА (n=35)		3-я группа с высокой ФА (n=21)	
	в покое	после нагрузки	в покое	после нагрузки	в покое	после нагрузки
ЧСС, ударов/ мин	71,1±1,3	86,4±2,3**	69,6±2,1	83,3±2,0*	68,5±3,1	77,4±2,9*
SDNN, мс	60,5±3,0	37,3±2,7**	62,1±4,4	41,6±3,7*	68,1±10,4	52,9±8,6*
SDANN, мс	23,1±2,4	17,9±1,8*	24,5±3,1	24,2±3,1	22,3±3,4	21,5±3,6
RMSSD, мс	47,0±3,3	21,3±2,6*	50,8±4,9	23,7±3,8*	54,9±11,8	31,9±6,9*
pNN(50), %	23,2±2,3	6,2±1,6**	25,0±2,7	6,2±1,4**	25,5±4,9	13,5±3,7*
TI	14,6±0,7	9,8±0,6**	13,6±0,6	10,6±0,7*	14,7±2,2	12,8±1,3*

Продолжение таблицы 3

LF/HF, ед	0,94±0,04	1,47±0,08**	0,95±0,06	1,36±0,09*	1,01±0,06	1,18±0,1*
ИН, усл. ед.	69,5±6,6	160,3±20,9**	66,7±6,5	143,9±17,7*	56,9±7,7	92,7±16,2*
ВП, усл. ед.	8,7±0,4	5,5±0,4*	8,7±0,4	5,7±0,4*	8,9±0,9	6,9±0,7*

Примечание: * — статистическая значимость одноименных показателей в покое и после выполнения интенсивной физической нагрузки в пределах одноименных групп ($p < 0,01$), * — $p < 0,05$ от значений 3-й группы.
Note: * — $p < 0,01$ of same-named indicators at rest and after the intense physical load within same-named groups, * — $p < 0,05$ from the 3rd group values.

Далее оказалось, что у молодых людей, приверженных высокой ФА, интенсивная ФН сопровождалась статистически значимым повышением величин рNN(50), SDNN и TI и понижением значений ИН и LF/HF по сравнению с лицами, приверженными низкой ФА. Разнонаправленные изменения параметров SDNN, рNN(50) и TI, с одной стороны, и показателей ИН и LF/HF, с другой, отражали более высокие уровни общей ВРС, парасимпатической активности ВНС, а также автономной регуляции у молодых людей, приверженных высокой ФА. Для молодых людей, приверженных высокой ФА, по отношению к лицам, приверженным низкой ФА, были характерны статистически значимые изменения показателей ВРС, такие как менее выраженное повышение ЧСС ($9,0 \pm 1,4$ и $15,3 \pm 1,3$ уд/мин, $p < 0,05$); менее значимая редукция TI ($-1,9 \pm 1,2$ и $-4,7 \pm 0,7$, $p = 0,03$), которая отражала менее выраженное уменьшение ВРС; меньший прирост LF/HF ($0,18 \pm 0,07$ против $0,53 \pm 0,09$; $p = 0,01$), что характеризует меньшую активность симпатической ВНС; меньший прирост ИН ($35,8 \pm 11,5$ против $90,8 \pm 18,3$ ед.; $p < 0,05$), отражающий устойчивость автономности сердечного ритма; менее выраженная редукция ВП ($-2,0 \pm 0,6$ против $3,2 \pm 0,5$ ед.; $p > 0,05$), то есть устойчивости парасимпатического тонуса. Такие изменения отражают благоприятные кардио-адаптационные реакции и подтверждают несомненную пользу привычно высокой аэробной ФА [1, 13].

Заключение

Среди студентов медицинского вуза определена высокая частота риска развития метаболических нарушений, избыточной массы тела и ожирения, а также низкой ФА. Причина выбора в качестве объекта исследования студентов-медиков объясняется необходимостью определить распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний, склонность

студентов к здоровьесбережению и степень их физической адаптации с учетом того, что будущие врачи должны проецировать на своих пациентов не только информацию о здоровом образе жизни, но и личный пример его осуществления. Вероятно, полученные результаты могут быть экстраполированы на аналогичные когорты молодых людей с иной профессиональной направленностью.

Гендерные различия ВРС до выполнения ФН заключались в том, что у девушек по сравнению с юношами преобладали парасимпатический тонус ВНС и активность центральных механизмов регуляции ВРС, а после интенсивной ФН — на фоне угнетения парасимпатического тонуса преобладал симпатический тонус ВНС с большей степенью функциональной напряженности адаптационных реакций.

Степень изменений ВРС, индуцируемых ФН, зависела не только от ее интенсивности, но и от степени тренированности (ежедневно-го привычного уровня ФА) и приверженности к здоровому образу жизни. Для молодых людей с привычно высоким уровнем ФА характерны высокие значения общей ВРС, устойчивое преобладание парасимпатического тонуса ВНС над симпатическим, а также менее выраженная функциональная напряженность адаптационных реакций.

Применение методики исследования ВРС на коротких промежутках в динамике, демонстрирующей высокую воспроизводимость результатов [11], позволяет контролировать процесс оптимальной адаптации организма молодого человека к физическим нагрузкам и тем самым повышает реализацию внедряемой диагностической технологии в практику здоровьесберегающих профилактических и реабилитационных мероприятий.

Список литературы

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2001; 24: 65–87.
2. Бань А.С., Загородный Г.М. Вегетативный показатель для оценки variability ритма сердца спортсменов. *Медицинский журнал*. 2010; 4(34): 127–130.
3. *Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации*. Под ред. Бойцова С.А., Чучалина А.Г. М.: МЗ РФ; 2013: 128.
4. Billman G.E., Huikuri H.V., Sacha J., Trimmel K. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front. Physiol.* 2015; 6: 55. DOI: 10.3389/fphys.2015.00055
5. Bouaziz W., Vogel T., Schmitt E. et al. Health benefits of aerobic training programs in adults aged 70 and over: a systematic review. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2017; 69: 110–127. DOI: 10.1016/j.archger.2016.10.012
6. Guerra Z.F., Peçanha T., Moreira D.N. et al. Effects of load and type of physical training on resting and postexercise cardiac autonomic control. *Clin. Physiol. Func. Imag.* 2014; 34(2): 114–120. DOI: 10.1111/cpf.12072
7. Jiménez M.S., Molina M.J. Effect of Heart Rate Variability Biofeedback on Sport Performance, a Systematic Review. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2017; 42(3): 235–245. DOI: 10.1007/s10484-017-9364-2
8. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043–1065.
9. Giles D.A., Draper N. Heart rate variability during exercise: A comparison of artefact correction methods. *J. Strength Cond. Res.* 2018; 32(3): 726–735. DOI: 10.1519/JSC.0000000000001800
10. Plews D.J., Laursen P.B., Buchheit M. Day-to-day heart-rate variability recordings in world-champion rowers: appreciating unique athlete characteristics. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2017; 12(5): 697–703. DOI: 10.1123/ijsp.2016-0343
11. Schroeder R., Voss A. Age and gender dependency of complexity measures of short-term heart rate time series in complexity and nonlinearity in cardiovascular signals. In: Barbieri R., Scilingo E.P., Valenza G., eds. *Complexity and nonlinearity in cardiovascular signals*. 2017: 469–502. DOI: 10.1007/978-3-319-58709-7_18
12. Filliau C., Younes M., Blanchard A.-L. et al. Effect of “touch rugby” training on the cardiovascular autonomic control in sedentary subjects. *Int. J. Sports Med.* 2015; 36(07): 567–572. DOI: 10.1055/s-0034-1398648
13. Покровский В.М., Мингалев А.Н., Пухняк Д.В., Абушкевич В.Г. Сравнительная характеристика методов оценки стрессоустойчивости человека. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 5(128): 125–127.

References

1. Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V., Gavrilushkin A.P. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem (metodicheskie rekomendatsii). *Vestnik Aritmologii*. 2001; 24: 65–87 (In Russ.).
2. Ban' A.S., Zagorodnyi G.M. Vegetativnyi pokazatel' dlya otsenki variabel'nosti ritma serdtsa sportsmenov. *Meditsinskii Zhurnal*. 2010; 4(34): 127–130 (In Russ.).
3. *Profilaktika khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy. Rekomendatsii*. Boitsov S.A., Chuchalin A.G., eds. Moscow: MZ RF; 2013: 128 (In Russ.).
4. Billman G.E., Huikuri H.V., Sacha J., Trimmel K. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front. Physiol.* 2015; 6: 55. DOI: 10.3389/fphys.2015.00055
5. Bouaziz W., Vogel T., Schmitt E. et al. Health benefits of aerobic training programs in adults aged 70 and over: a systematic review. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2017; 69: 110–127. DOI: 10.1016/j.archger.2016.10.012
6. Guerra Z.F., Peçanha T., Moreira D.N. et al. Effects of load and type of physical training on resting and postexercise cardiac autonomic control. *Clin. Physiol. Func. Imag.* 2014; 34(2): 114–120. DOI: 10.1111/cpf.12072
7. Jiménez M.S., Molina M.J. Effect of Heart Rate Variability Biofeedback on Sport Performance, a Systematic Review. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2017; 42(3): 235–245. DOI: 10.1007/s10484-017-9364-2
8. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043–1065.
9. Giles D.A., Draper N. Heart rate variability during exercise: A comparison of artefact correction methods. *J. Strength Cond. Res.* 2018; 32(3): 726–735. DOI: 10.1519/JSC.0000000000001800
10. Plews D.J., Laursen P.B., Buchheit M. Day-to-day heart-rate variability recordings in world-champion rowers: appreciating unique athlete characteristics. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2017; 12(5): 697–703. DOI: 10.1123/ijsp.2016-0343
11. Schroeder R., Voss A. Age and gender dependency of complexity measures of short-term heart rate time

- series in complexity and nonlinearity in cardiovascular signals*. In: Barbieri R., Scilingo E.P., Valenza G., eds. *Complexity and nonlinearity in cardiovascular signals*. 2017: 469–502. DOI: 10.1007/978-3-319-58709-7_18
12. Filliau C., Younes M., Blanchard A.-L. et al. Effect of “touch rugby” training on the cardiovascular autonomic control in sedentary subjects. *Int. J. Sports Med.* 2015; 36(07): 567–572. DOI: 10.1055/s-0034-1398648
13. Pokrovskii V.M., Mingalev A.N., Pukhnyak D.V., Abushkevich V.G. The comparative characteristics of the stress evaluation methods in humans. *Kubanskii Nauchnyj Medicinskii Vestnik*. 2011; 5(128): 125–127 (In Russ., English abstract).

Контактная информация / Corresponding author

Черноглазов Константин Сергеевич; тел.: +7 (861) 268-53-90; ул. Советская, д. 62, г. Краснодар, 350063, Россия.

e-mail: 4ernoglazov@gmail.com

Konstantin S. Chernoglazov; tel.: +7 (861) 268-53-90; Sovetskaya str., 62, Krasnodar, 350063, Russia.

e-mail: 4ernoglazov@gmail.com

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАННЕГО ШЕЙНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА У СТУДЕНТОВ В ВУЗЕ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНИЗМА

С. Н. Алексеенко, А. Н. Костылев*, В. М. Бондина, В. В. Пильщикова,
Д. А. Губарева, С. А. Костылева

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

Аннотация

Цель. На основе анализа функциональных изменений центральной гемодинамики у студентов с ранним шейным остеохондрозом исследованы адаптационные возможности организма в условиях обучения в вузе.

Материалы и методы. Студенты были распределены по группам в зависимости от степени выраженности рентгенологических изменений в шейном отделе позвоночника. В I группу (n=28) отнесены студенты с нарушением статики позвоночника. Вторая группа (n=36) представлена студентами с дегенеративно-дистрофическими процессами. В III группу (n=17) объединены студенты с рентгенологически значимыми изменениями. В процессе исследований набрана группа сравнения из практически здоровых студентов (IV группа, n=30). Адаптационный потенциал (АП) рассчитывали по методике Р. М. Баевского по баллам: менее 2,1 — удовлетворительная адаптация; 2,11–3,2 — напряжение механизмов адаптации.

Результаты. Полученные результаты показали, что в I группе у студентов мужского пола выявлены слабовыраженные клинические симптомы шейного остеохондроза (в течение короткого времени самостоятельно проходили) в отличие от девушек, у которых в 23,5% случаев умеренно выраженные жалобы сохранялись в течение длительного времени. Во II и III группах у девушек клинико-неврологическая симптоматика шейного остеохондроза выявлена в 60,9 и 100%. У молодых людей рентгенологически значимые изменения в шейном отделе позвоночника (III группа) сопровождалась умеренно выраженными жалобами в 75% случаев (у 25% студентов жалобы были незначительными). Таким образом, различия кардиогемодинамики соответствовали полученным данным АП, где наибольшее напряжение механизмов адаптации выявили у студентов в I и II группах.

Заключение. Настоящее исследование позволило выявить одну из причин, влияющую на адаптационные возможности организма и, как результат, на успешность обучения, а также качество жизни студенческой молодежи. Для профилактики развития психосоматических расстройств (на фоне нарушения кровообращения в вертебробазилярном бассейне) при наличии клиники раннего шейного остеохондроза рекомендуется назначать рентгенологическое исследование.

Ключевые слова: студенты, шейный остеохондроз, гемодинамика, адаптация

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алексеенко С.Н., Костылев А.Н., Бондина В.М., Пильщикова В.В., Губарева Д.А., Костылева С.А. Распространенность раннего шейного остеохондроза у студентов в вузе и его влияние на адаптационные возможности организма. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 36–44. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-36-44>

Поступила 27.11.2018

Принята после доработки 17.01.2019

Опубликована 25.02.2019

PREVALENCE OF EARLY CERVICAL OSTEOCHONDROSIS IN UNIVERSITY STUDENTS AND ITS EFFECT ON THE ADAPTIVE CAPABILITIES OF THE ORGANISM

Sergei N. Alekseenko, Aleksandr N. Kostylev*, Viktoriya M. Bondina,
Valentina V. Pil'shchikova, Diana A. Gubareva, Sofiya A. Kostyleva

Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

The aim is to investigate the adaptive capabilities of the organism during university study on the basis of the analysis of functional changes in central hemodynamics in university students suffering from early cervical osteochondrosis,

Materials and methods. The students selected for the research were divided into groups depending on the severity of radiographic changes in the cervical spine. Group I (n=28) included students with a distortion of spinal statics. The second group (n=36) was represented by students with degenerative-dystrophic processes. Group III (n=17) combined students with radiologically significant changes. For research purposes, a comparison group of practically healthy students was recruited (group IV, n=30). The adaptive potential (AP) was calculated using the R.M. Baevsky method in scores: less than 2.1 — satisfactory adaptation; 2.11–3.2 — stressed adaptation mechanisms.

Results. Male students in the first group are found to manifest mild clinical symptoms of cervical osteochondrosis (ceased within a short period of time), compared to female respondents, who in 23.5% of the cases reported moderately expressed complaints for a prolonged period time. Female students in the groups II and III, manifested the clinico-neurological symptoms of cervical osteochondrosis in 60.9% and 100%, respectively. In the group III students, radiologically significant changes in the cervical spine were accompanied by moderately severe complaints in 75% of cases, with 25% of the students reporting minor complaints. Thus, the differences in cardiohemodynamics are found to correspond to the obtained data on AP, where the greatest stress of adaptation mechanisms was found in students comprising groups I and II.

Conclusion. The present study has allowed us to identify one of the reasons affecting the adaptive capabilities of the organism and, as a result, successful learning and the quality of life of young students. For the prevention of psychosomatic disorders (against the background of circulatory disorders in the vertebrobasilar basin) in the presence of early cervical osteochondrosis, X-ray examination should be performed.

Keywords: students, cervical osteochondrosis, hemodynamics, adaptation

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

For citation: Alekseenko S.N., Kostylev A.N., Bondina V.M., Pil'shchikova V.V., Gubareva D.A., Kostyleva S.A. Prevalence of Early Cervical Osteochondrosis in University Students and Its Effect on the Adaptive Capabilities of the Organism. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26 (1): 36–44 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-36-44>

Submitted 27.11.2018

Revised 17.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

В настоящее время многие исследователи уделяют большое внимание изучению стрессоустойчивости студентов в период обучения в вузе. На наш взгляд, являются интересными полученные положительные результаты изменений стрессоустойчивости у студентов путем транскраниальной электростимуляции опиоидэргической системы [1].

Вероятной причиной развития раннего остеохондроза у молодых людей многие исследователи называют общую урбанизацию населения — менее подвижный образ жизни, длительное пребывание в неудобной позе (на занятиях, за компьютером), ожирение и т.д.

К остеохондрозу шейного отдела позвоночника приводят также шейная родовая травма, аномалии развития соединительной ткани, нарушение витаминно-минерального обмена (несбалансированное питание), частые инфекционные заболевания, детские травмы (ушибы опорно-двигательного аппарата при играх, на занятиях физкультурой, падение на копчик и т.д.), сколиоз позвоночника [2–4, 15]. Ранний шейный остеохондроз часто протекает с незначительной симптоматикой. Не всегда дегенеративные процессы успевают достаточно развиться для возникновения яркой клинической картины заболевания.

Таким образом, диагностика раннего шейного остеохондроза затрудняется вследствие слабой выраженности и многофакторности клинических симптомов и является актуальной для исследования.

Цель исследования: на основе анализа функциональных изменений центральной гемодинамики у студентов с ранним шейным остеохондрозом исследовать адаптационные возможности организма в условиях академической нагрузки в вузе.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 300 студентов-медиков начальных курсов в возрасте 18–23 лет. По результатам анкетирования были отобраны лица с клиническими симптомами шейного остеохондроза, подтвержденного рентгенологическим исследованием шейного отдела позвоночника, в количестве 81 человека (36 юношей и 45 девушек), что составило 27% от общего числа обследованных.

На основании данных отечественной и зарубежной литературы [2, 3, 5–9] были выделены клинические симптомы раннего шейного остеохондроза у лиц молодого возраста.

Учитывая многофакторность жалоб при остеохондрозе шейного отдела позвоночника, в нашем исследовании мы разделили их на две группы:

- слабовыраженные клинические симптомы — кратковременные, проходящие самостоятельно;
- умеренно выраженные клинические симптомы — длительно протекающие, с выраженным дискомфортом, требующие иногда приема обезболивающих лекарственных средств (табл. 1).

Таблица 1. Субъективные жалобы при раннем шейном остеохондрозе
Table 1. Subjective complaints in early cervical osteochondrosis

Слабовыраженные клинические симптомы (кратковременные, проходят самостоятельно)	Умеренно выраженные клинические симптомы (длительно не проходят)
1. Дискомфорт в области шейно-воротниковой зоны (со слов студентов — «затекание шеи») после максимального сгибания или разгибания головы до «щелчка» дискомфорт проходит	1. Дискомфорт в области шейно-воротниковой зоны длительный, вынужденное положение головы уменьшает дискомфорт (при максимальном сгибании или разгибании головы «щелчка» нет), что вынуждает часто массировать шейно-воротниковую зону
2. Устают глаза при учебных нагрузках — кратковременное снижение резкости зрения часто связано с головной болью	2. Быстро устают глаза даже при небольшой нагрузке, появление «мушек» перед глазами и темных пятен, снижение зрения
3. При письменной работе быстро затекает рука, появляется необходимость опустить и встряхнуть руку	3. При длительной письменной работе замедляется скорость письма
4. Головная боль кратковременная, малой интенсивности, самостоятельно проходит	4. Головная боль малой и средней интенсивности, длительная, проходит после приема обезболивающих лекарственных средств

Продолжение таблицы 3

5. Головокружение кратковременное при резком подъеме со стула (более выражено при подъеме с колен)	5. При резком подъеме со стула (с колен) головокружение сопровождается неустойчивым положением тела («ведет» в сторону)
6. Кратковременная пульсация в височной области во время учебной нагрузки	6. Дискомфорт в области затылка, иногда сохраняется длительная боль малой интенсивности
7. Периодически при учебных нагрузках появляется кратковременный звон в ушах	7. При психоэмоциональных нагрузках звон в ушах, гул в ушах сохраняется длительное время
8. Снижение концентрации (трудно сосредоточиться на выполнении учебного задания)	8. Снижение памяти при усвоении вузовской программы обучения (при сравнении со школьной программой)
9. Психосоматические расстройства: кардиореспираторные расстройства, общая слабость, быстрая утомляемость, нарушение сна, хроническая усталость, учащение пульса, преходящая тяжесть или слабость в руках	

Студенты были распределены по группам в зависимости от степени выраженности рентгенологических изменений в шейном отделе позвоночника.

В I группу (n=28) отнесены студенты, у которых выявлены незначительные изменения: выпрямление физиологического лордоза, усиление лордоза, то есть нарушение статики позвоночника. Вторая группа (n=36) представлена студентами, у которых было выявлено снижение высоты диска и сужение межпозвонковой щели, смещение позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), обусловленного чаще всего дегенеративно-дистрофическими процессами. В III группу (n=17) объединены студенты с рентгенологически значимыми изменениями: нестабильность ПДС (выявляется при функциональных пробах), образование небольших компактных краевых разрастаний (остеофиты), подвывих по Ковачу (суставной отросток нижележащего позвонка перемещается вперед).

В процессе исследований была набрана группа сравнения практически здоровых студентов (IV группа, n=30), включающая 15 юношей и 15 девушек.

Учитывали анатомо-физиологические особенности шейного отдела позвоночника, в частности прохождение позвоночных артерий (ПА) в поперечных отростках позвонков, совершающих после выхода из поперечного отверстия второго шейного позвонка три поворота перед входом в большое затылочное отверстие: латеральный (приблизительно 90°), медиальный (приблизительно 180°), вверх и впереди (приблизительно 90°). Несостоятельность ПА клинически может проявляться в двух формах: компрессионно-ирритативного синдрома и рефлекторного ангиоспастического синдрома. Это обусловлено общностью иннервации ПА, межпозвонковых дисков

и межпозвонковых суставов. Известно, что позвоночные артерии снабжают кровью не только продолговатый мозг, но и мозжечок, направляясь во все отделы мозгового ствола через ветви основной артерии, а также задние отделы большого мозга через ветви задней мозговой артерии. При вышеперечисленных рентгенологических изменениях происходит их ущемление, влияющее на кровоток в вертебробазиллярном бассейне (ВББ).

При осмотре у студентов в I–III группах выявили повышение мышечного тонуса в области шейного отдела, ограничение в различной степени объема движений в шейно-грудном отделе, болезненность при пальпации сформированных миофасциальных триггерных зон [2, 3, 12–14]. На этом фоне студенты чаще всего отмечали появление во время занятий дискомфорта в области шейного отдела позвоночника («затекание шеи»), что требовало поворота головы в стороны либо запрокидывание до «щелчка».

Антропометрические параметры студентов определяли в соответствии с общепринятыми методиками.

В ходе исследования показатели центральной гемодинамики (ЧСС — частота сердечных сокращений, АДс — артериальное давление систолическое, АДд — артериальное давление диастолическое) изучали на двух этапах: исходное состояние и во время экзаменационной сессии. Среднее артериальное давление (САД) рассчитывали по формуле Хикемана, минутный объем кровообращения (МОК), сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) — по общепринятым формулам с целью определения типа кровообращения (гиперкинетический, эукинетический, гипокинетический).

Р. М. Баевским [10] предложена методика оценки адаптационного потенциала (АП), отра-

жающего резервные возможности организма, где определяется численное значение показателя по формуле:

$AP = 0,011 \cdot ЧСС + 0,014 \cdot АДс + 0,008 \cdot АДд + 0,014 \cdot B + 0,009 \cdot T - 0,009 \cdot h - 0,27$, где B — возраст, T — масса тела (кг), h — рост (см).

Полученные результаты интерпретировались согласно данным оценки адаптационного потенциала по баллам: менее 2,1 — удовлетворительная адаптация (высокие или достаточные функциональные возможности организма); 2,11–3,2 — напряжение механизмов адаптации (достаточные возможности организма обеспечиваются за счет функциональных резервов).

Достоверность внутригрупповых и межгрупповых различий определяли с помощью критериев: двусторонний критерий Стьюдента, критерий Ньюмена — Кейлса. Различия исследуемых показателей считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показали, что в I группе у студентов мужского пола выявили слабо выраженные клинические симптомы шейного остеохондроза (в течение короткого времени

самостоятельно проходили), в отличие от девушек, у которых в 23,5% случаев выявили умеренно выраженные жалобы, сохраняющиеся в течение длительного времени (табл. 2). При рентгенологическом исследовании шейного отдела позвоночника в данной группе выявили незначительные изменения — нарушение статики. Следует добавить, что очень часто данная рентгенологическая картина выявляется при сколиозе позвоночника (усиление физиологического кифоза в грудном отделе, усиление физиологического лордоза или выпрямление лордоза в поясничном отделе), что и обуславливает клиническую симптоматику. При дополнительном осмотре 4-х студенток с умеренно выраженными клиническими симптомами у 3-х было выявлено усиление кифоза в грудном отделе. У одной девушки обнаружилось выпрямление физиологического кифоза в грудном отделе в сочетании с усилением лордоза в поясничном отделе. Во II и III группах у девушек умеренно выраженная клиническая симптоматика выявлена соответственно в 60,9 и 100%. У молодых людей рентгенологически значимые изменения в шейном отделе позвоночника (III группа) сопровождались в 75% случаев умеренно выраженными жалобами (у 25% студентов жалобы были слабо выраженными).

Таблица 2. Соотношение рентгенологических признаков шейного остеохондроза и сопутствующих клинических симптомов у студентов в группах

Table 2. Correlation of the radiological indicators of cervical osteochondrosis and associated clinical symptoms in student groups

Группы		I (n=28)		II (n=36)		III (n=17)	
	Мужчины	М n=11	Ж n=17	М n=13	Ж n=23	М n=12	Ж n=5
	Женщины						
Рентгенологические признаки остеохондроза	Нарушение статики позвоночника	+	+	—	—	—	—
	Дегенеративно-дистрофические изменения	—	—	+	+	—	—
	Рентгенологически значимые изменения	—	—	—	—	+	n=5
Клинические симптомы	Слабовыраженные	+	+	+	+	+	—
	Умеренно выраженные	—	+	+	+	+	n=5

Примечание: «—» отсутствие признака, «+» наличие признака.

Note: “—” indicator is absent, “+” indicator is present.

Таким образом, в большинстве случаев выраженность клинической симптоматики шейного остеохондроза сочеталась с рентгенологическими изменениями в шейном отделе позвоноч-

ника. Наличие слабовыраженных клинических симптомов у студентов II группы (мужчины — 84,6%, женщины — 39,1%) и III группы (мужчины — 25%) на фоне выявленной рентгенологи-

ческой картины обусловлено преимущественно сформированным мышечным корсетом, фиксирующим смещенный ПДС, на фоне занятий спортом (фитнесом), здорового образа жизни, сбалансированного питания и отсутствия вредных привычек [11].

Определение типов центральной гемодинамики у молодых людей, обучающихся в вузе, приобретает практическую значимость в оценке адаптационных возможностей организма с позиции неинвазивных исследований функциональных изменений сердечно-сосудистой системы (ССС) в условиях психоэмоциональной нагрузки (стресса) как при усвоении академического материала, так и во время экзаменационной сессии. Работами нескольких авторов [4, 7, 10] выделены 3 типа кровообращения (ТК) у здоровых людей: гипокинетический — $СИ < 2,75$ л/мин·м² при высоких величинах ОПСС; гиперкинетический — $СИ > 3,5$ л/мин·м² при низких значениях ОПСС; эукинетический — $СИ = 2,75 - 3,5$ л/мин·м².

На исходном этапе исследований студентов в контрольной группе выявлены следующие ТК: гиперкинетический — 16,7%, эукинетический — 46,7%, гипокинетический — 36,6%. Полученные результаты в нашей работе достаточно близки с результатами выявления ТК для здоровых лиц (средний возраст — 20,5 года) других исследователей [10]: гиперкинетический — 23,7%, эукинетический — 46,5%, гипокинетический — 29,8%.

Определение ТК на исходном этапе исследований позволило охарактеризовать особенности функциональных изменений гемодинамики у студентов в группах в зависимости от степени выраженности рентгенологических изменений в шейном отделе позвоночника и клинических симптомов раннего шейного остеохондроза. На исходном этапе исследований выявлено максимальное количество студентов в группах с гиперкинетическим ТК при сравнении с группой здоровых студентов: контрольная группа — 16,7%, I группа — 28,6% ($p < 0,05$), II группа — 41,7% ($p < 0,05$), III группа — 58,8% ($p < 0,05$).

При гиперкинетическом ТК основным механизмом в поддержании гомеостаза является усиленная работа сердца при низких величинах ОПСС, что ограничивает резервные возможности гемодинамического ответа на психофизические нагрузки. Значимых различий среди количества студентов с эукинетическим ТК при сравнении контрольной группы с I и II группами не выявлено (46,7, 35,7 и 36,1%) ($p > 0,05$). Количество студентов с гипокинетическим ТК в контрольной группе соотносилось с количеством студентов в I группе (36,6 и 35,7%)

($p > 0,05$). При этом во II и III группах выявлено меньшее количество студентов с данным ТК (22,2 и 17,7%) ($p < 0,05$). Гипокинетический ТК является более экономичным, т.е. ССС при этом обладает большим динамическим диапазоном, следовательно, адаптационными возможностями организма.

В соответствии с представлениями о патогенезе формирования функциональных изменений прессорных и депрессорных механизмов регуляции системы кровообращения у студентов с ранним шейным остеохондрозом на этапах исследований выявлена взаимосвязь клинических симптомов, различающихся по характеру и степени выраженности, и рентгенологических признаков остеохондроза шейного отдела позвоночника (табл. 1, 2), учитывая анатомо-физиологические особенности кровообращения в ВББ.

Таким образом, на исходном этапе исследований были выявлены значимые различия ТК, при сравнении с контрольной группой, у студентов III группы: гиперкинетический — 16,7 и 58,8% ($p < 0,05$), эукинетический — 46,7 и 23,5% ($p < 0,05$), гипокинетический — 36,6 и 17,7% ($p < 0,05$) соответственно. По полученным результатам нашей работы (табл. 2), в III группе с рентгенологически значимыми изменениями в шейном отделе позвоночника умеренно выраженная клиническая симптоматика выявлена у женщин в 100% случаев, а у мужчин — в 75% случаев (25% мужчин отмечали слабовыраженные клинические симптомы). Очевидно, что анализ показателей центральной гемодинамики отдельно у мужчин и женщин в группах также представляет клинический интерес в подготовке программ диагностики и профилактики раннего шейного остеохондроза у студенческой молодежи.

В ходе исследований достоверных отличий исходных показателей центральной гемодинамики в контрольной группе и I группе как у мужчин, так и у женщин не выявлено. При анализе в I группе исходных типов гемодинамики во время экзаменационной сессии выявили значительное увеличение количества студентов с гиперкинетическим ТК — 35,3 и 58,8% ($p < 0,05$) при недостоверном различии у лиц мужского пола — 18,2 и 27,4% ($p > 0,05$). На этом фоне студенток с эукинетическим ТК было выявлено меньше во время экзаменационной сессии — 29,4 и 17,6% ($p < 0,05$). Данная тенденция, хотя и в меньшей степени, сохранилась и у студенток с гипокинетическим ТК — 35,3 и 23,6% ($p < 0,05$). У мужчин данные показатели были относительно стабильными: эукинетиче-

ский ТК — 45,5 и 36,3% ($p>0,05$), гипокинетический ТК — 36,3 и 36,3% ($p>0,05$).

Исходный групповой ТК показал, что преобладающим являлся гиперкинетический тип как во II, так и в III группе — 41,7 и 58,8% ($p<0,05$). Многие исследователи считают, что наличие данного типа кровообращения в покое характеризует снижение резервных возможностей организма.

При этом следует подчеркнуть, что различия исходных гемодинамических показателей и показателей во время экзаменационной сессии в группах у мужчин с гиперкинетическим ТК были незначительными: I группа — 18,2 и 27,4% ($p>0,05$), II группа — 38,5 и 46,1% ($p>0,05$), III группа — 50 и 58,3% ($p>0,05$) соответственно. Более того, во время экзаменационной сессии молодых людей с гиперкинетическим ТК в данных группах выявили меньше, чем девушек: I группа — 24,7 и 58,8% ($p<0,05$), II группа — 46,1 и 73,9% ($p<0,05$), III группа — 58,3 и 100% ($p<0,05$) соответственно, что указывало на снижение у девушек резервных возможностей саморегуляции ССС во время экзаменационной сессии.

Таким образом, гемодинамический ответ у девушек на психоэмоциональную нагрузку во время экзаменационной сессии в перечисленных группах, учитывая вышеизложенный материал исследований, был предсказуем — доминирующее количество исследуемых было представлено лицами с гиперкинетическим ТК: I группа — 58,8%, II группа — 73,9%, III группа — 100%. Анализ полученных результатов центральной гемодинамики показал, что средние значения показателей СИ, МОК и ОПСС у сту-

денток во II и III группах достоверно ($p<0,05$) отличались от средних значений исходных показателей в контрольной группе. Неоднородность показателей гемодинамического профиля обусловлена различием механизмов поддержания АД — за счет увеличения СИ и МОК при гиперкинетическом ТК и высоком ОПСС при гипокинетическом ТК.

Результаты исследования АД у студентов представлены на рис. 1.

Согласно полученным данным адаптационного потенциала у молодых людей в контрольной и I группах (рис. 1) выявлено незначительное уменьшение количества студентов с удовлетворительным АД и увеличение с напряженным АД как во время экзаменационной сессии, так и вне сессии. В III группе увеличение количества мужчин с напряженным АД во время экзаменационной сессии было более значимым ($p<0,05$), что явилось основанием утверждать о влиянии раннего шейного остеохондроза, с позиции нарушений кровотока в ВББ, на адаптацию регуляторных систем кровообращения при стрессе.

Данный расчетный способ оценки АД в наших исследованиях согласуется с результатами оценки ТК в группах с различной степенью выраженности шейного остеохондроза. Более того, прослеживается определенная закономерность в снижении адаптации регуляторных систем ССС во II и III группах как у мужчин, так и у женщин.

Таким образом, актуальность нашей работы подтверждается результатами комплексного исследования ТК и АД с целью повышения

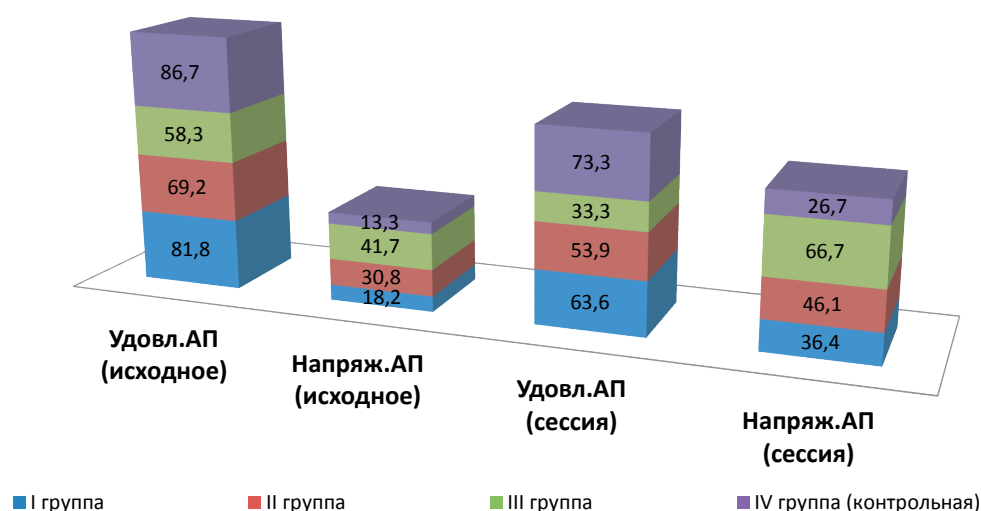


Рис. 1. Процентное соотношение мужчин в каждой группе с удовлетворительным и напряженным адаптационным потенциалом на исходном этапе и во время экзаменационной сессии.

Fig. 1. Percentage of male respondents in each group with satisfactory and stressed adaptive potential at the initial stage and during the examination period.

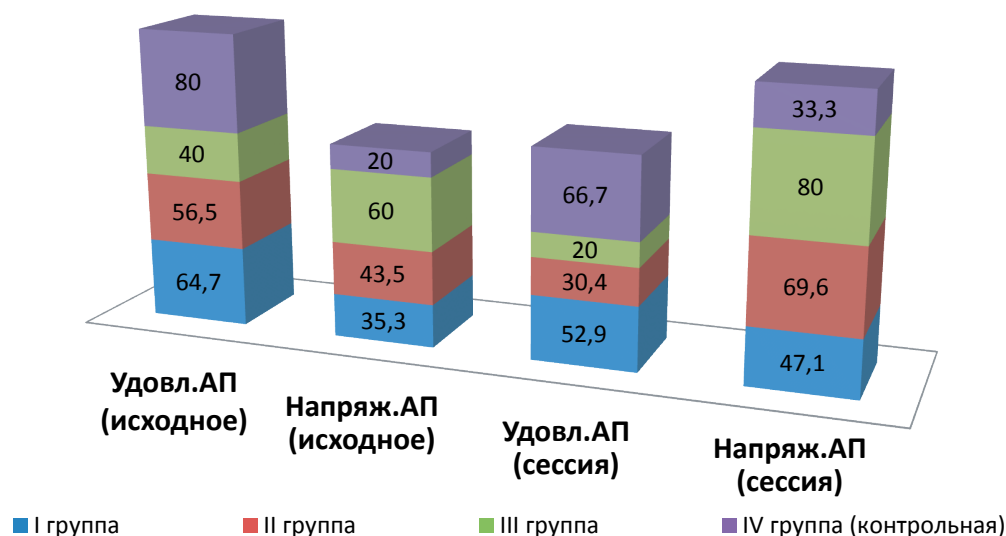


Рис. 2. Процентное соотношение в каждой группе женщин с удовлетворительным и напряженным адаптационным потенциалом на исходном этапе и во время экзаменационной сессии.

Fig. 2. Percentage of female respondents in each group with satisfactory and stressed adaptive potential at the initial stage and during the examination period.

успешности освоения учебных программ студентами посредством разработки программ по минимизации негативного влияния раннего шейного остеохондроза, влияющего на адаптационные возможности организма в ходе умственного и психоэмоционального напряжения.

Заключение

Полученные результаты позволяют утверждать, что ранний шейный остеохондроз у молодых людей представляет собой многофакторное заболевание с различной степенью выраженности клинической симптоматики и рентгенологической картины, влияющих на физиологические механизмы регуляции ССС. Исследование показало, что резервный функциональный запас адаптационных возможностей организма у девушек более низкий,

чем у мужчин, что, скорее всего, обусловлено возрастными физиологическими и психологическими особенностями. Более того, обучение на начальных курсах в медицинском вузе сопровождается повышенной умственно-эмоциональной нагрузкой, что отрицательно влияет на функциональное состояние организма и сопровождается значительным напряжением компенсаторно-приспособительных механизмов.

Распределение студентов на группы по рентгенологическим признакам позволило систематизировать клиническую симптоматику раннего шейного остеохондроза и дифференцировать с другими соматическими заболеваниями с позиции причинно-следственной связи нарушений кровотока в ВББ, влияющих на мозговое кровообращение и, как результат, адаптационные возможности организма в условиях обучения в вузе.

Список литературы

- Каде А.Х., Ахеджак-Нагузе С.К. Изменение стрессоустойчивости у студентов при применении транскраниальной электростимуляции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 78–81. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-78-81
- Кириенко А.Н., Сорокинов В.А., Поздеева Н.А. Дегенеративно-дистрофические поражения шейного отдела позвоночника. *Сибирский медицинский журнал*. 2015; 138(7): 21–26.
- Котова О.В., Акарачкова Е.С. Боль в шее: распространенность, факторы возникновения, возможности терапии. *Фарматека*. 2014; 9: 45–49.
- Скулович С.З., Чехонацкий А.А., Колесов В.Н. Прогнозирование течения остеохондроза шейного отдела позвоночника. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8(2): 527–533.
- Sahin N., Karataş O., Ozkaya M., Cakmak A., Berker E. Demographics features, clinical findings and functional status in a group of subjects with cervical myofascial pain syndrome. *AGRI*. 2008; 20: 14–19.
- Путилина М.В. Шейные компрессионные синдромы: диагностика и терапия. *Фарматека*. 2012; 14: 14–19.
- Скляренко О.В., Кошкарева З.В., Сорокинов В.А. Некоторые аспекты консервативного ле-

- чения больных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1 (4): 72–77. DOI: 10.12737/22972
8. Calderon P. dos S., Hilgenberg P.B., Rossetti L.M.N., Laurenti J.V.H., Conti P.C.R. Influence of tinnitus on pain severity and quality of life in patients with temporomandibular disorders. *J Appl Oral Sci*. 2012. 20(2): 170–173. DOI: 10.1590/S1678-77572012000200008
 9. Ytrehus B., Carlson C.S., Ekman S. Etiology and pathogenesis of osteochondrosis. *Vet Pathol*. 2007; 44(4): 429–448. DOI: 10.1354/vp.44-4-429
 10. Баевский Р.М., Берсенева А.П. *Введение в донозологическую диагностику*. М.: Слово; 2008: 208.
 11. Костылев А.Н., Алексеенко С.Н., Пильщикова В.В., Бондина В.М., Губарева Д.А. Оценка личностно-ориентированной мотивации студентов к успешности обучения в вузе. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 5. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=26768>
 12. Прокопенко С.В., Шанина Е.Г. Боль в шее вертеброгенной природы. *Фарматека*. 2012; 17: 30–33.
 13. Bron C., Dommerholt J.D. Etiology of myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep*. 2012; 16(5): 439–444. DOI: 10.1007/s11916-012-0289-4
 14. Desai M.J., Saini V., Saini Sh. Myofascial pain syndrome: a treatment review. *Pain Ther*. 2013; 2(1): 21–36. DOI: 10.1007/s40122-013-0006-y

References

1. Kade A.Kh., Akhedzhak-Naguse S.K. The change in stress resistance of the students when apply in transcranial electrostimulation. *Kubanskii nauchnyi medicinskii vestnik*. 2018; 25(2): 78–81 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-78-81
2. Kirienko A.N., Sorokovikov V.A., Pozdeeva N.A. Degenerative-dystrophic cervical spine disorders (literature review). *Sibirskii medicinskii zhurnal*. 2015; 138(7): 21–26 (In Russ.).
3. Kotova O.V., Akarachkova E.S. Neck pain: prevalence, risk factors, and potentials for therapy. *Farmateka*. 2014; 9: 45–49 (In Russ.).
4. Skulovitch S.Z., Chekhonatsky A.A., Kolesov V.N., Chekhonatsky I.A. Course prognosis of cervical osteochondrosis. *Saratovskii nauchno-medicinskii zhurnal*. 2012; 8(2): 527–533 (In Russ.).
5. Sahin N., Karataş O., Ozkaya M., Cakmak A., Berker E. Demographics features, clinical findings and functional status in a group of subjects with cervical myofascial pain syndrome. *AGRI*. 2008; 20: 14–19.
6. Putilina M.V. Cervical compression syndromes: diagnosis and therapy. *Farmateka*. 2012; 14: 14–19 (In Russ.).
7. Sklyarenko O.V., Koshkaryova Z.V., Sorokovikov V.A. Several aspects of conservative treatment of patients with cervical osteochondrosis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1(4): 72–77 (In Russ., English abstract). DOI: 10.12737/22972
8. Calderon P. dos S., Hilgenberg P.B., Rossetti L.M.N., Laurenti J.V.H., Conti P.C.R. Influence of tinnitus on pain severity and quality of life in patients with temporomandibular disorders. *J Appl Oral Sci*. 2012. 20(2): 170–173. DOI: 10.1590/S1678-77572012000200008
9. Ytrehus B., Carlson C.S., Ekman S. Etiology and pathogenesis of osteochondrosis. *Vet Pathol*. 2007; 44(4): 429–448. DOI: 10.1354/vp.44-4-429
10. Baevskii R.M., Berseneva A.P. *Vvedenie v donozologicheskuyu diagnostiku*. Moscow: Slovo; 2008: 208 (In Russ.).
11. Kostylev A.N., Alekseenko S.N., Pil'shikova V.V., Bondina V.N., Gubareva D.A. Estimation of personal oriented motivation in students for successful education of higher institute. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 5 (In Russ.). URL: <https://science-education.ru/article/view?id=26768>
12. Prokopenko S.V., Shanina E.G. Vertebrogenous neck pain. *Farmateka*. 2012; 17: 30–33 (In Russ.).
13. Bron C., Dommerholt J.D. Etiology of myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep*. 2012; 16(5): 439–444. DOI: 10.1007/s11916-012-0289-4
14. Desai M.J., Saini V., Saini Sh. Myofascial pain syndrome: a treatment review. *Pain Ther*. 2013; 2(1): 21–36. DOI: 10.1007/s40122-013-0006-y

Контактная информация / Corresponding author

Костылев Александр Николаевич; тел.: +7 (905) 408-27-01; ул. Айвазовского, д. 102а, кв. 70, г. Краснодар, 350040, Россия.

e-mail: MKostylev@index.ru

Alexander N. Kostylev; tel.: +7 (905) 408-27-01; Aivazovskogo str., 102a- 70, Krasnodar, 350040, Russia.

e-mail: MDKostylev@yandex.ru

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-45-57>

ШКАЛА ОЦЕНКИ РИСКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ ГРУДНОГО И ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛОВ ПОЗВОНОЧНИКА

А. А. Афаунов^{1,*}, А. В. Кузьменко², И. В. Басанкин², М. Ю. Агеев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350901, Россия

Аннотация

Цель. Разработать и предложить шкалу оценки риска возникновения неврологических осложнений в результате хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 124 пациентов (70 мужчин и 54 женщины) возрастом 18–54 года с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника. Пациенты оперированы в период 2003–2017 гг. Повторные операции выполнены в сроки от 6 месяцев до 14 лет после получения травмы. В 63 случаях деформация позвоночника являлась следствием неудачного хирургического лечения, в 61 случае — диагностических ошибок и/или проведении неадекватного консервативного лечения.

Результаты. Анализ клинического материала позволил выделить факторы, оказывающие влияние на возможность возникновения неврологических осложнений, и 46 оценочных вариантов градации риска.

Заключение. Предложенная шкала может быть основой экспресс-оценки риска неврологических осложнений хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника.

Ключевые слова: позвоночник, осложнения, посттравматическая деформация, классификация, неврологический дефицит, шкала

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Афаунов А.А., Кузьменко А.В., Басанкин И.В., Агеев М.Ю. Шкала оценки риска неврологических осложнений хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 45–57. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-45-57>

Поступила 17.11.2018

Принята после доработки 17.11.2018

Опубликована 25.02.2019

PREVALENCE OF EARLY CERVICAL OSTEOCHONDROSIS RISK ASSESSMENT SCALE OF THE NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH THE POST-TRAUMATIC DEFORMATIONS OF THE THORACIC AND LUMBAR SPINE

Asker A. Afaunov^{1,*}, Aleksandr V. Kuz'menko², Igor' V. Basankin², Mikhail Yu. Ageev¹

¹ *Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. prof. S.V Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai, 1 Maya str., 167, Krasnodar, 350091, Russia*

Abstract

The aim is to develop and propose a scale for assessing the risk of neurological complications as a result of surgical treatment in patients with the post-traumatic deformations of the thoracic and lumbar spine.

Materials and methods. An analysis of the treatment of 124 patients (70 men and 54 women) aged 18–54 with post-traumatic deformations of the thoracic and lumbar spine was carried out. The patients were operated during the 2003–2017 period. Repeated surgeries were performed after the period from 6 months to 14 years after injury. In 63 cases, spinal deformation was the result of unsuccessful surgical treatment, while 61 cases were due to diagnostic errors and/or inadequate conservative treatment.

Results. The analysis of the clinical data identified factors affecting the manifestation of neurological complications, as well as 46 assessment options for risk gradation.

Conclusion. The proposed scale can be used for a rapid assessment of the risk of neurological complications of surgical treatment of patients with the post-traumatic deformations of the thoracic and lumbar spine.

Keywords: spine, complications, post-traumatic deformation, classification, neurologic deficit, scale

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

For citation: Afaunov A.A., Kuz'menko A.V., Basankin I.V., Ageev M.Yu. Risk Assessment Scale of the Neurological Complications of Surgical Treatment in Patients with the Post-Traumatic Deformations of the Thoracic and Lumbar Spine. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26 (1): 45–57 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-45-57>

Submitted 17.11.2018

Revised 17.11.2018

Published 25.02.2019

Введение

Несмотря на значительные успехи в современной хирургической вертебрологии, ряд пациентов с повреждениями позвоночника по объективным или субъективным причинам получает хирургическое лечение несвоевременно. Патологическое состояние поврежденных позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) в поздние сроки после травмы существенно отличается от их состояния в остром посттравматическом периоде. Это обусловлено усугублением первоначальных смещений, формированием фиброзного и костно-фиброзного блока или костного сращения в травмированных ПДС, приводящих к фиксации позвонков в порочном положении. В случаях неудачно проведенных операций наличие нестабильных металлоконструкций и хирургически измененные анатомические взаимоотношения создают дополнительные трудности.

Не остается без изменений и неврологический статус больных. Первоначально изолированная травма позвоночника по мере развития деформации может осложниться прогрессирующим неврологическим дефицитом. Имевший место и регрессировавший неврологический дефицит также может усугубляться по мере ухудшения спондилометрических параметров травмированных ПДС. Формирующиеся таким образом посттравматические деформации, как правило, требуют применения более сложных технических и тактических приемов, неизбежно увеличивающих травматичность операций и хирургический риск.

При лечении больных с повреждениями позвоночника и их последствиями одной из важнейших составляющих общего хирургического риска является угроза появления или усугубления вертеброгенного неврологического дефицита. Очевидно, что ухудшение неврологического статуса после проведенной операции в субъективной оценке больного может перечеркнуть самый безупречный ортопедический результат лечения. Поэтому при планировании хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями позвоночника кроме учета патологического состояния травмированных позвоночно-двигательных сегментов необходимо прогнозировать возможность изменения неврологического статуса как в сторону желаемого улучшения, так и возможного ухудшения. В настоящее время известно множество классификаций, систематизирующих повреждения грудного и поясничного отделов позвоночника, включая различные варианты повреждения опорных структур и степень дестабилизации

поврежденных позвоночно-двигательных сегментов и возникающий при травме вертеброгенный неврологический дефицит [1–9]. Однако на сегодняшний день не существует прогностических шкал для оценки хирургического риска по отношению к возможным нарушениям функции спинного мозга и корешков для операций, выполняемых на позвоночнике в поздние сроки после травмы.

Цель: предложить систему экспресс-оценки риска неврологических осложнений хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника.

Материал и методы

В период 2003–2017 гг. пролечены 124 пациента с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника. Пациенты оперированы в период от 6 месяцев до 14 лет с момента получения травмы. В 63 случаях деформация являлась следствием неудачного хирургического лечения, в 61 случае — возникала вследствие ошибок при диагностике и/или проведении неадекватного консервативного лечения. Среди больных было 70 мужчин и 54 женщины в возрасте от 18 до 54 лет.

Повреждения на уровне T_6 – T_9 имел 21 пациент, T_{10} – L_1 — 71 пациент и L_2 – L_5 — 32 больных. У 64 человек имелось повреждение — 1 ПДС, у 55 — 2 ПДС, у 5 — 3 ПДС. Во время госпитализации все пациенты жаловались на боль в области травмированных ПДС. 39 пациентов изначально получили позвоночно-спинномозговую травму (ПСМТ). У 23 пациентов имелся неврологический дефицит, степень тяжести которого оценена по шкале Френкеля [1]. В 5 случаях неврологические осложнения были ятрогенного характера. Нижний парапарез изначально был у 15 пациентов, нарушение функции тазовых органов — у 6 пациентов, нижняя параплегия с нарушением функции тазовых органов — у 4 пациентов, радикулопатия без проводниковых нарушений — у 4 пациентов.

Определение спондилометрических показателей деформации проводилось общепринятыми методами [1–3], включая данные рентгенографии, КТ и МРТ. В 52 случаях (41,9%) из 124 имелась возможность достоверно классифицировать исходные повреждения. В 72 случаях (58%) исходные рентгенограммы представлены не были. В эту группу попали пациенты, оперированные в поздние сроки. Повреждения систематизировались по данным лучевого обследования в отдаленном периоде после травмы. В данном случае значительно увеличивалась

вероятность неточного определения вида изначального повреждения. Повреждения грудного и поясничного отделов позвоночника класси-

фицированы согласно TLICS: Thoraco-Lumbar Injury Classification and Severity score [10, 11], результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Распределение исходных повреждений позвоночника в группе больных (по TLICS Thoraco-Lumbar Injury Classification and Severity score)

Table 1. Distribution of the original spinal injuries in the group of patients (according to TLICS Thoraco-Lumbar Injury Classification and Severity score)

Тип повреждения	А				В			С
	1	2	3	4	1	2	3	
Количество больных / %	-	4 / 7,7	9 / 17,3	11 / 21,1	4 / 7,7	3 / 5,8	-	21 / 40,4

При планировании лечения решались 4 основные задачи:

- устранить или предотвратить вертебро-медуллярный или вертебро-радикулярный конфликт;
- нормализовать анатомические взаимоотношения в поврежденных ПДС;
- выполнить стабилизацию травмированного отдела позвоночника;
- произвести костнопластическую реконструкцию передних отделов травмированных ПДС.

Для выполнения задач применялись системы транспедикулярной фиксации, включая аппараты внешней фиксации (АВФ), вентральные стабилизирующие системы, корригирующие межтеловые и телозамещающие импланты; применялись методики и техники вентральной и дорзальной мобилизации позвоночника (SPO, PSO, VCR, VCD).

Варианты лечения посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника различались тактически и технически. Проводя систематизацию, мы учитывали количество хирургических этапов, очередность выполнения дорзальных и вентральных хирургических вмешательств, способы декомпрессии дурального мешка, протяженность внутренней металлофиксации позвоночника, количество ПДС, вовлеченных в межтеловой спондилодез, способы и вероятность применения внешнего транспедикулярного остеосинтеза для выполнения предварительной репозиции и спинальных систем для дорзальной или вентральной внутренней стабилизации.

15 пациентам выполнены операции из заднего доступа (PSO или VCR с транспедикулярной фиксацией (ТПФ), в том числе — с удалением нестабильных металлоконструкций). 28 пациентам выполнены операции из переднего доступа (передняя мобилизация, корпорэктомия,

декомпрессия дурального мешка и корпорорез с фиксацией вентральной металлоконструкцией), включая 19 пациентов с предварительной репозицией транспедикулярным АВФ. 19 пациентам проведены дорзовентральные хирургические вмешательства (ТПФ, включая предварительное удаление нестабильных металлоконструкций, передний спондилодез [8], а также дополнительную стабилизацию вентральными системами [12], у 15 пациентов выполнялась предварительная репозиция АВФ). 33 пациентам выполнено дорзовентро-дорзальное хирургическое вмешательство (дорзальная мобилизация, включая удаление задней металлоконструкции, вентральная мобилизация, передняя декомпрессия, корпорорез, ТПФ. Из них 14 пациентам выполнена предварительная репозиция транспедикулярным АВФ, в том числе 14 пациентов с металлофиксацией 360 градусов). 29 пациентам выполнены вентро-дорзальные хирургические вмешательства (передняя мобилизация, декомпрессия, корпорорез, ТПФ, включая 9 случаев лечения пациентов с предварительной репозицией АВФ).

Результаты

Полученные результаты лечения больных данной группы были изучены и опубликованы нами ранее [13, 14]. В проведенном исследовании мы систематизировали наиболее значимые неврологические и ортопедические признаки, характеризующие патологическое состояние травмированных ПДС в отдаленные сроки после травмы. Был проведен анализ возможного влияния этого состояния на хирургический риск предстоящего лечения по отношению к неврологическому статусу. Это позволило выделить три фактора, которые предопределяют возможность вертеброгенных неврологических осложнений хирургических вмешательств.

При этом необходимо пояснить, что выделенные нами факторы не предусматривают систематизацию всего многообразия признаков,

характеризующих состояние неврологических функций в позднем периоде ПСМТ. Для этого существует достаточное количество классификаций, предлагающих балльную оценку нарушения как моторных, так и сенсорных функций [1]. Также мы не рассматриваем сами хирургические вмешательства или их этапы, которые могут быть малотравматичными или высокотравматичными и рискованными [15–17]. В нашей работе рассматривается само состояние больного, а точнее, анатомическое и функциональное состояние травмированных ПДС, спинного мозга и корешков в поздние сроки после травмы, оказывающее влияние на риск предстоящего хирургического лечения по отношению к неврологическому статусу. Таким образом, ниже перечислены основные факторы, предопределяющие, по нашему мнению, возможность неврологических осложнений при операциях на позвоночнике в поздние сроки после травмы:

1 — функциональное состояние спинного мозга и корешков на уровне повреждения позвоночника на момент предстоящего хирургического лечения;

2 — анатомическое состояние позвоночного канала на уровне посттравматической деформации в плане его стеноза;

3 — локализация деформации, т.е. уровень ее расположения на позвоночном столбе.

Каждый из перечисленных факторов влияет на риск неврологических осложнений, но степень этого влияния может быть различной. То есть каждый из трех указанных факторов может иметь несколько градаций по возможному влиянию на риск развития неврологических осложнений. Так, по первому фактору — функциональному состоянию спинного мозга и корешков на уровне повреждения позвоночника на момент предстоящего хирургического лечения потен-

циальная возможность нанести ущерб неврологическому статусу пациента при выполнении операции может отсутствовать (риск градации «0»), быть малой (градиация «1»), средней (градиация «2») или большой (градиация «3»). С учетом такого построения неврологические параметры, характеризующие функциональное состояние спинного мозга и корешков на уровне повреждения позвоночника и определяющие степень хирургического риска неврологических осложнений, выстраиваются в неожиданной, на первый взгляд, последовательности (табл. 2).

На первое место, в градиацию «0», попадают наиболее простые и понятные для хирурга ситуации, не имеющие хирургического риска по отношению к неврологическому статусу, которые присутствуют при грубом необратимом посттравматическом неврологическом дефиците (НД). Казалось бы, что это не совсем логично. Это тяжелые спинальные пациенты с неблагоприятным неврологическим прогнозом. Но в плане предстоящего оперативного вмешательства по поводу посттравматической деформации именно эта градиация является наиболее простой для хирурга, так как очевидно, что при полном необратимом повреждении спинного мозга предстоящая операция, даже выполненная безупречно, не нанесет ущерб имеющемуся неврологическому статусу, соответствующему категории А по шкале Френкеля. В то же время у таких больных невозможно рассчитывать на улучшение неврологических функций в послеоперационном периоде. То есть операции у этой категории больных в большинстве случаев выполняются только по ортопедическим показаниям. Более того, при наличии грубого посттравматического стеноза позвоночного канала хирург может воздержаться от выполнения полноценного ремоделирования, которое в ряде случаев является наиболее сложным и травматичным этапом операции.

Таблица 2. Градации хирургического риска в отношении неврологического статуса у больных с посттравматическими деформациями позвоночника, зависящего от функционального состояния спинного мозга и корешков на уровне повреждения

Table 2. Gradations of surgical risk in relation to the neurological status of patients with post-traumatic spinal deformations depending on the functional state of the spinal cord and roots at the level of damage

№	Хирургический риск по отношению к неврологическому статусу	Вертеброгенный неврологический дефицит (НД) на момент операции	Возможные изменения НД в результате хирургического лечения	
			усугубление	регресс
0	отсутствует	грубый необратимый НД	нет	нет
1	малый	быстро прогрессирующий НД	нет	да
2	средний	ограниченный НД, без существенной динамики	да	да
3	большой	отсутствие НД или регрессирующий НД	да	нет

Иная ситуация возникает в случае быстро прогрессирующего НД. Это бывает у пациентов с посттравматическими деформациями позвоночника в результате поздней декомпенсации функции спинного мозга из-за длительно существовавшего вертебромедуллярного конфликта. Такие деформации мы классифицируем в градацию «1». В случаях, когда неврологический статус прогрессивно ухудшается с категории D по Френкелю до C, B или даже A, технические интраоперационные ошибки вряд ли как-то существенно ухудшат функцию спинного мозга. То есть хирургический риск операции по отношению к неврологическому статусу у таких пациентов невелик. В то же время, своевременная и правильно выполненная операция еще может остановить усугубление НД и, возможно, вернуть частично утраченные функции, что увеличивает ответственность хирурга в отношении неврологического прогноза. У этой категории больных, соответствующих градации «1», всегда имеются нейрохирургические показания к операциям, зачастую — неотложного характера.

Несколько больший хирургический риск по отношению к неврологическому статусу имеет место при лечении посттравматических деформаций, сопровождающихся умеренными нарушениями функции спинного мозга без существенной динамики в отдаленном периоде ПСМТ. Чаще тяжесть неврологических нарушений у таких больных соответствует категориям C или D по шкале Френкеля. Предстоящие операции могут иметь нейрохирургические показания не срочного характера. Степень риска в таких случаях мы ставим в градацию «2» как

среднюю, так как имеется очевидная угроза ятрогенного усугубления НД из-за технических погрешностей при выполнении операции.

Максимальная градация «3» соответствует большому хирургическому риску по отношению к неврологическому статусу при лечении посттравматических деформаций грудного или поясничного отделов позвоночника. К ней, по нашему мнению, относятся деформации, не сопровождающиеся неврологическими нарушениями на момент выполнения операции. Возникшие вследствие неосложненных повреждений позвоночника или вследствие ПСМТ с последующим полным или частичным значительным восстановлением функции спинного мозга на 2 и более градации по шкале Френкеля. В таких случаях на хирурге лежит максимальная ответственность за сохранность неврологических функций несмотря на то, что операция, как правило, выполняется только по ортопедическим показаниям.

Второй фактор, определяющий степень хирургического риска по отношению к неврологическому статусу больного, это анатомическое состояние позвоночного канала на уровне посттравматической деформации в плане его стеноза. Он также может быть различным в зависимости от непосредственных анатомических причин компрессии дурального мешка. Ниже мы приводим пять градаций возможного хирургического риска, обусловленного анатомическим состоянием позвоночного канала на уровне посттравматической деформации, которые предлагаем обозначать буквами латинского алфавита от A до E (табл. 3).

Таблица 3. Градации хирургического риска в отношении неврологического статуса у больных с посттравматическими деформациями позвоночника, зависящего от анатомических причин посттравматического стеноза позвоночного канала

Table 3. Gradations of surgical risk in relation to neurological status in patients with post-traumatic spinal deformations depending on the anatomical causes of post-traumatic stenosis of the spinal canal

Градация	Хирургический риск по отношению к неврологическому статусу	Характеристика посттравматического стеноза позвоночного канала
A	риска нет	клинически значимого стеноза нет
B	минимальный	стеноз вследствие вывиха позвонка
C	малый	стеноз провоцирует заднее сдавление
D	средний	стеноз провоцирует переднее сдавление
E	большой	циркулярный стеноз

Наибольший риск ятрогенного повреждения спинного мозга во время операции, соответствующий градации E, по нашему мнению, имеет место при циркулярной форме сдавления дурального мешка. При этом посттравматиче-

ский стеноз позвоночного канала обусловлен несколькими фрагментами тела, корней дужек и самими сломанными дужками. В таком случае на операции предполагается выполнение циркулярной декомпрессии (так называемая де-

компрессия 360°) из комбинированных передних и задних доступов к позвоночному каналу либо из одного заднего доступа со значительным разобщением позвоночного столба, его интраоперационной дестабилизацией и угрозой неконтролируемого одномоментного смещения на уровне оперативного вмешательства с повреждением спинного мозга.

Несколько менее рискованная ситуация, соответствующая градации D, имеет место при переднем сдавлении дурального мешка костными фрагментами тела сломанного позвонка. При этой форме сдавления приходится прибегать к передней декомпрессии. Это также достаточно сложный и травматичный этап операции, так как манипуляции проводятся в условиях ограниченной видимости дурального мешка с небольшим углом хирургического действия.

Меньший хирургический риск усугубления неврологической симптоматики, соответствующий градации C, имеет место при задней или заднебоковой форме сдавления дурального мешка при переломе дужек позвонков со смещением. Задняя декомпрессия в таких случаях предусматривает только ламинэктомию (табл. 3).

Еще менее выражен риск в отношении неврологического статуса при хирургическом

лечении посттравматических деформаций у пациентов со стенозом при вывихе или переломовывихе позвонка, когда декомпрессия дурального мешка может быть выполнена без вскрытия позвоночного канала, путем интраоперационной редукции смещенного позвонка без непосредственного контакта инструментария с дуральным мешком. Такая ситуация соответствует градации B (табл. 3).

И практически полностью отсутствует риск неврологических осложнений при хирургическом лечении больных с посттравматическими деформациями позвоночника без стеноза позвоночного канала или минимальным стенозом без клинических проявлений, не требующим выполнения декомпрессии. Такая ситуация соответствует градации A (табл. 3).

Еще одним фактором, влияющим на хирургический риск по отношению к неврологическому статусу, является исходный уровень повреждения позвоночного столба. Данный фактор связан с подвижностью позвоночника, наличием резервных пространств на различных уровнях, а также протяженностью спинного мозга и особенностью его кровоснабжения [18]. По этому фактору, на наш взгляд, возможно выделение 3 градаций, обозначаемых цифрами 1, 2 и 3 (табл. 4).

Таблица 4. Градации хирургического риска в отношении неврологического статуса у больных с посттравматическими деформациями позвоночника, зависящего от уровня исходного повреждения позвоночного столба
Table 4. Gradations of surgical risk in relation to neurological status in patients with post-traumatic spinal deformations depending on the level of the initial damage to the spinal column

Градация	Хирургический риск по отношению к неврологическому статусу	Уровень исходного повреждения позвоночного столба
1	малый	ниже позвонка L ₂
2	средний	от Th ₁₀ до L ₂
3	большой	выше позвонка Th9

Наибольший хирургический риск в отношении неврологических нарушений, соответствующий градации 3, отмечается на грудном уровне выше позвонка Th₉, где резервные пространства позвоночного канала минимальные. Несколько меньший риск, соответствующий градации 2, имеет место на уровне от Th₁₀ до L₂, где резервные пространства позвоночного канала больше. Ниже позвонка L₂ (уровень конского хвоста) хирургический риск неврологических нарушений минимальный, что связано со значительными резервными пространствами позвоночного канала, подвижностью корешков конского хвоста, возможностью их смещения без клинических проявлений. Он соответствует градации 1 (табл. 4).

Доля каждого из трех указанных выше факторов в общую степень риска неврологических осложнений предстоящей операции в каждом конкретном клиническом случае может быть различной. Для его предоперационной оценки необходимо последовательно определить градацию всех трех факторов. В таблице 5 представлена шкала оценки риска неврологических осложнений хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника, в основу которой положены все возможные сочетания градаций трех вышеописанных факторов. В сумме шкала дает 46 оценочных вариантов риска неврологических осложнений. Каждый из вариантов обозначаются индексом, состоящим

из трех символов. Первый символ — цифра от 0 до 3, указывает градацию риска, определяемого по функциональному состоянию спинного мозга и корешков. Второй символ — латинская буква от А до Е, указывает градацию риска, зависящую от характера и выраженности посттравматического стеноза позвоночного канала. Третий символ — цифра от 1 до 3, указывает градацию риска, зависящую от локализации исходного повреждения позвоночного столба. Исключением в обозначении индекса является градация 0, соответствующая отсутствию риска неврологических осложнений по функциональному состоянию спинного мозга в тех случаях, когда у больного имеет место нижняя параплегия с нарушением функции тазовых орга-

нов после грубого необратимого повреждения спинного мозга и (или) корешков. Очевидно, что в таких случаях в послеоперационном периоде ухудшение вертеброгенного неврологического статуса невозможно независимо от уровня повреждения позвоночника и наличия или отсутствия стеноза позвоночного канала. По этой причине индекс «0» не дополняется указанием градаций двух других факторов предлагаемой нами шкалы. Во всех остальных случаях индекс шкалы оценки риска неврологических осложнений хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника будет состоять из трех символов «цифра-буква-цифра». Например 2С1 или 3В2 и т.д.

Таблица 5. Шкала оценки риска неврологических осложнений хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника

Table 5. Risk assessment scale of neurological complications in the surgical treatment of patients with post-traumatic deformations of the thoracic and lumbar spine

Определяющие факторы	Градации															
Функциональное состояние спинного мозга и корешков	0	1					2					3				
Анатомические причины стеноза позвоночного канала	-	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
Уровень исходного повреждения позвоночного столба	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Для демонстрации применения предложенной нами шкалы представляем следующие клинические примеры.

Больная Щ., 19 лет. Диагноз: Последствие сочетанной травмы головы, груди, конечностей, позвоночника. Посттравматическая деформация позвоночника на уровне L_1 . Левосторонний гемипарез, сгибательная контрактура левого коленного сустава, эквинусная деформация левой стопы. Срок с момента травмы 4,5 месяца. По представленным рентгенограммам (рис. 1А), КТ (рис. 1Б), и МРТ (рис. 1В) позвоночника больной определены спондилометрические параметры имеющейся деформации позвоночника. Локальный кифоз на уровне деформации 53 градуса. Травматический сколиоз на уровне L_1 — 22 градуса. Левосторонний латеролистез Th_{12} — 25%. Посттравматический стеноз позвоночного канала на уровне L_1 на 40–45%.

Сохраняющийся левосторонний гемипарез связан с последствиями ушиба головного мозга. Вертеброгенный неврологический дефицит в течение последних трех месяцев имел

тенденцию к регрессу (градация 3). Стеноз позвоночного канала фрагментами сломанного тела L_1 провоцирует переднее сдавление дурального мешка (градация D). Исходное повреждение позвоночника локализовано на уровне $Th_{12}-L_1$ (градация 2).

Жалобы на постоянный локальный болевой синдром в проекции $Th_{12}-L_2$ и наличие грубой деформации позвоночника являются показанием к оперативному лечению. По предлагаемой нами шкале риск неврологических осложнений хирургического лечения в данном случае соответствует индексу 3D2.

Следующий клинический пример.

Больной С., 19 лет. Диагноз: Посттравматический дефект $Th_{12}-L_2$, кифотическая деформация позвоночника, состояние после корпородеза и вентральной стабилизации $Th_{11}-L_2$, перелом металлоконструкции, рецидив деформации. По представленным рентгенограммам (рис. 2А) и КТ (рис. 2Б) позвоночника определены спондилометрические параметры имеющейся деформации. Локальный кифоз на уровне $Th_{11}-L_2$ 62 градуса.



Рис. 1. Рентгенограммы, КТ и МРТ больной Ш., 19 лет.
Fig. 1. Radiographs, CT and MRT of a patient Sch., 19 years old.

Рис. 2. Рентгенограммы и КТ больного С., 19 лет.
Fig. 2. Radiographs and CT of patient S., 19 years old.

Неврологического дефицита у больного нет (градация 3). Стеноза позвоночного канала нет (градация А). Деформация локализована на уровне Th_{11} – L_2 (градация 2). В связи с жалобами на локальный болевой синдром в проекции Th_{11} – L_2 и прогрессирующую деформацию позвоночника больному показано оперативное лечение. По предлагаемой нами шкале риск неврологических осложнений хирургического лечения в данном случае соответствует индексу 3А2.

Следующий клинический пример.

Больная З., 24 лет. Диагноз: ПСМТ, поздний период, прогрессирующая посттравматическая деформация позвоночника на уровне Th_{10} – Th_{11} , вывих Th_{10} , оскольчатый перелом тела Th_{11} , ушиб-размозжение спинного мозга

с синдромом полного нарушения проводимости, нижняя параплегия с нарушением функции тазовых органов. По представленным рентгенограммам (рис. 3А) и КТ (рис. 3Б) позвоночника определены спондилометрические параметры имеющейся деформации.

Локальный кифоз — 39 градусов; дислокация Th_{10} кпереди — 85%; уменьшение вертикального размера передней остеолигаментарной колонны на уровне сегмента Th_{10} – Th_{11} на 100%. Имеющая место у больной нижняя параплегия с нарушением функции тазовых органов предопределила градацию «0». В связи с жалобами на локальный болевой синдром в проекции Th_{11} – Th_{12} и прогрессирующую деформацию позвоночника больной показано оперативное лечение. По предлагаемой нами шкале риск неврологических осложнений хирургического лечения в данном случае соответствует индексу 0.

Обсуждение

В специальной литературе освещен вопрос хирургического риска при лечении больных с посттравматическими деформациями позвоночника [15–17]. Необходимо отметить, что в работах, посвященных этой проблеме, рассматривается риск, связанный с особенностями самих операций, а не особенностями состояния травмированного позвоночника, спинного мозга и корешков. В нашей работе предложена шкала, градации риска по отношению к неврологическому статусу в которой зависят от трех наиболее существенных факторов, определяющих анатомическое и функциональное состояние травмированных ПДС, спинного мозга и корешков в поздние сроки после травмы.

Степень хирургического риска предстоящего лечения по отношению к неврологическому статусу может быть систематизирована и обозначена индексом, соответствующим одному из 46 предложенных вариантов шкалы, независимо от характера и технических особенностей предстоящих операций. При этом в предложенной нами шкале доля каждого из трех анализируемых факторов, составляющих в сумме общий риск неврологических осложнений, анализируется и обозначается в индексе отдельно. Несомненно, шкала не может дать количественный прогноз вероятности возникновения осложнений в том или ином случае. Она указывает, в каком случае эта вероятность может быть больше или меньше и по какой причине. Реальный же процент хирургических осложнений зависит от большого количества обстоятельств, прежде всего — от опыта хирурга, выбранной тактики и техники выполнения операции.

Несомненно, степень хирургического риска по отношению к сохранности функции спинного мозга и корешков зависит от ряда других параметров, которые мы не рассматривали в данном исследовании. Среди них наличие и размеры очагов миелопатии, выраженность и протяженность эпидурального рубцово-спаечного процесса после травмы и ранее перенесенных оперативных вмешательств, опыт хирурга и оснащенность инструментарием и др. Они также могут быть учтены в предоперационном планировании.

Существующие на данный момент классификации повреждений позвоночника разрабатывались для решения практических задач, включая



Рис. 3. Рентгенограммы и КТ больной З., 24 лет.
Fig. 3. Radiographs and CT of a patient Z., 24 years old.

предоперационное планирование, определение объема хирургического вмешательства, выбор способа коррекции и стабилизации позвоночника, в то же время решая вопрос архивации клинического материала [6–8, 10–12, 19, 20]. Предложенная нами шкала оценки риска неврологических осложнений хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника также может обоснованно повлиять на выбор того или иного тактико-технического варианта лечения больных с посттравматическими деформациями позвоночника. При клинических ситуациях, соответствующих индексу «0», возможно применение любых, самых агрессивных способов мобилизации и коррекции анатомических взаимоотношений в травмированных ПДС, таких как PSO или VCR. При среднем или большом риске неврологических осложнений, соответствующим индексам, начинающимся с градации «2» и «3», целесообразно воздержаться от данных способов мобилизации и репозиции в пользу этапного хирургического лечения [21] или малотравматичной и безопасной коррекции АВФ [13, 14]. Так как очевидно, что в таких случаях ухудшение неврологического статуса после проведенной операции окажет несравнимо большее отрицательное воздействие на качество жизни больного, чем достигнутый положительный ортопедический результат.

В данном разделе мы лишь кратко обозначили потенциальную возможность обоснования выбора, в различных клинических ситуаци-

ях, разнообразных тактических и технических вариантов хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями позвоночника. Возможно, специалисты, имеющие достаточный опыт в хирургии позвоночника, будут не согласны и предпочтут в представленных выше ситуациях другие тактические и технические подходы к лечению посттравматических деформаций. Тем не менее наличие шкалы оценки риска неврологических осложнений хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника может быть еще одним инструментом для планирования операций у данной категории больных.

Заключение

Предложенная нами шкала может быть основой экспресс-оценки риска неврологических осложнений хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника. Градации предложенной шкалы зависят только от функционального и анатомического состояния травмированных ПДС, спинного мозга и корешков в поздние сроки после травмы и не зависят от технических особенностей предстоящих операций. Шкала может быть предметом дискуссии заинтересованных специалистов, дополнить ортопедическую классификацию деформаций, а в дальнейшем быть основой для разработки и обоснования алгоритма хирургического лечения данной категории больных.

Список литературы

1. Белова А.Н., Щепетова О.Н. *Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Руководство для врачей и медицинских работников*. М.: Антидор; 2002: 439.
2. Макаревич С.В. *Спондилодез универсальным фиксатором грудного и поясничного отделов позвоночника. Пособие для врачей*. Минск: Юнипак; 2001: 74.
3. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. *Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках*. СПб: Элби-СПб; 2002: 123.
4. Aebi M. Classification of thoracolumbar fractures and dislocations. *Eur. Spine J.* 2010; 19 (Suppl 1): 2–7. DOI: 10.1007/s00586-009-1114-6
5. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine.* 1983; 8(8): 817–831.
6. McCormack T., Karaikovic E., Gaines R.W. The load sharing classification of spine fractures. *Spine.* 1994; 19(15): 1741–1744.
7. Magerl F., Aebi M., Gertzbein S.D., Harms J., Nazarian S. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur. Spine J.* 1994; 3 (4): 184–201.
8. Vaccaro A.R., Lehman R.A. Jr, Hurlbert R.J. et al. A new classification of thoracolumbar injuries: the importance of injury morphology, the integrity of the posterior ligamentous complex, and neurologic status. *Spine.* 2005; 30(20): 2325–2333.
9. Vaccaro A.R., Oner C., Kepler C.K. et al. AOSpine thoracolumbar spine injury classification system: fracture description, neurological status, and key modifiers. *Spine.* 2013; 38(23): 2028–2037. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182a8a381
10. Kepler C.K., Vaccaro A.R., Koerner J.D. et al. Reliability analysis of the AOSpine thoracolumbar spine injury classification system by a worldwide group of naive spinal surgeons. *Eur. Spine J.* 2016; 25(4): 1082–1086. DOI: 10.1007/s00586-015-3765-9
11. Schnake K.J., Schroeder G.D., Vaccaro, A.R., Oner C. AOSpine classification systems (Subaxial, Tho-

- racolumbar). *J. Orthop. Trauma*. 2017; 31 (Suppl 4): S14–S23. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000947
12. Kepler C.K., Vaccaro A.R., Schroeder G.D. et al. The thoracolumbar AOSpine injury score. *Global Spine J.* 2016; 6(4): 329–334. DOI: 10.1055/s-0035-1563610
 13. Афаунов А.А., Афаунов А.И., Полюхович Э.М. и др. Хирургическое лечение посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2007; 3: 8–15.
 14. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., Кузьменко А.В., Тахмазян К.К. Ревизионные операции в хирургическом лечении повреждений грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015; 12(4): 8–16. DOI: 10.14531/ss2015.4.8-16
 15. Ленке Л., Боши-Аджей О., Ванг Я. *Остеотомии позвоночника*. Пер. с англ. М., СПб: БИНОМ, Мегapolis; 2016: 232.
 16. Buchowski J.M., Bridwell K.H., Lenke L.G., Kuhns C.A., Lehman R.A. Jr, Kim Y.J. et al. Neurologic complications of lumbar pedicle subtraction osteotomy: a 10-year assessment. *Spine*. 2007; 32(20): 2245–2252. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31814b2d52
 17. Smith J.S., Sansur C.A., Donaldson W.F. et al. Short term morbidity and mortality associated with correction of thoracolumbar fixed sagittal plane deformity: a report from the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. *Spine*. 2011; 36(12): 958–964. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181eabb26
 18. Тиссен Т.П. *Эндоваскулярное лечение артерио-венозных мальформаций спинного мозга*. М.: ООО «Альянс Пресс»; 2006: 360.
 19. Дулаев А.К., Надулич К.А., Василевич С.В., Теремшонок А.В. Тактика хирургического лечения посттравматической кифотической деформации грудного отдела позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2005; 2: 20–29.
 20. Мишагин А.В., Афаунов А.А. Тактика лечения посттравматических деформаций нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника. *Материалы VI съезда Ассоциации хирургов-вертебрологов «Вертебрология в России: перспективы, проблемы и пути решения»*, Краснодар, 29–30 мая 2015. Краснодар. 2015; 2: 83–88.
 21. Рерих В.В., Борзых К.О. Этапное хирургическое лечение посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2016; 13(4): 21–27. DOI: 10.14531/ss2016.4.21-27

References

1. Belova A.N., Shchepetova O.N. *Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoj reabilitatsii. Rukovodstvo dlya vrachei i meditsinskikh rabotnikov*. Moscow: Antidor; 2002: 439 (In Russ).
2. Makarevich S.V. *Spondilodez universal'nym fiksatorom grudnogo i poyasnichnogo otdelov pozvonochnika. Posobie dlya vrachei*. Minsk: Yunipak; 2001: 74 (In Russ).
3. Ul'rikh E.V., Mushkin A.Yu. *Vertebrologiya v terminakh, tsifrakh, risunkakh*. Saint Peterburg: Elbi-SPb; 2002: 123 (In Russ).
4. Aebi M. Classification of thoracolumbar fractures and dislocations. *Eur. Spine J.* 2010; 19 (Suppl 1): 2–7. DOI: 10.1007/s00586-009-1114-6
5. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine*. 1983; 8(8): 817–831.
6. McCormack T., Karaikovic E., Gaines R.W. The load sharing classification of spine fractures. *Spine*. 1994; 19(15): 1741–1744.
7. Magerl F., Aebi M., Gertzbein S.D., Harms J., Nazarian S. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur. Spine J.* 1994; 3(4): 184–201.
8. Vaccaro A.R., Lehman R.A. Jr, Hurlbert R.J. et al. A new classification of thoracolumbar injuries: the importance of injury morphology, the integrity of the posterior ligamentous complex, and neurologic status. *Spine*. 2005; 30(20): 2325–2333.
9. Vaccaro A.R., Oner C., Kepler C.K. et al. AOSpine thoracolumbar spine injury classification system: fracture description, neurological status, and key modifiers. *Spine*. 2013; 38(23): 2028–2037. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182a8a381
10. Kepler C.K., Vaccaro A.R., Koerner J.D. et al. Reliability analysis of the AOSpine thoracolumbar spine injury classification system by a worldwide group of naive spinal surgeons. *Eur. Spine J.* 2016; 25(4): 1082–1086. DOI: 10.1007/s00586-015-3765-9
11. Schnake K.J., Schroeder G.D., Vaccaro A.R., Oner C. AOSpine classification systems (Subaxial, Thoracolumbar). *J. Orthop. Trauma*. 2017; 31 (Suppl 4): S14–S23. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000947
12. Kepler C.K., Vaccaro A.R., Schroeder G.D. et al. The thoracolumbar AOSpine injury score. *Global Spine J.* 2016; 6(4): 329–334. DOI: 10.1055/s-0035-1563610
13. Afaunov A.A., Afaunov A.I., Polyukhovch E.M. et al. Surgical treatment of posttraumatic deformities in the thoracic and lumbar spine. *Khirurgiya Pozvonochnika*. 2007; 3: 8–15 (In Russ., English abstract).
14. Afaunov A.A., Basankin I.V., Mishagin A.V., Kuz'menko A.V., Takhmazyan K.K. Revision procedures in the surgical treatment of thoracic and lumbar spine injuries. *Khirurgiya Pozvonochnika*. 2015; 12(4): 8–16 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14531/ss2015.4.8-16

15. Lenke L., Boshi-Adzhei O., Vang Ya. *Osteotomii pozvonochnika*. Transl. from Engl. Moscow, Saint Petersburg: BINOM, Megapolis; 2016: 232 (In Russ.).
16. Buchowski J.M., Bridwell K.H., Lenke L.G., Kuhns C.A., Lehman R.A. Jr, Kim Y.J. et al. Neurologic complications of lumbar pedicle subtraction osteotomy: a 10-year assessment. *Spine*. 2007; 32(20): 2245–2252. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31814b2d52
17. Smith J.S., Sansur C.A., Donaldson W.F. et al. Short term morbidity and mortality associated with correction of thoracolumbar fixed sagittal plane deformity: a report from the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. *Spine*. 2011; 36(12): 958–964. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181eabb26
18. Tissen T.P. *Endovaskulyarnoe lechenie arteriovenoznykh mal'formatsii spinnogo mozga*. Moscow: OOO "Al'yans Press"; 2006: 360 (In Russ.).
19. Dulaev A.K., Nadulich K.A., Vasilevich S.V., Teremshonok A.V. Surgical approach to posttraumatic thoracic kyphotic deformity. *Khirurgiya Pozvonochnika*. 2005; 2: 20–29 (In Russ., English abstract).
20. Mishagin A.V., Afaunov A.A. Tactics of treatment of post-traumatic deformities of the lower thoracic and lumbar spine. *Proceedings of the VI Congress of the Association of Surgeons-spine "Vertebrology in Russia: prospects, problems and solutions", Krasnodar, May 29–30, 2015*. Krasnodar. 2015; 2: 83–88 (In Russ.).
21. Rerikh V.V., Borzykh K.O. Stage surgical treatment of post-traumatic deformities of the thoracic and lumbar spine. *Khirurgiya Pozvonochnika*. 2016; 13(4): 21–27 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14531/ss2016.4.21-27

Контактная информация / Corresponding author

Афаунов Аскер Алиевич; тел.: +7 (928) 664-27-27; ул. Береговая, д. 2, кв. 194, г. Краснодар, 350007, Россия.

e-mail: afaunovkr@mail.ru

Asker A. Afaunov; tel.: +7 (928) 664-27-27; Beregovaya str., 2-194, Krasnodar, 350007, Russia.

e-mail: afaunovkr@mail.ru

ОЦЕНКА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕОГЕНЕЗА В АСЦИТИЧЕСКОМ ВЫПОТЕ ПУТЕМ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

И. Б. Барановская*, О. Ф. Самохина, Г. А. Демидченко, И. П. Сысоева

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края,
ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

Аннотация

Цель. Проведение автоматизированного анализа биологических жидкостей для оценки метастатического неогенеза в асцитических выпотах.

Материалы и методы. Проводился ретроспективный анализ 40 историй болезни пациентов с асцитическим синдромом неопухолевого (цирротического) и опухолевого генеза. Традиционное цитологическое исследование сопровождалось автоматизированным анализом выпотных жидкостей. Заключительный диагноз верифицировался с помощью инструментальных и патоморфологических методов. Статистическая обработка данных включала оценку критерия значимости межгрупповых различий.

Результаты. По сравнению с цирротическим асцитом при опухолевом выпоте статистически значимо ($p < 0,05$) повышены следующие параметры автоматизированного анализа биологических жидкостей: показатель общего цитоза (TCN) — на 82%, содержание высокофлуоресцентных мононуклеарных клеток (HF) — на 80%. Установлена самостоятельная диагностическая ценность параметра $HF > 30\%$ в системе скрининга атипических клеток. В отсутствие острой воспалительной реакции наличие эозинофилов в выпоте следует интерпретировать как косвенный маркер опухолевого процесса. Согласно полученным данным, содержание нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в асцитических жидкостях не зависит от природы процесса ($p > 0,05$).

Заключение. Проанализированы диагностические возможности автоматизированного анализа асцитических жидкостей. В системе дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых процессов наибольшей информативной ценностью обладали следующие параметры: TCN , HF , наличие эозинофилов (EO).

Ключевые слова: асцитическая жидкость, автоматизированный анализ, общий цитоз, высокофлуоресцентные мононуклеарные клетки

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Барановская И.Б., Самохина О.Ф., Демидченко Г.А., Сысоева И.П. Оценка метастатического неогенеза в асцитическом выпоте путем автоматизированного анализа биологических жидкостей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 58–66. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-58-66>

Поступила 16.11.2018

Принята после доработки 17.01.2019

Опубликована 25.02.2019

ESTIMATION OF METASTATIC NEOGENESIS IN ASCITIC EXUDATE BY AN AUTOMATED ANALYSIS OF BIOLOGICAL LIQUIDS

Irina B. Baranovskaya*, Ol'ga F. Samokhina, Galina A. Demidchenko,
Irina P. Sysoeva

Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai,
Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

Abstract

The aim is to carry out an automated analysis of biological liquids for the estimation of metastatic neogenesis in ascitic exudates.

Materials and methods. A retrospective analysis of 40 case histories of patients with the ascitic syndrome of non-tumour (cirrhotic) and tumour genesis was performed. Traditional cytology was accompanied by an automated analysis of exudative fluids. The final diagnosis was verified using instrumental and pathomorphological methods. The processing of statistical data included an assessment of the intergroup difference significance.

Results. Compared with cirrhotic ascites, the following parameters of the automated analysis of biological fluids are found to be statistically significant ($p < 0.05$): the total cytolysis index (TCN) — by 82%, the content of high fluorescence mononuclear cells (HF) — by 80%. An independent diagnostic value of the $HF > 30\%$ in the atypical cell screening system has been established. In the absence of an acute inflammatory reaction, the presence of eosinophils in the exudate should be interpreted as an indirect marker of a tumour process. According to the data obtained, the content of neutrophils, lymphocytes and monocytes in ascitic fluids does not depend on the nature of the process ($p > 0.05$).

Conclusion. The diagnostic capabilities of automated analysis of ascitic fluids are analysed. In the system of differential diagnosis of tumour and non-tumour processes, the following parameters are established to possess the greatest informative value: TCN, HF, and the presence of eosinophils (EO).

Keywords: ascitic fluid, automated analysis, total cytolysis, high fluorescence mononuclear cells

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

For citation: Baranovskaya I.B., Samokhina O.F., Demidchenko G.A., Sysoeva I.P. Estimation of Metastatic Neogenesis in Ascitic Exudate by an Automated Analysis of Biological Liquids. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 58–66. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-58-66>

Submitted 16.11.2018

Revised 17.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

В норме объем париетальной жидкости составляет 50–75 мл. При патологических процессах (воспалительных, аутоиммунных, неопластических и др.) объем жидкости между листками брюшины увеличивается и может измеряться литрами. Доставляемый в лабораторию патологический выпот из брюшной полости носит название асцитической жидкости. По литературным данным [1, 2], наиболее частая причина асцита (80%) — цирроз печени. В 20% асцит может быть вызван сердечной недостаточностью, туберкулезом, новообразованиями и др. причинами. Задачей лабораторной службы является определение природы патологического выпота.

Как правило, алгоритм исследования асцитической жидкости включает следующие составляющие: описание физических свойств → биохимический анализ → цитологическое исследование.

По концентрации общего белка предположительно дифференцируют экссудат и трансудат. С помощью морфологического анализа оцениваются клеточные популяции, что позволяет, с определенной долей вероятности, судить о генезе жидкости (острое воспаление, хроническое воспаление, специфический процесс). Далее при помощи световой микроскопии исследуется наличие/отсутствие злокачественных клеток.

Информативность выдаваемого на выходе результата зависит как от преанализики (правильный сбор биоматериала, своевременная доставка), так и от аналитического этапа. Учитывая вовлеченность в исследование целого коллектива сотрудников, очевидно, что человеческий фактор может вносить коррективы на каждом этапе анализа, влияя в итоге на конечный результат.

До настоящего времени световая микроскопия была и остается «золотым стандартом» анализа выпотных жидкостей. Специалист по цитологии суммирует все имеющиеся данные и выдает заключение либо в описательной форме, либо формулируя его в виде диагноза. При этом традиционно считается, что до 70% врачебных решений принимается на основе лабораторной информации [3].

На практике врач-цитолог, а впоследствии и врач-клиницист, сталкивается с рядом трудностей, типичных для ручного метода. Перечислим некоторые из них. Во-первых, цитологическое заключение зависит от качества

препарата. Во-вторых, содержание и распределение фракций лейкоцитов может различаться в препаратах, изготовленных ручным и автоматизированным способом. В-третьих, качественные термины, которыми зачастую оперирует цитолог (например, незначительная, умеренная или выраженная клеточность), не всегда удовлетворяют клинициста. И наконец, цитологическое заключение ограничивает непосредственно пределы метода: ситуация, когда на уровне световой микроскопии не представляется возможным дифференцировать реактивные/дистрофические изменения мезотелия и клетки злокачественных новообразований.

Современные тенденции, связанные с автоматизацией лабораторного процесса, коснулись и цитологической практики. В настоящее время на помощь цитологической службе приходят высокотехнологичные аналитические системы, сокращающие субъективизм при оценке биологических жидкостей. Одна из подобных систем реализована в гематологическом анализаторе *Sysmex XN*, оснащенном блоком анализа биологических жидкостей.

Основные преимущества анализа биологических жидкостей с помощью анализатора *Sysmex XN* можно сгруппировать следующим образом:

- подсчет абсолютного содержания клеток различных популяций, включая показатель общего цитоза (*TCN*);
- оценка лейкоцитарной формулы по нативному образцу жидкости;
- подсчет количества мононуклеарных клеток с высокой флуоресценцией (*HF*), увеличение которых может быть ассоциировано с неопластическим процессом.

В настоящее время имеется целый ряд зарубежных исследований, посвященных оценке диагностических возможностей автоматизированного анализа клеток в биологических жидкостях [4–12]. При этом информативная ценность многих показателей является предметом научных дискуссий. В целом специалисты сходятся во мнении, что высокая клеточность выпота подозрительна на неопластический процесс [6, 8, 9, 11, 12]. Содержание полиморфноядерных клеток в асцитической жидкости $\geq 250 \times 10^6/\text{л}$ должно являться основанием для немедленного лечения антибиотиками [5, 10].

Отдельного внимания заслуживает показатель *HF*, предоставляющий информацию

о наличии в жидкости клеток с высокой метаболической активностью. Популяция *HF* гетерогенна и может содержать моноклеары различного происхождения: мезотелиальные клетки с большим содержанием РНК (пролиферирующие), макрофаги, плазмоциты, клетки злокачественных новообразований. Выявление метастатического неогенеза при помощи автоматизированных систем сопряжено с трудностями, обусловленными неоднородностью пула опухолевых клеток [4]. Тем не менее результаты ряда специальных исследований свидетельствуют об удовлетворительной прогностической ценности показателя *HF* при скрининге атипических клеток в биологических жидкостях [9–11]. При этом, по мнению ряда авторов, отсутствие в биологической жидкости высокофлуоресцентных моноклеаров с большой долей вероятности свидетельствует о доброкачественной природе выпота [2, 11].

Цель работы — исследование диагностических возможностей показателей автоматизированного анализа асцитических жидкостей в системе дифференциальной диагностики опухолевого/неопухолевого процесса.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Ретроспективно проанализированы 40 историй болезни у пациентов с асцитическим синдромом в анамнезе.

Выпотные жидкости исследовались традиционным цитологическим методом и автоматизированным способом на анализаторе *Systex XN*. Цитологические заключения были подтверждены результатами инструментальных и/или гистологических исследований.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первая включала 22 пациента 40–85 лет (10 мужчин и 12 женщин) с верифицированным неопластическим процессом.

Вторая была представлена 18 пациентами возрастом 41–81 год (10 мужчин и 8 женщин) с циррозом печени различного генеза. Все истории болезни относились к пациентам хирургического или гастроэнтерологического профиля.

Исследовались следующие параметры автоматизированного анализа биологических жидкостей: показатель общего цитоза (*TCN*, $10^9/\text{л}$); содержание лейкоцитов (*WBC*, $10^9/\text{л}$), количество эритроцитов (*RBC*, $10^{12}/\text{л}$); абсолютное и относительное количество моноклеарных клеток (*MN*, $10^9/\text{л}$ и *MN%*); абсолютное и относительное количество полисегментоядерных клеток (*PMN*, $10^9/\text{л}$ и *PMN%*); абсолютное и относительное количество моноклеарных клеток с высокой флуоресценцией (*HF*, $10^9/\text{л}$ и *HF%*); абсолютное и относительное количество нейтрофилов (*NE*, $10^9/\text{л}$ и *NE%*); абсолютное и относительное количество лимфоцитов (*LY*, $10^9/\text{л}$ и *LY%*); абсолютное и относительное количество моноцитов (*MO*, $10^9/\text{л}$ и *MO%*); абсолютное и относительное количество эозинофилов (*EO*, $10^9/\text{л}$ и *EO%*).

Концентрация общего белка (г/л) в асцитической жидкости определялась на анализаторе «Белур».

Статистическая обработка данных производилась при помощи программы Statistica 7. Анализировались следующие статистические показатели: среднее значение (*M*), стандартная ошибка (*St er*), стандартное отклонение (*Sd*), критерий статистической значимости различий (*p*). Различия считались статистически значимыми на основании непараметрического критерия Манна — Уитни при $p < 0,05$. Рассчитывались гистограммы плотности вероятности $p(x)$ (теоретический аналог гистограммы).

Результаты

В таблице представлены результаты анализа асцитических жидкостей у пациентов с неопластическими процессами и циррозами печени.

Таблица. Результаты анализа асцитических жидкостей у пациентов с неопластическими процессами и циррозами печени

Table. Results of the analysis of ascitic fluids in patients with neoplastic processes and liver cirrhosis

Показатели	Неопластический процесс (n=22)	Цирроз печени (n=18)	p
	M±Sd (St er)		
TCN, 10 ⁹ /л	1,37±0,43 (1,67)	0,25±0,06 (0,24)	0,002*
WBC, 10 ⁹ /л	1,11±0,36 (1,38)	0,25±0,06 (0,24)	0,008
RBC, 10 ¹² /л	0,01±0,00 (0,02)	0,00±0,00 (0,00)	0,086
MN#,10 ⁹ /л	0,77±0,24 (0,91)	0,21±0,05 (0,22)	0,021*

Продолжение таблицы

PMN#, 10 ⁹ /л	0,27±0,13 (0,52)	0,03±0,01 (0,03)	0,009*
MN%	81,43±3,07 (11,88)	80,39±4,85 (20,57)	0,539
PMN%	18,57±3,07 (11,88)	19,61±4,85 (20,57)	0,539
HF#, 10 ⁹ /л	0,15±0,10 (0,17)	0,01±0,00 (0,02)	0,000*
HF%	28,09±14,10 (37,83)	5,42±0,87 (3,70)	0,000*
NE#, 10 ⁹ /л	0,26±0,13 (0,51)	0,03±0,01 (0,03)	0,031*
NE%	17,60±3,05 (11,82)	19,61±4,85 (20,57)	0,745
LY#, 10 ⁹ /л	0,34±0,08 (0,32)	0,17±0,05 (0,20)	0,047*
LY%	51,79±5,16 (19,97)	59,44±5,94 (25,20)	0,311
MO#, 10 ⁹ /л	0,43±0,19 (0,73)	0,04±0,01 (0,05)	0,006*
MO%	29,64±4,82 (18,68)	20,95±3,29 (13,97)	0,199
EO#, 10 ⁹ /л	0,01±0,01 (0,03)	0,00±0,00 (0,00)	0,000*
EO%	0,97±0,38 (1,47)	0,00±0,00 (0,00)	0,000*
Общий белок, г/л	43,22±9,20 (27,59)	16,00±5,81 (20,96)	0,019*

Примечание: * — $p < 0,05$.Note: * — $p < 0,05$.

В системе дифференциальной диагностики генеза асцитического выпота диагностические возможности автоматизированного анализа жидкостей связаны преимущественно с абсолютными значениями показателей. Относительное количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, а также содержание эритроцитов достоверно не различались у пациентов 2-х групп. При этом установлены статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$) в отношении следующих параметров:

- высокофлуоресцентные мононуклеары (абсолютное и относительное количество);
- общий цитоз;
- содержание эозинофилов (абсолютное и относительное количество);
- концентрация общего белка.

Остановимся отдельно на каждом параметре. В соответствии с данными таблицы при опухолевом процессе по сравнению с цирротическим асцитом значение показателя HF на 80% больше ($p < 0,05$). Рис. 1 демонстрирует гистограммы показателя HF% у пациентов двух анализируемых выборок.

В соответствии с рис. 1, при циррозах печени наиболее вероятное значение HF% — 5–10%. Индивидуальный анализ показал, что у 2-х пациентов (11,1%) высокофлуоресцентных клеток не обнаружено (HF%=0%). У 6 пациентов (33,3%) значение HF% больше нуля, но мень-

ше 5%. Зарегистрированное максимально высокое содержание высокофлуоресцентных клеток при циррозах печени составило 14,3%.

Иная закономерность характеризует распределение значений HF% у пациентов с неопластическими процессами. На рис. 1 показана выраженная правосторонняя асимметрия, свидетельствующая о высокой амплитуде колебания показателя. Согласно данным индивидуального анализа, в условиях метастатического неогенеза количество высокофлуоресцентных клеток варьировало в широком количественном диапазоне: от 2,9 до 85,1%. У 45% пациентов HF% > 10%, у 13,6 % — HF% > 30%.

Очевидно, что одна из возможных причин подобного разброса данных — различное содержание атипичных клеток в асцитических жидкостях. Исходя из нашего опыта, ситуация, когда в анализируемом биоматериале присутствуют единичные атипичные клетки, не редкость. В подобных случаях необходим дополнительный учет всего комплекса лабораторных и клинических данных. При этом, согласно полученным данным, значение показателя HF > 30% с большой долей вероятности свидетельствует о метастатическом неогенезе.

Следующий диагностически ценный параметр — показатель общего цитоза (TCN). Согласно результатам сравнительного анализа (табл.), клеточность выпота при неопластических процессах достоверно выше, чем при циррозах печени ($1,37 \pm 0,43 \times 10^9/\text{л}$ и $0,25 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$).

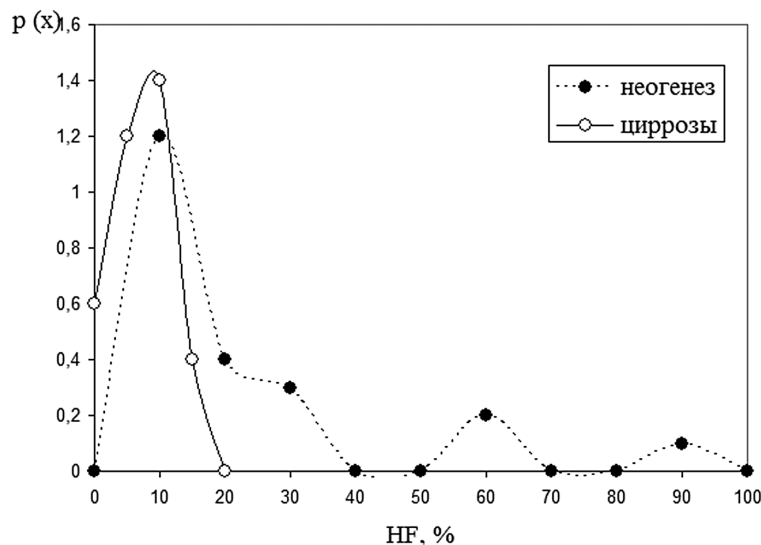


Рис. 1. Содержание высокофлуоресцентных клеток в асцитических жидкостях различного генеза.

Fig. 1. Content of high-fluorescence cells in ascitic fluids of various origins.

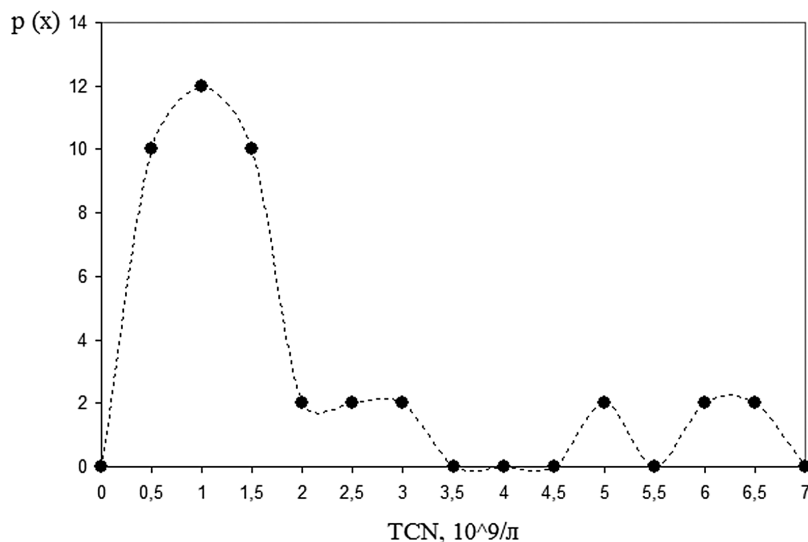


Рис. 2. Гистограмма показателя общего цитоза при опухолевых процессах.

Fig. 2. Histogram of the total cytosol index for tumour processes.

соответственно). В соответствии с полученными данными в среднем в условиях метастатического неогенеза значение параметра TCN на 82% превышает аналогичный показатель при циррозах печени.

Индивидуальный анализ показал, что у пациентов с циррозами клеточность выпота варьирует в диапазоне $0,024–0,687 \times 10^9/\text{л}$, в то время как при метастатическом неогенезе диапазон колебаний TCN от $0,186$ до $6,171 \times 10^9/\text{л}$. Рис. 2 демонстрирует гистограмму значений показателя TCN при опухолевых процессах.

Согласно рис. 2, при метастатическом неогенезе показатель общего цитоза может принимать любые значения. В частности, у 4 пациен-

тов с онкопатологией (18%) зарегистрирована низкая общая клеточность ($TCN < 0,300 \times 10^9/\text{л}$), что сопоставимо со значением аналогичного показателя при доброкачественном процессе. Тем не менее выраженная правосторонняя асимметрия гистограммы свидетельствует о тенденции к росту TCN . Так, в условиях опухолевого процесса в 50% случаев значения показателя TCN варьировали в диапазоне $0,5–1,5 \times 10^9/\text{л}$, в 23% — в интервале $2,0–7,0 \times 10^9/\text{л}$.

Исходя из нашего опыта, выпот с клеточностью больше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ подозрителен на наличие атипических клеток. И даже при «отсутствии» последних в цитологическом заключении полностью исключить метастатическую неоплазию нельзя. В подобной ситуации

речь может идти либо об ошибках преаналитического этапа, либо о разрушении опухолевых клеток, либо о том, что из-за исходно низкой концентрации атипичные клетки не попали в анализируемую пробу и/или цитологический препарат.

Что касается эозинофилов, то известно, что эозинофильная инфильтрация может сопровождать любой патологический процесс, включая опухолевый [1]. Согласно результатам сравнительного анализа (табл.), в цирротических выпотах не зарегистрировано наличие ЕО.

При опухолевых процессах ЕО присутствовали в выпотах в 91% случаев. Их содержание варьировало от 0,1 до 5,4%.

Установлено, что уровень общего белка при опухолевых процессах статистически значимо выше, чем при циррозах печени ($43,22 \pm 9,20$ и $16,00 \pm 5,80$ г/л соответственно). Очевидно, что в первом случае речь идет преимущественно об экссудате, во втором случае — о трансудате, что согласуется с существующими представлениями о генезе выпотных жидкостей.

Рассмотрим три типичных клинических случая.

Случай 1. Пациентка О., 57 лет. Поступила экстренно в отделение хирургического профиля с синдромом «острого живота» и кишечной непроходимости. 4 года назад оперирована по поводу рака желудка. Клинический диагноз при поступлении: «Спаечная тонкокишечная непроходимость. Канцероматоз?»

Результаты гематологических и биохимических исследований без особенностей, за исключением небольшого тромбоцитоза ($PLT 463 \times 10^9/л$) и повышения СРБ до $9,05$ мг/л (норма до 5 мг/мл).

Была проведена диагностическая пункция брюшной полости. Результат анализа асцитической жидкости: общий цитоз — $1,39 \times 10^9/л$, содержание лейкоцитов — $1,2 \times 10^9/л$ клетки с высокой флуоресценцией — 637%, или $1,199 \times 10^9/л$, содержание эозинофилов 0,5%, общий белок — 77 г/л.

Цитологическое заключение: Злокачественное новообразование. Трудно дифференцировать между мезотелиомой и метастатической аденокарциномой. Вероятнее, метастатическая аденокарцинома.

Заключительный клинический диагноз: Канцероматоз.

Случай 2. Пациентка Б., 61 год. Поступила экстренно в хирургическое отделение стационара с жалобами на резкие боли в области живота. В анамнезе пупочная грыжа в течение 10 лет. Клинический диагноз при поступлении: ущемление пупочной грыжи?

Было проведено УЗИ органов брюшной полости. В результате выявлены признаки не вправимой пупочной грыжи, распространенного гидроторакса.

При оперативном вмешательстве удален грыжевый мешок с признаками опухолевой инфильтрации. Из брюшной полости эвакуировано до 3000 мл жидкости, отправленной на цитологическое исследование.

Результаты биохимических исследований: увеличение СРБ до $117,9$ мг/л (норма 0–5 мг/л) и креатинина до $144,4$ мкмоль/л (норма 44–90 мкмоль/л). В ОАК лейкоцитоз (лейкоциты $17,74 \times 10^9/л$), тромбоцитоз (тромбоциты $623 \times 10^9/л$), умеренная анемия (гемоглобин $9,9$ г/дл).

Результат анализа асцитической жидкости: общий цитоз — $2,49 \times 10^9/л$, содержание лейкоцитов — $2,28 \times 10^9/л$, клетки с высокой флуоресценцией — 9,2%, или $0,210 \times 10^9/л$, содержание эозинофилов 5,4%, общий белок — 68 г/л.

Результат цитологического исследования: метастатическая аденокарцинома.

Результат патогистологического исследования грыжевого мешка: плотная фиброзная сосудистая ткань со структурами аденокарциномы.

Случай 3. Пациент Г., 75 лет, планово поступил в гастроэнтерологическое отделение стационара.

Начиная с 2012 г. в анамнезе хронический рецидивирующий гепатит С. Противовирусная терапия не проводилась.

При ультразвуковом исследовании выявлены признаки гепатоспленомегалии, асцита, очаговые образования в правой доле (Цирроз печени? Cancer?).

Исследование онкомаркеров: АФП (печень, яичники) — $43,05$ нг/мл (норма 0–8,04 нг/мл)

Результат анализа асцитической жидкости: общий цитоз — $0,194 \times 10^9/л$, содержание лейкоцитов — $0,177 \times 10^9/л$, клетки с высокой флуоресценцией — 9,6%, или $0,017 \times 10^9/л$, содержание эозинофилов 0,6%.

Результат цитологического исследования: выпот с незначительной клеточностью. Встречаются единичные клетки с атипией, которую трудно дифференцировать между дегенеративно-дистрофическими изменениями мезотелия и клетками злокачественного новообразования.

Заключительный клинический диагноз: Цирроз печени, вирусный гепатит С, класс В по Чайлд-Пью. Гепатоцеллюлярная карцинома.

Заключение

Проанализированы диагностические возможности автоматизированного анализа асцитических жидкостей в системе диффе-

ренциальной диагностики опухолевого и не опухолевого процессов. Установлено, что наибольшей информативной ценностью обладает следующий комплекс параметров: показатель общего цитоза; содержание эозинофилов, количество высокофлуоресцентных мононуклеарных клеток. Выпоты с высокой клеточностью ($TCN > 1,0 \times 10^9/\text{л}$), с большим содержанием высокофлуоресцентных мононуклеаров ($HF\% > 30\%$) и наличием эозинофилов крайне подозрительны на метастатический неогенез. В отсутствие острой воспалительной реакции соотношение основных лейкоцитарных популяций (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты) в асцитической жидкости не зависит от природы процесса.

Список литературы

1. Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И., Джангирова Т.В., Коротаев А.Л. *Выпотные жидкости. Лабораторный анализ*. М.: Триада; 2006: 243.
2. Danise P., Maconi M., Rovetti A. et al. Cell counting of body fluids: comparison between three automated haematology analysers and the manual microscope method. *Int. J. Lab. Hematol.* 2013; 35(6): 608–613. DOI: 10.1111/ijlh.12093
3. Кишкун А.А. Препятствия на пути централизации клинических лабораторных исследований. *Менеджер здравоохранения*. 2014; 11: 11–26.
4. Ai T., Tabe Y., Takemura H. et al. Novel flowcytometry-based approach of malignant cell detection in body fluids using an automated hematology analyzer. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0190886. DOI: 10.1371/journal.pone.0190886
5. Burri E., Schulte F., Muser J. et al. Measurement of calprotectin in ascitic fluid to identify elevated polymorphonuclear cell count. *World. J. Gastroenterol.* 2013; 19(13): 2028–2036. DOI: 10.3748/wjg.v19.i13.2028
6. Cho Y.U., Chi H.S., Park S.H. et al. Body fluid cellular analysis using the Sysmex XN-2000 automatic hematology analyzer: focusing on malignant samples. *Int. J. Lab. Hematol.* 2015; 37(3): 346–356. DOI: 10.1111/ijlh.12292
7. Fleming C., Brouwer R., Lindemans J., de Jonge R. Validation of the body fluid module on the new Sysmex XN-1000 for counting blood cells in cerebrospinal fluid and other body fluids. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 50(10): 1791–1798. DOI: 10.1515/cclm-2011-0927
8. Labaere D., Boeckx N., Geerts I. et al. Detection of malignant cells in serous body fluids by counting high-fluorescent cells on the Sysmex XN-2000 hematology analyzer. *Int. J. Lab. Hematol.* 2015; 37(5): 715–722. DOI: 10.1111/ijlh.12393
9. Szamosi D., Bautista J., Cornbleet J. et al. *Body fluid analysis for cellular composition; Approved guideline*. CLSI document H56-A. 2006: 26.
10. Rimola A., Garcia-Tsao G., Navasa M. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J. Hepatol.* 2000; 32(1): 142–153.
11. Xu W., Yu Q., Xie L. et al. Evaluation of Sysmex XN-1000 hematology analyzer for cell count and screening of malignant cells of serous cavity effusion. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(27): e7433. DOI: 10.1097/MD.00000000000007433

References

1. Dolgov V.V., Shabalova I.P., Mironova I.I., Dzhangirova T.V., Korotaev A.L. *Ejection fluids. Laboratory analysis*. M.: Triada; 2006: 243 (In Russ.).
2. Danise P., Maconi M., Rovetti A. et al. Cell counting of body fluids: comparison between three automated haematology analysers and the manual microscope method. *Int. J. Lab. Hematol.* 2013; 35(6): 608–613. DOI: 10.1111/ijlh.12093
3. Kiskun A.A. Obstacles on the way of centralizing clinical and laboratory investigations. *Menedzher Zdravookhraniya*. 2014. 11: 11–26 (In Russ., English abstract).
4. Ai T., Tabe Y., Takemura H. et al. Novel flowcytometry-based approach of malignant cell detection in body fluids using an automated hematology analyzer. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0190886. DOI: 10.1371/journal.pone.0190886
5. Burri E., Schulte F., Muser J. et al. Measurement of calprotectin in ascitic fluid to identify elevated polymorphonuclear cell count. *World. J. Gastroenterol.* 2013; 19(13): 2028–2036. DOI: 10.3748/wjg.v19.i13.2028
6. Cho Y.U., Chi H.S., Park S.H. et al. Body fluid cellular analysis using the Sysmex XN-2000 automatic hem-

- atology analyzer: focusing on malignant samples. *Int. J. Lab. Hematol.* 2015; 37(3): 346–356. DOI: 10.1111/ijlh.12292
7. Fleming C., Brouwer R., Lindemans J., de Jonge R. Validation of the body fluid module on the new Sysmex XN-1000 for counting blood cells in cerebrospinal fluid and other body fluids. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 50(10): 1791–1798. DOI: 10.1515/cclm-2011-0927
8. Labaere D., Boeckx N., Geerts I. et al. Detection of malignant cells in serous body fluids by counting high-fluorescent cells on the Sysmex XN-2000 hematology analyzer. *Int. J. Lab. Hematol.* 2015; 37(5): 715–722. DOI: 10.1111/ijlh.12393
9. Szamosi D., Bautista J., Cornbleet J. et al. *Body fluid analysis for cellular composition; Approved guideline.* CLSI document H56-A. 2006: 26.
10. Rimola A., García-Tsao G., Navasa M. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J. Hepatol.* 2000; 32(1): 142–153.
11. Xu W., Yu Q., Xie L. et al. Evaluation of Sysmex XN-1000 hematology analyzer for cell count and screening of malignant cells of serous cavity effusion. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(27): e7433. DOI: 10.1097/MD.00000000000007433

Контактная информация / Corresponding author

Барановская Ирина Борисовна; тел.: +7 (961) 533-06-80; пр-т Чекистов, д. 4/117, г. Краснодар, 350089, Россия.

e-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru

Irina B. Baranovskaya; tel.: +7 (961) 533-06-80; Chekistov ave., 4/117, Krasnodar, 350089, Russia.

e-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-67-76>

РОЛЬ ИНФЕКЦИИ ЛАПАРОТОМНОЙ РАНЫ В ОБРАЗОВАНИИ ПЛОСКОСТНЫХ ВИСЦЕРО-ПАРИЕТАЛЬНЫХ СПАЕК И РАЗВИТИИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БРЮШИНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

В. М. Бенсман¹, Ю. П. Савченко¹, Э. А. Саакян^{2,*}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Усть-Лабинская центральная районная больница», ул. Красная, д. 295, г. Усть-Лабинск, Краснодарский край, 352330, Россия

Аннотация

Цель. Выявление связи наличия спаек брюшины с заживлением лапаротомной раны и нахождение способа профилактики спаечной болезни.

Материалы и методы. Лечение 149 больных гнойным перитонитом в виде 2 групп: основной и контрольной. В основной группе лапаротомные раны ушивались съёмными дренирующими мышечно-апоневротическими швами. Больным в контрольной группе производили ушивание лапаротомной раны монофиламентными узловыми швами послойно, с захватом в апоневротический шов краев рассеченной брюшины.

Результаты. Нагноения лапаротомных ран в контрольной группе составили 34,7%. В основной группе, где лапаротомные раны ушивались съёмными дренирующими мышечно-апоневротическими швами (СДМАШ), нагноение возникло только у одного пациента (2,2%). Спаечная болезнь брюшины составила в контрольной группе 19,4%. Из них 4 пациента (2,0%) были оперированы. В основной группе выявлено всего 2 случая (4,3%) спаечной болезни, пролеченной без оперативного вмешательства.

Заключение. Одной из основных причин послеоперационной спаечной болезни брюшины при распространенном перитоните является нагноение лапаротомной раны. Использование СДМАШ при оперативном лечении распространенного гнойного перитонита не только предупреждает нагноение лапаротомных ран, но и достоверно снижает вероятность развития всех разновидностей спаечной болезни, вызванных висцеро-париетальными сращениями брюшины.

Ключевые слова: спайки брюшины, апоневротические швы, перитонит

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бенсман В.М., Савченко Ю.П., Саакян Э.А. Роль инфекции лапаротомной раны в образовании плоскостных висцеро-париетальных спаек и развитии спаечной болезни брюшины при лечении распространенного перитонита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 67–76. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-67-76>

Поступила 29.10.2018

Принята после доработки 15.01.2019

Опубликована 25.02.2019

THE ROLE OF LAPAROTOMIC WOUND INFECTION IN THE FORMATION OF PLANE VISCERAL AND PARIETAL ADHESIONS AND THE DEVELOPMENT OF ABDOMINAL ADHESIVE DISEASE IN THE TREATMENT OF ADVANCED PERITONITIS

Vladimir M. Bensman¹, Yurii P. Savchenko¹, Edgar A. Saakyan^{2,*}

¹ *Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mitrofanova str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *Ust-Labinsk Central District Hospital, Krasnaya str., 295, Ust-Labinsk, 352330, Russia*

Abstract

The aim is to identify the connection between the presence of peritoneum adhesions and the laparotomic wound healing, as well as to find a way to prevent the adhesive disease.

Materials and methods. The treatment of 149 patients with purulent peritonitis in the main and control groups was performed. In the main group, the laparotomic wounds were sutured by removable draining muscular aponeurotic sutures. In the control group, the laparotomic wounds were sutured with monofilament interrupted sutures in layers, with the edges of the dissected peritoneum being seized into the aponeurotic suture.

Results. The suppurations of laparotomic wounds in the control group were 34.7%. In the main group, where the laparotomic wounds were sutured with removable draining muscular aponeurotic sutures (RDMAS), the suppuration occurred only in one patient (2.2%). The abdominal adhesive disease was observed in 19.4% cases in the control group, with 4 patients (2.0%) having been operated. In the main group, only 2 cases (4.3%) of the abdominal adhesive disease treated without surgical intervention were detected.

Conclusion. One of the main causes of the postoperative abdominal adhesive disease with advanced peritonitis is the suppuration of the laparotomic wound. The use of RDMAS during the surgical treatment of advanced purulent peritonitis not only prevents the suppuration of laparotomic wounds, but also significantly reduces the development of all types of adhesive disease caused by visceral and parietal peritoneal adhesions.

Keywords: peritoneal adhesions, aponeurotic sutures, peritonitis

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

For citation: Bensman V.M., Savchenko Yu.P., Saakyan E.A. The Role of Laparotomic Wound Infection in the Formation of Plane Visceral and Parietal Adhesions and the Development of Abdominal Adhesive Disease in the Treatment of Advanced Peritonitis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26 (1): 67–76 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-67-76>

Submitted 29.10.2018

Revised 15.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

Спаечная болезнь брюшины — тяжелое и довольно распространенное абдоминальное заболевание. С развитием хирургии органов брюшной полости возросла заболеваемость этой патологией. По данным International Adhesion Society со спаечной болезнью в хирургических отделениях стационаров ежегодно лечатся около 1% больных, перенесших ранее лапаротомию [1]. В США по поводу спаечной болезни брюшины госпитализируется до 300 000 человек в год, стоимость лечения которых составляют более 1 млрд долларов [2]. Наиболее грозное проявление спаечной болезни — острая спаечная кишечная непроходимость, составляющая 70–83% всех видов непроходимости [3]. Частота рецидивов после операций по поводу острой спаечной непроходимости кишечника достигает 60–70% [2]. Существует мнение, что спаечная болезнь часто возникает у лиц, перенесших операции по поводу перитонита, но проблема ее профилактики и лечения пока далека от решения проблемы. Уверенное прогнозирование развития спаечной болезни невозможно [4], также не разработаны тактические решения о способах закрытия лапаротомной раны при перитоните [5]. При традиционном послойном ушивании лапаротомной раны не создаются условия для оттока экссудата из клетчаточных пространств брюшной стенки, что предрасполагает к развитию гнойных осложнений. Достаточный отток экссудата из подкожного клетчаточного пространства контаминированной лапаротомной раны обеспечивает съемный дренирующий мышечно-апоневротический шов [6].

Материалы и методы

В основу работы положен анализ лечения 149 пациентов с распространенным гнойным перитонитом, поступивших с токсической или терминальной стадией заболевания. Путем сплошной рандомизированной выборки изучены все больные распространенным вторичным и третичным перитонитом, оперированные в Усть-Лабинской ЦРБ в 2001–2017 годах. Изучение отдаленных результатов лечения тематических больных проводили анкетированием и приглашением для обследования в клинику. Все больные разделены на 2 группы наблюдений: контрольную (группу сравнения) и основную. Критерием разделения больных на 2 группы явился способ окончательного закрытия лапаротомной раны. У 99 больных, вошедших в контрольную группу наблюдений, лапаротомные раны ушивались монофиламентными узловыми швами послойно,

с захватом в апоневротический шов краев рассеченной брюшины. В основной группе наблюдений, состоящей из 50 пациентов, после выполнения всех интраабдоминальных этапов операций лапаротомные раны ушивались съемными дренирующими мышечно-апоневротическими швами (СДМАШ — патент № 2143231 от 27.12.1999). При этом листки рассеченной брюшины в шов не захватывались, а их края только сближались с оставлением зазора для сообщения предбрюшинной клетчатки с брюшной полостью. Возраст тематических больных был от 7 до 86 лет и в среднем составил в контрольной группе 45,7 года, а в основной — 59,6 года. Соотношение лиц мужского пола к женскому полу в контрольной группе наблюдений составило 2,1:1, а в основной — 1,7:1. Сведения о причинах перитонита и факторах, отягощающих его течение, приведены в табл. 1. Из ее содержания следует, что перитонит в контрольной группе наблюдений чаще возникал на почве прободной язвы двенадцатиперстной кишки, желудка и перфоративного аппендицита. В основной группе наблюдений в качестве причины перитонита преобладают перфоративный холецистит, опухолевые и другие прободения кишок, странгуляционная кишечная непроходимость с некрозом с перфорацией, а также принадлежность к категории третичного перитонита.

Больных обеих групп наблюдений госпитализировали в отделение реанимации, где они получали кратковременную предоперационную подготовку и послеоперационную интенсивную терапию. Хирургические вмешательства выполняли под эндотрахеальным комбинированным наркозом из средне-срединного доступа, который расширяли в случае необходимости. После ликвидации источника перитонита и удаления патологического содержимого из брюшной полости завершали ее ревизию. Затем брюшную полость тщательно промывали физиологическим раствором NaCl, растворами фурациллина, или хлоргексидина в допустимых концентрациях. Всегда выполняли дренирование 3–4 областей брюшной полости перфорированными дренажными трубками, которые при неосложненном течении удаляли на 2–3 сутки после операции. В обеих группах наблюдений больным третичным перитонитом, пациентам с терминальной стадией заболевания, а также находящимся в токсической фазе, с выраженной кишечной несостоятельностью, хирургическое лечение проводили способом программированных релапаротомий (ПР). Остальным больным после выполнения

Таблица 1. Причины развития перитонита и сведения о тяжести его течения в контрольной и основной группах наблюдений**Table 1.** Causes of peritonitis and information about the severity of its course in the control and main patient groups

Группы наблюдений и количество больных	Причины распространенного перитонита					Факторы, отягощающие перитонит	
	перфорация язвы желудка и ДПК	перфоративный аппендицит	перфоративный холецистит	перфорации кишечника (рак или рыбья кость)	некроз кишки странгуляционного происхождения	вынужденная релапаротомия	третичный перитонит
Контрольная группа наблюдений: 99 больных	41 41,0±4,9%	39 39,3±4,9%	13 13,1±3,4%	6 6,0±2,4%	0	5 5,0± 2,1%	2 2,0± 1,3%
Вероятность различий	t=2,2 p<0,05	t=2,6 p<0,01	t=2,5 p<0,05	t=2,5 p<0,05	t=3,3 p<0,005	t=1,4 p>0,1	t=2,5 p<0,05
Основная группа наблюдений: 50 больных	12 24,0±6,0%	10 20,0±5,6%	16 32,0±6,6%	9 18,0±4,1%	3 6,0±1,8%	6 12,0±4,5%	5 10,0±3,0%

всех внутрибрюшинных манипуляций лапаротомную рану закрывали послойным узловым или съемным дренирующим мышечно-апоневротическим швом.

Больным, которые оперировались методом программированных релапаротомий, после первой (основной) операции ограничивались только швом кожи лапаротомной раны. Для этого края кожной раны вместе с подкожной клетчаткой и поверхностной фасцией сближали редкими широкозахватными швами, без захвата мышечно-апоневротических структур. Под этим швом располагался сквозной проточно-аспирационный активный дренаж, примененный Н. Н. Каншиным (2007) для профилактики нагноения ушитой кожной раны [7]. Через 48–72 ч под кратковременным наркозом швы снимали, деликатно разрушали фибринные склейки, осумковывающие экссудат, снова промывали брюшную полость и на рану опять накладывали только временный кожный шов с оставлением сквозного проточно-аспирационного дренажа. Эту операцию повторяли 2–4 раза через каждые 2–3 дня, пока не появлялась слабая перистальтика и не начинали убывать признаки острого воспаления брюшины. Количество ПР старались ограничивать из-за опасности возникновения и перфорации стрессовых язв тощей кишки.

Согласно нашим ранее выполненным исследованиям, а также данным литературы, программированные релапаротомии при лечении перитонита достоверно снижают летальность [5, 8]. Что касается СДМАШ, то на них возла-

галась надежда предотвращения нагноений и эвентераций при перитоните на том основании, что этот эффект был получен ранее, при лечении больных с контаминацией лапаротомной раны другого происхождения [9]. Для наложения СДМАШ прошивают и сближают прочной лавсановой или монофиламентной нитью края апоневроза с частичным прошиванием влагалищ прямых мышц живота, но без захвата в шов брюшины. Сначала завязывают шовную нить обычным хирургическим узлом. Второй узел формируют в виде петли «бантика» и затягивают, напоподобие ботиночных шнурков (рис. 1).

Для предотвращения самопроизвольного развязывания вторых узлов через все петли-«бантики» проводят блокирующую монофиламентную нить толщиной 0,8–1,0 мм. Затем, энергичной тракцией за обе свободные нити апоневротических швов, достигают смыкания всех петель-«бантиков» вокруг блокирующей нити (рис. 2).

Таким образом, узлы становятся неразвязывающимися до тех пор, пока из их петель-«бантиков» не будет извлечена блокирующая нить, которую, во избежание случайной утраты, фиксируют к коже отдельным швом. Располагают апоневротические швы на расстоянии 2,5–3,0 см друг от друга, а блокирующую нить проводят через петли-«бантики» всех швов поочередно, по мере их наложения. Концы нитей апоневротических швов не обрезают, а выводят за пределы раны. Между выведенными нитями на кожу накладывают редкие швы по Донатти (рис. 3).

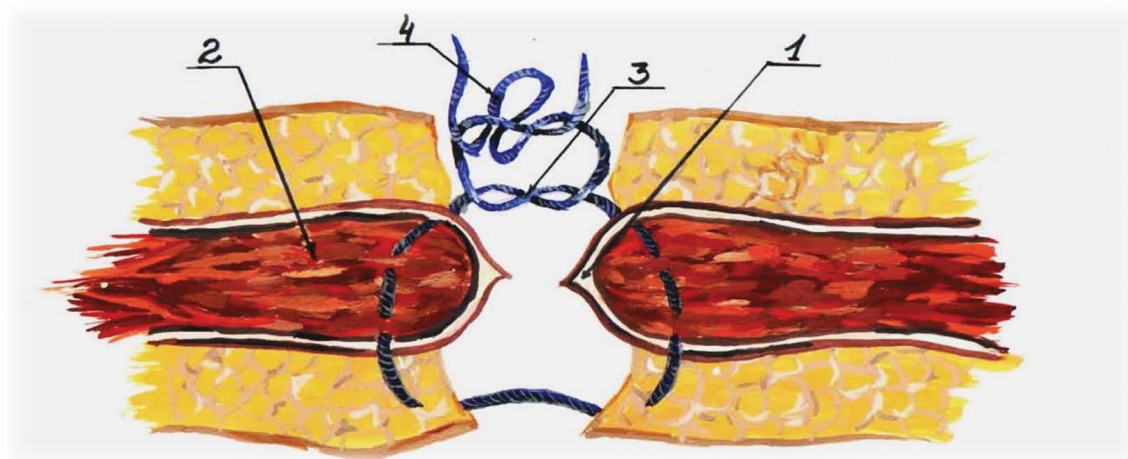


Рис. 1. Формирование съёмного дренирующего мышечно-апоневротического шва срединного лапаротомного разреза.

Условные обозначения: 1 — апоневроз белой линии живота; 2 — прямая мышца живота; 3 — первый узел съёмного шва; 4 — петля «бантик» второго узла съёмного шва.

Fig. 1. Formation of a removable draining musculo-aponeurotic suture of the median laparotomic incision.

Legend: 1 — aponeuroses of the white line of Toldt; 2 — abdominal rectus muscle; 3 — the first knot of the removable suture; 4 — “bow” loop of the second removable suture.

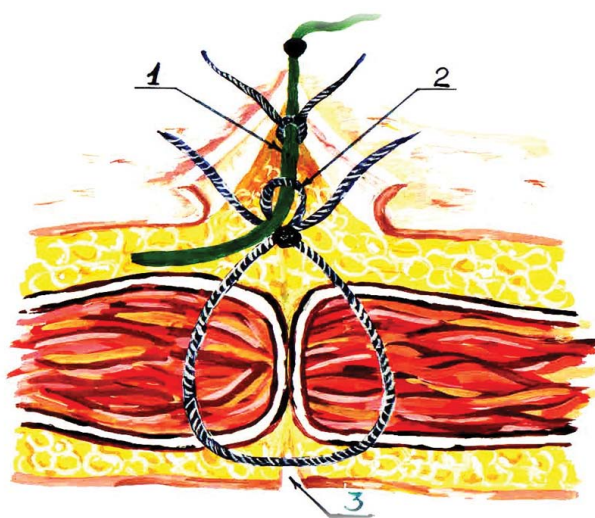


Рис. 2. Схематизированный вид послойно ушитой срединной лапаротомной раны со смыканием петель-«бантиков» вокруг блокирующей монофиламентной нити.

Условные обозначения: 1 — опорная блокирующая монофиламентная нить с затянутой петлей-«бантиком» первого съёмного шва; 2 — затягиваемая петля-«бантик» второго съёмного шва; 3 — щель между краями неушитой брюшины.

Fig. 2. Schematic view of a layer-by-layer sutured median laparotomic wound with the closing of the «bow» loops around the blocking monofilament thread.

Legend: 1 — supporting blocking monofilament thread with the “bow” loop of the first removable suture; 2 — “bow” loop of the second removable suture; 3 — the slit between the edges of non-sutured peritoneum.

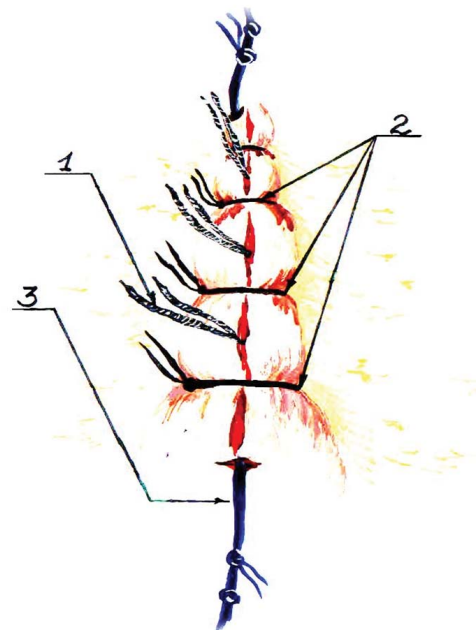


Рис. 3. Вид лапаротомной раны после ушивания съёмными дренирующими мышечно-апоневротическими швами.

Условные обозначения: 1 — свободные нити съёмного шва; 2 — кожные швы; 3 — блокирующая монофиламентная нить, фиксированная к коже швом.

Fig. 3. Type of laparotomic wound after suturing with removable draining musculo-aponeurotic sutures.

Legend: 1 — free threads of a removable draining suture; 2 — skin sutures; 3 — blocking monofilament thread fixed to the skin with a suture.

Дренирование подкожной клетчатки «активируют» перемещением выведенных концов нитей апоневротических швов вдоль ушитой раны, от одного кожного шва к другому. Ежедневная «активация» в течение первых 3–4 суток периода экссудативного воспаления препятствует слипанию краев кожной раны, что обеспечивает отток серозного экссудата и предотвращает нагноение. Помутнение раневого отделяемого, превращение серозного экссудата в гнойный знаменует начинающееся клинически значимое нагноение, которое можно прервать продлением «активации» до 7–8 дней. Во время «активации» следует промывать рану между кожными швами из шприца 0,02% раствором хлоргексидина и вакуумировать ее точечно («перкуSSIONно»), используя для этого мощный электроотсос и наконечник в виде металлической трубки диаметром 0,5 см, с рабочей частью, имеющей единственное торцовое отверстие (рис. 4).

Прочный апоневротический рубец формируется к 18–20 дню, когда и производят снятие СДМАШ [5, 9, 10]. Для их снятия извлекают монофиламентную нить, что освобождает петли-«бантики» от блокировки. «Бантики» развязывают потягиванием за одну из нитей мышечно-aponевротического шва. Признаком развязывания служит ощущение продергивания и появление над кожей участка нити белого цвета. Эту нить обрезают и тягой за второй конец извлекают шов целиком.

Для изучения динамики экссудативно-пролиферативного процесса в подкожной и предбрюшинной клетчатке лапаротомной раны у 10 больных основной группы наблюдений выполнены цитологические исследования раневых отпечатков по М. П. Покровской и М. С. Макарову (1942) [11].

Больные, вошедшие в основную и контрольную группы наблюдений, оперировались в течение одного и того же периода времени разными хирургами в зависимости от их приверженности к традиционному шву лапаротомной раны или к СДМАШ.

Результаты и обсуждение

Выше сообщалось о различной этиологии распространенного перитонита, имевшей место в сравниваемых двух группах больных. Из сравнения содержания табл. 1 и 2 создается представление, что степень тяжести состояния больных обуславливают причины имеющегося у них перитонита и принадлежность его к вторичной и особенно третичной разновидности. Общеизвестно, что этиология, преобладающая в основной группе наблюдений, может обу-

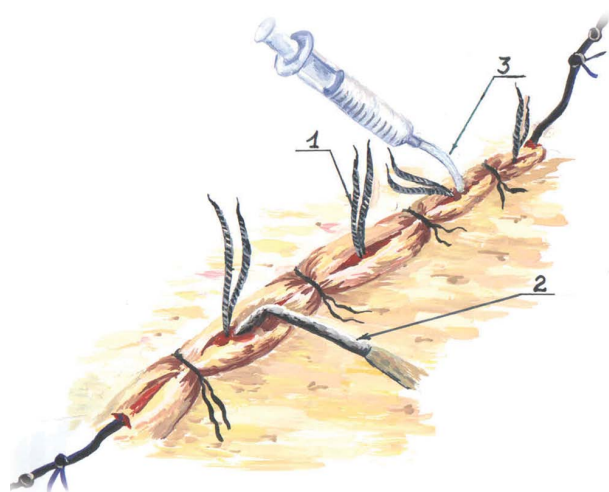


Рис. 4. Промывание раны раствором антисептика, точечное вакуумирование электроотсосом. Условные обозначения: 1 — свободные нити съемного дренирующего шва; 2 — трубчатый наконечник электроотсоса с рабочей частью, имеющей одно торцовое отверстие; 3 — шприц с водным раствором антисептика.

Fig. 4. Washing the wound with antiseptic solution, point vacuum evacuation.

Legend: 1 — free threads of a removable draining suture; 2 — tubular tip of electric evacuator with the working part having one frontal hole; 3 — syringe with the water antiseptic solution.

словить более тяжелое течение перитонита и повышенную летальность [5, 12, 13]. Низкая летальность в наших наблюдениях находит объяснение в возможности эвакуации самых тяжелых больных в НИИ — Краевую клиническую больницу № 1 им. профессора С.В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края. С другой стороны, на фоне факторов, утяжеляющих течение перитонита, представляется более очевидным достоверное снижение числа гнойных осложнений и случаев острой спаечной кишечной непроходимости в основной группе наблюдений (табл. 2).

После применения съемных дренирующих мышечно-aponевротических швов в основной группе наблюдений выявлен только один случай (2,2%) поверхностного нагноения. В отдаленные послеоперационные сроки у этого пациента отмечено появление признаков спаечной болезни брюшины. Второй случай спаечной болезни в основной группе наблюдений отмечен у больной, видимо, перенесшей инфильтрат в области ушитой лапаротомной раны, который рассосался без нагноения. В контрольной группе нагноение лапаротомной раны произошло у 34 (34,7%) пациентов. Независимо от глубины нагноительного процесса у 19 человек (19,4%)

Таблица 2. Результаты оперативного лечения больных распространенным перитонитом в ранние и отдаленные сроки**Table 2.** Results of the surgical treatment of patients with advanced peritonitis in the early and late periods

Группы наблюдений и количество больных	Исход заболевания		Заживление лапаротомных ран первичным натяжением	Послеоперационное течение лапаротомной раны			Спаечная болезнь брюшины (СББ) в отдаленные сроки после выписки из стационара		
	выписано	умерло. Летальность		всего больных с гнойными осложнениями	в том числе		всего больных с СББ	в том числе	
					с поверхностными нагноениями	с глубокими нагноениями		пролечено консервативно при дискинетической и интермиттирующей СББ	оперировано по поводу острой спаечной кишечной непроходимости
	n	n P±m	n P±m	n P±m	n	N	n P±m	n	n P±m
Основная группа — 50 больных (СДМАШ)	46	4 8,0±3,8%	45 97,8±1,4%	1 2,2±1,9%	1	-	2 4,3±2,0%	2 4,3±2,0%	0,0
Достоверность различий		t=1,79 p>0,05	t=3,8 p<0,001	t=6,4 p			t= 3,2 p0,005	t= 2,8 p0,01	t=2.8 p
Контрольная группа — 99 больных (послойный узловый шов)	98	1 1,0±0,9%	64 65,3±4,7%	34 34,7±4,8%	20	14	19 19,4±3,2%	16 16,3±3,7%	4 2,0±0,4%

из этих 34 пациентов в отдаленные сроки появились признаки спаечной болезни брюшины. Таким образом, данные табл. 2 указывают на достоверную связь между частотой нагноений операционных ран и заболеваемостью спаечной болезнью брюшины. Спаечная болезнь развивалась как у пациентов контрольной группы, так и у больных основной группы наблюдений, пропорционально числу нагноений лапаротомной раны, происшедших в раннем послеоперационном периоде.

В зависимости от принадлежности к первой или второй группе наблюдений, вероятно, в связи с различной частотой и тяжестью осложнений со стороны лапаротомной раны, спаечная болезнь проявлялась по-разному и требовала дифференцированного подхода к лечению. Так, у больных основной группы спаечная болезнь носила дискинетический характер, и ее редкие проявления купировались спазмолитиками, стимулирующими клизмами, физиотерапевти-

ческими процедурами и нестероидными анальгетиками.

В контрольной группе наблюдений у 16 пациентов (из 19 чел.) спаечная болезнь проявилась как дискинетической, так интермиттирующей симптоматологией. В последнем варианте периодически возникали типичные приступы частичной острой кишечной непроходимости, уступающие общепринятому интенсивному лечению с применением сифонных клизм. У 4 пациентов контрольной группы наблюдений возникли тяжелые приступы полной острой спаечной непроходимости кишечника, не уступающие консервативным мероприятиям и потребовавшие срочного оперативного лечения. Причиной кишечной непроходимости у этих больных оказались висцеро-париетальные спайки. В одном случае они оказались плоскостными, инфильтративными, вызвавшими компрессию и ангуляцию в тонкокишечном конгломерате, широко и протяженно сросшем-

ся с лапаротомным рубцом. У 3-х пациентов непроходимость была вызвана также висцеро-париетальными спайками, но уже в виде тяжелей, странгулирующих петли тонких кишок. Вероятнее всего, эти тяжи возникли в результате «созревания» плоскостных висцеро-париетальных сращений по мере исчезновения в них инфильтрации и формирования протяженных спаек из зрелой соединительной ткани.

Здесь уместно повториться, что у больных распространенным перитонитом, которым лапаротомную рану закрывали послойным швом, без эффективного дренажа, создавались и сохранялись многие предпосылки для нагноения и появления впоследствии спаечной болезни брюшины. При этом спаечную кишечную непроходимость чаще всего вызывали висцеро-париетальные, а не висцеро-висцеральные спайки, что мы уже отмечали в прежней публикации [14]. Висцеро-париетальный спаечный процесс возникал в раннем послеоперационном периоде как защитная реакция на клинически выраженное нагноение или на воспалительный инфильтрат в области ушитой лапаротомной раны, а также при позднем нагноении с образованием апоневротических лигатурных свищей. В таких ситуациях, в качестве защиты брюшной полости от поступления в нее гноя из инфицированной и недренируемой предбрюшинной клетчатки, выступает большой сальник и петли тонкой кишки, прирастающие инфильтрированными плоскостными висцеро-париетальными сращениями к области брюшинно-aponевротического шва. Инфильтративный процесс в плоскостных висцеро-париетальных спайках поддерживают пропитанные гноем и просто загрязненные, не рассасывающиеся швы апоневроза.

Надежной профилактикой гнойных осложнений лапаротомных ран при распространенном перитоните явились съёмные дренирующие мышечно-aponевротические швы, которые обеспечивают возможность оттока экссудата как из предбрюшинного, так и из подкожного клетчаточных пространств, начиная со стадии серозного воспаления. Отказ от захвата в СДМАШ рассеченной брюшины передней брюшной стенки создает возможность оттока серозного экссудата из предбрюшинной клетчатки в брюшную полость, где он подвергается

дезактивации брюшинным мезотелием. Наружное дренирование подкожной клетчатки при этом обеспечивается «активацией» оттока серозного экссудата путем разъединения склеенных фибрином краев кожной раны в течение всего периода экссудативно-альтеративной дезорганизации.

Благодаря дренажной функции СДМАШ даже при превращении серозного экссудата в серозно-гнойный нам удавалось в 13 случаях из 14 предотвратить клинически значимое нагноение лапаротомной раны и добиться ее заживления по типу первичного натяжения. Для этого требовалось продлить «активацию» оттока до 6–8 суток, выполнять ее 2–3 раза в день с промыванием, точечно-перкуSSIONным вакуумированием раны и использованием повязок с гидрофильными, осмотически активными мазями, не снимая кожных швов. Способность СДМАШ обеспечивать синхронно-однонаправленное течение процессов экссудации и пролиферации в подкожном и предбрюшинном клетчаточных пространствах лапаротомной раны, а также трансформировать воспалительно-дегенеративный раневой процесс в воспалительно-регенеративный, установлена цитологическими исследованиями раневых отпечатков.

Заключение

Результаты выполненного исследования позволяют считать, что одной из основных причин послеоперационной спаечной болезни брюшины при распространенном перитоните является нагноение лапаротомной раны. Наиболее тяжелая форма спаечной болезни — острая кишечная непроходимость, требующая хирургического лечения, является результатом компрессии плоскостными инфильтративными висцеро-париетальными спайками кишок, вовлеченных в спаечный процесс, либо их странгуляции протяженными висцеро-париетальными тяжами, возникающими в результате эволюции плоскостных висцеро-париетальных сращений. Использование СДМАШ при оперативном лечении распространенного гнойного перитонита не только предупреждает нагноение лапаротомных ран, но и достоверно снижает вероятность развития всех разновидностей спаечной болезни, вызванных висцеро-париетальными сращениями брюшины.

Список литературы

1. Восканян С.Э., Кызласов П.С. Профилактика спаечной болезни брюшной полости — современное стояние проблемы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2011; 170(5): 93–96.
2. Плечев В.В., Тимербулатов В.М., Корнилаев П.Г. *Спаечная болезнь брюшины*. В кн.: Савельев С.В., редактор. *80 лекций по хирургии*. М.: Литтерра; 2008: 456–467.
3. Баранов Г.А., Карбовский М.Ю. Сравнительная оценка качества жизни больных, оперированных по поводу спаечной кишечной непроходимости. *Хирургия им. Н.И. Пирогова*. 2012; 9: 70–74.
4. Шальков Ю.Л. *Спаечный синдром*. М.: Бином; 2011: 240.
5. Бенсман В.М., Савченко Ю.П., Щерба С.Н. и др. Выбор способа закрытия лапаротомной раны в комплексе хирургического лечения распространенного перитонита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 5: 19–24. DOI: 10.25207/1608-6228-2015-5-19-24.
6. Бенсман В.М., Павленко С.Г., Сиюхов Ш.Т., Щерба С.Н. Съёмные развязывающиеся дренирующие апоневротические швы в комплексе профилактики нагноения лапаротомных ран. *Кубанский научный медицинский вестник*. 1995; 2–3: 41–44.
7. Каншин Н.Н. *Несформированные кишечные свищи и гнойный перитонит*. М.: Профиль; 2007: 160.
8. Авакимян В.А., Каририди Г.К., Авакимян С.В. и др. Программированная лапаротомия в лечении разлитого гнойного перитонита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 12–16. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-12-16
9. Бенсман В.М., Щерба С.Н. Съёмные дренирующие апоневротические и мышечно-aponевротические швы в профилактике нагноений лапаротомных ран. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2000; 159(1): 64–67.
10. Саакян А.С. Тактика ушивания лапаротомной раны в urgentной абдоминальной хирургии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 1995; 2–3(9–10): 44–46.
11. Покровская М.П., Макаров М.С. *Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран*. М.: Медгиз; 1942: 43.
12. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонова М.И. *Перитонит: Практическое руководство*. М.: Литтерра; 2006: 208.
13. Горский В.А., Воленко А.В., Фаллер А.П. и др. Тактическая доктрина лечения больных распространенным перитонитом в зависимости от микробной контаминации брюшной полости и выраженности паралитической кишечной непроходимости. *Современная медицина*. 2018; 2(10): 133–138.
14. Бенсман В.М., Шальков Ю.Л., Савченко Ю.П. и др. Патоморфогенез спаечной болезни и его прикладное значение. *Материалы VIII Всероссийской конференции общих хирургов, Самара, 14–17 мая 2014*. Самара; 2014: 34–36.

References

1. Voskanyan S.E., Kyzlasov P.S. Profilaktika spaechnoi bolezni bryushnoi polosti — sovremennoe stoyanie problemy. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2011; 170(5): 93–96 (In Russ.).
2. Plechev V.V., Timerbulatov V.M., Kornilaev P.G. *Spaechnaya bolezni' bryushiny*. In: Savel'ev S.V., ed. *80 lektii po khirurgii*. Moscow: Litterra; 2008: 456–467.
3. Baranov G.A., Karbovskii M.Yu. Quality of life among patients, operated on the reason of the adhesive ileus. *Khirurgiya im. N.I. Pirogova*. 2012; 9: 70–74 (In Russ., English Abstract).
4. Shal'kov Yu.L. *Spaechnyi sindrom*. Moscow: Binom; 2011: 240 (In Russ.).
5. Bensman V.M., Savchenko Y.P., Scherba S.N. et al. Choice way of closing a wound in the abdominal wall complex surgical treatment of peritonitis prevalence. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2015; 5: 19–24 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2015-5-19-24
6. Bensman V.M., Pavlenko S.G., Sijuhov Sh.T., Scherba S.N. S»emnye razvyazyvayushchiesya dreniruyushchie aponevroticheskie shvy v komplekse profilaktiki nagnoeniya laparotomnykh ran. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 1995; 2–3: 41–44 (In Russ.).
7. Kanshin N.N. *Nesformirovannye kishechnye svishchi i gnoyni peritonit*. Moscow: Profil'; 2007: 160 (In Russ.).
8. Avakimyan V.A., Karipidi G.K., Avakimyan S.V. et al. Programmed laparotomy in the treatment of general purulent peritonitis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2017; 24(6): 12–16 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-12-16
9. Bensman V.M., Shcherba S.N. S»emnye dreniruyushchie aponevroticheskie i myshechno-aponevroticheskie shvy v profilaktike nagnoenii laparotomnykh ran. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2000; 159(1): 64–67 (In Russ.).
10. Saakyan A.S. Taktika ushivaniya laparotomnoi rany v urgentnoi abdominal'noi khirurgii. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 1995; 2–3(9–10): 44–46 (In Russ.).

11. Pokrovskaya M.P., Makarov M.S. *Tsitologiya ranevogo ekssudata kak pokazatel' protsessa zazhivleniya ran*. Moscow: Medgiz; 1942: 43 (In Russ.).
12. Savel'ev V.S., Gel'fand B.R., Filimonova M.I. *Peritonit: Prakticheskoe rukovodstvo*. Moscow: Litterra; 2006: 208 (In Russ.).
13. Gorskii V.A., Volenko A.V., Faller A.P. et al. Tactical doctrine of treatment of patients with common peritonitis depending on microbial contamination of the abdominal cavity and the severity of paralytic intestinal obstruction. *Sovremennaya Meditsina*. 2018; 2(10): 133–138 (In Russ.).
14. Bensman V.M., Shal'kov Yu.L., Savchenko Yu.P. et al. Patomorfogenez spaechnoi bolezni i ego prikladnoe znachenie. *Proceedings of the VIII All-Russian Conference of General Surgeons, Samara, May 14–17, 2014*. Samara; 2014: 34–36 (In Russ.).

Контактная информация / Corresponding author

Саакян Эдгар Азатович; тел.: +7 (961) 539-75-39; ул. Красная, д. 228, кв. 27, г. Усть-Лабинск, 352330, Россия.

e-mail: skriminskaya89@mail.ru

Edgar A. Saakyan; tel.: +7 (961) 539-75-39; Krasnaya str., 228-27, Ust-Labinsk, 352330, Russia.

e-mail: skriminskaya89@mail.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО НЕОПИОИДНОГО АНАЛЬГЕТИКА НА ОСНОВЕ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА ИОННЫХ КАНАЛОВ TRPA1

Е. А. Бесхмельницына*, М. В. Покровский, А. А. Должиков, Т. В. Автина,
Н. И. Жернакова, А. А. Пересыпкина

*Медицинский институт Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего профессионального образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия*

Аннотация

Цель. Изучить анальгетическую и противовоспалительную активность инновационной молекулы под лабораторным шифром ZC02-0012 из группы селективных блокаторов ионного канала TRPA1.

Материалы и методы. Исследование анальгетической активности ZC02-0012 проводили в тестах: горячей пластины и уксуснокислых корчей. Тест горячей пластины выполнен на белых лабораторных мышах. Субстанцию ZC02-0012 вводили в дозах 1, 3 и 9 мг/кг. В качестве препарата сравнения был выбран «Кеторол» в дозе 3,48 мг/кг. Для изучения анальгетических эффектов в тесте горячей пластины intactных белых лабораторных мышей помещали на разогретую до 55° пластину с целью определения базового уровня болевой чувствительности. Затем разделенным на группы животным вводили исследуемые вещества и повторяли тест горячей пластины через 30, 60, 90 и 120 минут. Для изучения анальгетических эффектов в тесте уксуснокислых корчей белым лабораторным крысам вводили субстанцию ZC02-0012 в дозах 0,46, 1,38 и 4,15 мг/кг. В качестве препарата сравнения был выбран «Кеторол» в дозе 1,6 мг/кг. Спустя 30 минут после внутримышечного введения и спустя 60 минут после внутрижелудочного введения осуществляли внутрибрюшинное введение 0,75% раствора уксусной кислоты из расчета 1 мл на 100 г массы животного. Подсчет количества корчей начинали спустя 15 минут от момента введения уксусной кислоты и продолжали в течение 30 минут. Противовоспалительные эффекты субстанции ZC02-0012 были изучены на модели острого экссудативного воспаления в ответ на субплантарное введение в правую заднюю лапку мыши 0,02 мл 2% водного раствора формальдегида. Через 4 часа после введения флогистика оценивали массу отека лапки. Субстанцию ZC02-0012 в дозах 1, 3 и 9 мг/кг и препарат сравнения Диклофенак в дозе 13,91 мг/кг вводили внутрижелудочно либо внутримышечно за 45 минут до введения флогистика. О наличии и выраженности противовоспалительной активности судили по ингибирующему эффекту, выраженному в процентах.

Результаты. Установлено, что анальгетическая активность ZC02-0012 превышает таковую для кеторола как при внутримышечном, так и при внутрижелудочном пути введения по результатам тестов горячей пластины в дозах 3 и 9 мг/кг и уксуснокислых корчей в дозах 1,38 и 4,15 мг/кг, а противовоспалительная активность ZC02-0012 в дозах 3 и 9 мг/кг сопоставима с таковой для препарата «Диклофенак».

Заключение. Инновационная молекула под лабораторным шифром ZC02-0012 имеет выраженную анальгетическую и противовоспалительную активность и таким образом представляет интерес для проведения ее дальнейших исследований.

Ключевые слова: ионный канал TRPA1, ZC02-0012, боль, воспаление, «Кеторол», «Диклофенак», НПВС

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бесхмельницына Е.А., Покровский М.В., Должиков А.А., Автина Т.В., Жернакова Н.И., Пересыпкина А.А. Исследование анальгетической и противовоспалительной активности нового неопиоидного анальгетика на основе селективного ингибитора ионных каналов TRPA1. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 77–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-77-87>

Поступила 20.10.2018

Принята после доработки 11.01.2019

Опубликована 25.02.2019

STUDY OF THE ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF A NEW NON-OPIOID ANALGESIC BASED ON A SELECTIVE INHIBITOR OF TRPA1 ION CHANNELS

Evgeniya A. Beskhmel'nitsyna*, Mikhail V. Pokrovskii, Aleksandr A. Dolzhikov, Tat'yana V. Avtina, Nina I. Zhernakova, Anna A. Peresyapkina

*Medical Institute, Belgorod State National Research University,
Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russia*

Abstract

The aim is to study the analgesic and anti-inflammatory activity of an innovative molecule under the ZC02-0012 laboratory code belonging to the group of selective blockers of the TRPA1 ion channel.

Materials and methods. The study of the ZC02-0012 analgesic activity was carried out by the hot plate and acetic acid writhing tests. The hot plate test was performed on white laboratory mice. ZC02-0012 substance was administered in doses of 1, 3 and 9 mg/kg. Ketorol at a dose of 3.48 mg/kg was chosen as the reference drug. To study the analgesic effects in the hot plate test, intact white laboratory mice were placed on a preheated at 55°C plate to determine the base level of pain sensitivity. Then the test substances were administered to the animals divided into groups, and the hot plate test was repeated after 30, 60, 90 and 120 minutes. To study the analgesic effects in the test of acetic acid writhing, white laboratory rats were injected with the ZC02-0012 substance at doses of 0.46, 1.38, and 4.15 mg/kg. Ketorol at a dose of 1.6 mg/kg was chosen as the reference drug. 30 minutes after intramuscular injection and 60 minutes after intragastric administration, the intraperitoneal administration of a 0.75% solution of acetic acid was carried out at the rate of 1 ml per 100 g of animal weight. Counting the number of writhings started 15 minutes after the injection of acetic acid and continued for 30 minutes. The anti-inflammatory effects of the ZC02-0012 substance were studied using a model of acute exudative inflammation in response to the subplantar introduction of 0.02 ml of 2% formaldehyde aqueous solution into the right hind paw of the mouse. 4 hours after the phlogistic introduction, the mass of the edematous paw was evaluated. ZC02-0012 substance at doses of 1, 3 and 9 mg/kg and the Diclofenac reference drug at a dose of 13.91 mg/kg were administered intragastrically or intramuscularly 45 minutes before the introduction of phlogistic. The presence and severity of anti-inflammatory activity was judged by the inhibitory effect, expressed in percentage.

Results. The analgesic activity of ZC02-0012 is found to exceed that for Ketorol in both the intramuscular and intragastric ways of administration according to the results of hot plate tests in doses of 3 and 9 mg/kg and acetic acid writhing in doses of 1.38 and 4.15 mg/kg, while the

anti-inflammatory activity of ZC02-0012 at doses of 3 and 9 mg/kg is shown to be comparable to that of Diclofenac.

Conclusion. The innovative molecule under the ZC02-0012 laboratory code is established to exhibit a pronounced analgesic and anti-inflammatory activity, thus being prospective for further research.

Keywords: TRPA1 ion channel, ZC02-0012, pain, inflammation, Ketorol, Diclofenac, NSAIDs

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

For citation: Beskhmel'nitsyna E.A., Pokrovskii M.V., Dolzhikov A.A., Avtina T.V., Zhernakova N.I., Peresypkina A.A. Study of the Analgesic and Anti-Inflammatory Activity of a New Non-Opioid Analgesic Based on a Selective Inhibitor of TRPA1 Ion Channels. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 77–87. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-77-87>

Submitted 20.10.2018

Revised 11.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

С проблемой болевого синдрома и его купированием приходится сталкиваться врачам практически всех специальностей. По данным Российской ассоциации по изучению боли распространенность хронических болевых синдромов в России варьируется от 13,8 до 56,7%, составляя в среднем 34,3 случая на 100 человек. Более чем 40% людей, страдающих хронической болью, указывают на то, что боль серьезно снижает их качество жизни [1].

В мае 2012 года в Копенгагене состоялся третий международный симпозиум по социальному влиянию боли, в рамках которого была завершена разработка меморандума о необходимости признания правительствами государств — членов Евросоюза хронической боли как заболевания [2]. На сегодняшний день обезболивание во всем мире рассматривается как одно из фундаментальных прав человека [3, 4].

Однако, несмотря на все современные исследования в области фармакологии и фармакотерапии болевого синдрома, разрабатываемые руководства и практические рекомендации для врачей о принципах адекватного купирования боли, зачастую пациенты оказываются без должной терапии [5].

Несмотря на существующие на сегодняшний день рекомендации по лечению болевого синдрома, указывающие на необходимость патогенетической терапии, большинство практикующих врачей продолжают назначать НПВС даже в случаях отсутствия повреждения тканей или воспаления, хотя оптимальное применение НПВС, опиоидных анальгетиков или комбинации препаратов у пациентов с хронической болью до сих пор остается предметом исследований [6].

НПВС получили широкое распространение для купирования боли на всех этапах оказания медицинской помощи. Особенно популярна данная группа препаратов в лечении заболеваний опорно-двигательной системы и суставов, в основе которых лежит воспаление, однако НПВС широко используются не только в ревматологии, но и других областях медицины (кардиология, неврология, онкология и др.) [7]. Рынок НПВС относится к группе М [Рынок препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы] и занимает более 50% его объема как в натуральном, так и в стоимостном выражении [8]. Реализация препаратов данной группы осуществляется преимущественно через аптеки (около 90% продаж), а безрецептурная их продажа, делая их легкодоступными, увеличивает опасность развития осложнений и побочных эффектов фармакотерапии.

На первом месте по частоте развития из всех побочных реакций при приеме НПВС стоит гастроэнтеральная патология [9]. Ульцерогенное действие НПВС обусловлено несколькими механизмами. Большинство НПВС по природе своей являются слабыми кислотами, поэтому оказывают непосредственное негативное влияние на слизистую оболочку желудка. Во-вторых, при длительном их применении происходит снижение выработки гастропротекторных простагландинов, что приводит к уменьшению количества защитной слизи на стенке желудка и, как итог, к эрозированию слизистой оболочки желудка [10, 11].

Длительный прием НПВС может привести к повышению артериального давления вследствие угнетения фермента циклооксигеназы в почках и задержке натрия и воды в организме [11–13]. Обычно цифры артериального дав-

ления изменяются невыраженно, особенно на фоне антигипертензивной терапии, хотя в некоторых случаях может потребоваться увеличение дозы последних [14].

На фоне длительного приема НПВС повышается риск таких осложнений, как лейкопения, агранулоцитоз и тромбоцитопения [15]. Особенно опасно развитие агранулоцитоза, летальность в результате которого достигает 10–30% [16, 17].

В некоторых случаях прием НПВС сопровождается развитием «аспириновой» астмы в связи с преобладанием липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и как следствие с увеличением синтеза лейкотриенов и тромбоксана A₂ — мощных бронхоконстрикторов [12].

Редким осложнением при длительном приеме НПВС является лекарственно-обусловленный гепатит. Токсическое влияние данной группы препаратов на печень связано с активацией хemoоксигеназы-1 и работой системы цитохрома P450 [18], а также предположительно с повреждением митохондрий гепатоцитов [19]. Длительный прием НПВС может привести к повышению уровня креатинина и гиперкалиемии, что в некоторых случаях требует постоянного контроля этих показателей крови [20–22].

Таким образом, несмотря на широкое применение группы НПВС в медицинской практике, вопрос их безопасности остается открытым. Поэтому на сегодняшний день является актуальным поиск новых молекул, способных избирательно блокировать «мишени», непосредственно воспринимающие болевые раздражители и медиаторы воспаления в организме. Одной из таких терапевтических мишеней является ионный канал TRPA1 [23]. На сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке нет лекарственных средств из группы селективных ингибиторов TRPA1, хотя в США несколько инновационных молекул успешно перешли в фазу клинических испытаний.

Целью нашего исследования явилось изучение анальгетической и противовоспалительной активности инновационной молекулы под лабораторным шифром ZC02-0012 из группы замещенных пиазинопиримидинонов, являющейся селективным блокатором ионного канала TRPA1.

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», с соблюдением European Convention

for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 170. Все эксперименты были одобрены Этическим комитетом ФГАОУ ВПО «Белгородского государственного национального исследовательского университета» (НИУ «БелГУ») Министерства образования и науки. Вивисекцию проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 170. Условия содержания животных: стандартная экспериментальная биологически чистая комната, освещение 12ч/12ч светлый/темный цикл, t 22–24 °C.

Исследование анальгетической активности селективного ингибитора ионного канала TRPA1, активной фармацевтической субстанции под шифром ZC02-0012 проводили в двух тестах: горячей пластины и уксуснокислых корчей.

А. Тест горячей пластины

Эксперименты выполнены на белых лабораторных мышах массой 22–28 г. С целью моделирования болевого синдрома животных помещали на разогретую до 55° горячую пластину (Hot-Plate LE7406, Panlab Harvard Apparatus) и фиксировали время в секундах до момента первого облизывания ими лапок. Затем все животные были разделены на группы в зависимости от вводимых веществ и пути введения:

I группа — контрольная, введение ПЭГ-400 внутривенно (n=15);

II группа — внутривенное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 1 мг/кг (n=15);

III группа — внутривенное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 3 мг/кг (n=15);

IV группа — внутривенное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 9 мг/кг (n=15);

V группа — внутривенное введение референсного препарата «Кеторол» в дозе 3,48 мг/кг (n=15);

VI группа — контрольная, введение ПЭГ-400 внутримышечно (n=15);

VII группа — внутримышечное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 1 мг/кг (n=15);

VIII группа — внутримышечное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 3 мг/кг (n=15);

IX группа — внутримышечное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 9 мг/кг (n=15);

X группа — внутримышечное введение референсного препарата «Кеторол» в дозе 3,48 мг/кг (n=15).

Через 30, 60, 90 и 120 минут после введения исследуемых веществ экспериментальных животных повторно помещали на разогретую до 55° пластину и фиксировали время в секундах до момента первого облизывания ими лапок. О наличии анальгетического действия судили по увеличению времени пребывания животного на горячей пластине.

Б. Тест уксуснокислых корчей

Эксперименты выполнены на имбредных крысах массой 200–220 г, которым внутрижелудочно либо внутримышечно вводили исследуемые вещества.

I группа — контрольная, ПЭГ-400 внутримышечно;

II группа — внутрижелудочное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 0,46 мг/кг (n=15);

III группа — внутрижелудочное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 1,38 мг/кг (n=15);

IV группа — внутрижелудочное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 4,15 мг/кг (n=15);

V группа — внутрижелудочное введение референсного препарата «Кеторол» в дозе 1,6 мг/кг (n=15);

VI группа — контрольная, ПЭГ-400 внутримышечно;

VII группа — внутримышечное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 0,46 мг/кг (n=15);

VIII группа — внутримышечное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 1,38 мг/кг (n=15);

IX группа — внутримышечное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 4,15 мг/кг (n=15);

X группа — внутримышечное введение референсного препарата «Кеторол» в дозе 1,6 мг/кг (n=15).

Через 30 минут после внутримышечного введения и через 1 час после внутрижелудочного введения исследуемых веществ вызывали

«корчи» путем внутрибрюшинного введения 0,75% раствора уксусной кислоты из расчета 1 мл на 100 г массы тела животного. Спустя 15 минут от введения раствора уксусной кислоты производили подсчет количества корчей в течение 30 минут. Корчи — характерные движения животных, включающие сокращения брюшных мышц, чередующихся с их расслаблением, вытягивание задних конечностей и прогибание спины [24]. О наличии анальгетического действия судили по уменьшению количества корчей по сравнению с группой контроля, рассчитывая его по формуле:

$$\frac{C_k - C_o}{C_k} \times 100\%,$$

где C_o и C_k — число «корчей» после и до введения препарата соответственно.

Противовоспалительная активность селективного ингибитора ионного канала TRPA1, активной фармацевтической субстанции под шифром ZC02-0012 исследована на модели острого экссудативного воспаления. Эксперименты выполнены на белых лабораторных мышах массой 22–28 г, которым внутрижелудочно либо внутримышечно вводили исследуемые вещества.

I группа — контрольная, введение ПЭГ-400 внутрижелудочно (n=15);

II группа — внутрижелудочное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 1 мг/кг (n=15);

III группа — внутрижелудочное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 3 мг/кг (n=15);

IV группа — внутрижелудочное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 9 мг/кг (n=15);

V группа — внутрижелудочное введение референсного препарата «Диклофенак» в дозе 13,91 мг/кг (n=15);

VI группа — контрольная, введение ПЭГ-400 внутримышечно (n=15);

VII группа — внутримышечное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 1 мг/кг (n=15);

VIII группа — внутримышечное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 3 мг/кг (n=15);

IX группа — внутримышечное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1 в дозе 9 мг/кг (n=15);

Х группа — внутримышечное введение референсного препарата «Диклофенак» в дозе 13,91 мг/кг (n=15).

Экссудативный отек вызывали спустя 45 минут от момента введения исследуемых веществ путем субплантарной инъекции в правую заднюю стопу мышей 0,02 мл 2% водного раствора формальдегида. Противовоспалительный эффект оценивали по степени ингибирования прироста отека стопы на фоне препаратов по сравнению с контролем — группой нелеченых животных. Массу стопы измеряли через 4 часа (на пике отека) после инъекции флогистика на электронных весах с точностью до 1 мг, в качестве контроля использовали левую лапку того же животного, в которую параллельно с введением флогистика инъектировали равный объем изотонического раствора NaCl. Ингибирующий эффект рассчитывали по формуле:

$$\text{Эинг} = ((\Delta\text{Мк} - \Delta\text{Мо}) \times 100\%) / \Delta\text{Мк},$$

где Эинг — ингибирующий эффект, $\Delta\text{Мк}$ и $\Delta\text{Мо}$ — средний прирост массы отечной стопы в контрольной и опытной группах.

Результаты исследования

А. Результаты исследования анальгетической активности селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012, в тесте горячей пластины (Hot-Plate LE7406, Panlab Harvard Apparatus)

Установлено, что исследуемое вещество в дозе 1 мг/кг как при внутрижелудочном, так и при внутримышечном введении не обладает анальгетическим действием. При этом в дозах 3 и 9 мг/кг селективный ингибитор ионного канала TRPA1 оказывает анальгетическое действие, превосходящее таковое у препарата сравнения кеторола. При этом и при внутрижелудочном, и при внутримышечном введении селективный антагонист ZC02-0012 сохраняет свое анальгетическое действие на протяжении всего периода исследования, вплоть до 120 минуты, тогда как для кеторола данный эффект нивелируется уже к 90 минуте при внутримышечном введении и к 120 минуте при внутрижелудочном применении. Однако нами не было выявлено значимой разницы по выраженности анальгетического эффекта между дозами 3 и 9 мг/кг селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012 (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Динамика показателей теста горячей пластины при внутрижелудочном введении исследуемых веществ ($M \pm m$)

Table 1. Indicator dynamics for the hot plate test with intragastric administration of the studied substances ($M \pm m$)

Вещество	Исходно	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
ПЭГ-400	7,7±0,4	8,0±0,6	8,2±0,4	8,9±0,5	8,8±0,4
ZC02-0012 1 мг/кг	7,6±0,4	9,2±0,4	10,9±0,6	10,5±0,5	9,6±0,5
ZC02-0012 3 мг/кг	7,2±0,5	15,1±0,9**	22,2±1,0**	16,4±0,8**	14,3±0,7**
ZC02-0012 9 мг/кг	7,5±0,5	15,4±0,7**	22,9±1,0**	17,7±1,3**	13,5±1,2**
Кеторол 3,48 мг/кг	7,1±0,4	10,8±0,4*	16,6±0,6*	13,8±0,5*	10,8±0,4

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с ПЭГ-400; ** — $p < 0,05$ в сравнении с кеторолом.

Note: * — $p < 0.05$ in comparison with PEG-400; ** — $p < 0.05$ in comparison with Ketorol.

Таблица 2. Динамика показателей теста горячей пластины при внутримышечном введении исследуемых веществ ($M \pm m$)

Table 2. Indicator dynamics for the hot plate test with intramuscular administration of the studied substances ($M \pm m$)

Вещество	Исходно	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
ПЭГ-400	8,4±0,3	9,1±0,5	9,6±0,5	9,9±0,3	9,8±0,4
ZC02-0012 1 мг/кг	7,3±0,4	10,8±0,9	9,6±0,5	8,5±0,3	8,4±0,5
ZC02-0012 3 мг/кг	7,3±0,5	22,4±1,0**	17,3±0,8**	14,6±0,8**	12,4±0,8**
ZC02-0012 9 мг/кг	7,0±0,5	22,7±1,4**	17,7±1,1**	14,1±0,8**	11,5±0,8**
Кеторол 3,48 мг/кг	7,2±0,5	17,6±0,9*	12,7±0,7*	9,8±0,6	8,3±0,6

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с ПЭГ-400; ** — $p < 0,05$ в сравнении с кеторолом.

Note: * — $p < 0.05$ in comparison with PEG-400; ** — $p < 0.05$ in comparison with Ketorol.

Б. Результаты исследования анальгетической активности селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012, в тесте «уксуснокислых корчей»

Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 3, предварительное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012, в дозе 0,46 мг/кг не имеет анальгетического эффекта как при внутрижелудочном, так и при внутримышечном пути введения. При этом изучаемое вещество ZC02-0012 в дозах 1,38 и 4,15 мг/кг

и препарат сравнения «Кеторол» как при внутрижелудочном, так и при внутримышечном пути введения вызывают четкую анальгезию, проявляющуюся в уменьшении числа корчей по сравнению с группой контроля, однако у селективного антагониста ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012 данный эффект выражен в значимо большей степени, нежели у кеторола. Однако различия в анальгетическом действии между дозами 1,38 и 4,15 мг/кг вещества ZC02-0012 при обоих исследованных путях введения не носили статистически значимого характера.

Таблица 3. Анальгетическая активность селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012, и препарата сравнения «Кеторол» по методике уксуснокислых «корчей»

Table 3. Analgesic activity of the ZC02-0012 selective inhibitor of TRPA1 ion channels and Ketorol reference drug in acetic writhing test

Вещество и доза	Абсолютное число корчей, $M \pm m$	Фармакологическая активность, %
Внутрижелудочное введение		
ПЭГ-400	27,9 $\pm$ 1,5	-
ZC02-0012 0,46 мг/кг	28,6 $\pm$ 1,5	-
ZC02-0012 1,38 мг/кг	9,6 $\pm$ 0,8**	65,6
ZC02-0012 4,15 мг/кг	8,7 $\pm$ 0,6**	68,8
Кеторол 1,6 мг/кг	14,8 $\pm$ 1,0*	46,9
Внутримышечное введение		
ПЭГ-400	25,9 $\pm$ 1,4	-
ZC02-0012 0,46 мг/кг	24,1 $\pm$ 1,5	-
ZC02-0012 1,38 мг/кг	7,1 $\pm$ 0,6**	72,6
ZC02-0012 4,15 мг/кг	6,7 $\pm$ 0,6**	74,13
Кеторол 1,6 мг/кг	12,4 $\pm$ 0,7*	52,12

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с ПЭГ-400; ** — $p < 0,05$ в сравнении с кеторолом.

Note: * — $p < 0.05$ in comparison with PEG-400; ** — $p < 0.05$ in comparison with Ketorol.

В. Результаты исследования противовоспалительной активности селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012

При введении флогогена под апоневроз задней лапы мыши у всех экспериментальных животных развивался выраженный отек. Полученные данные представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4. Противовоспалительная активность селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012, и препарата сравнения «Диклофенак» при внутрижелудочном введении на модели формалинового отека стопы мышей

Table 4. Anti-inflammatory activity of the ZC02-0012 selective inhibitor of TRPA1 ion channels and Diclofenac (reference drug) under intragastric administration in the model of formalin edema of the mouse paw

Вещества и дозы	Масса интактной лапки, $M \pm m$	Масса отеочной лапки, $M \pm m$	Прирост массы, г $M \pm m$	Прирост массы, % $M \pm m$	Ингибирующий эффект, %
ПЭГ-400	118,8 $\pm$ 3,1	179,3 $\pm$ 6	60,5 $\pm$ 3,8	50,8 $\pm$ 2,8	-
ZC02-0012 1 мг/кг	114,1 $\pm$ 3,6	169,5 $\pm$ 4,0	55,3 $\pm$ 2,6	49,3 $\pm$ 2,0	2,73

Продолжение таблицы 4

ZC02-0012 3 мг/кг	120,3 $\pm$ 1,6	142,3 $\pm$ 2,0*	22,0 $\pm$ 1,6*	18,4 $\pm$ 1,4*	63,78
ZC02-0012 9 мг/кг	116,7 $\pm$ 2,2	135 $\pm$ 2,3*	18,3 $\pm$ 1,0*	15,8 $\pm$ 1,0*	68,78
«Диклофенак» 13,91 мг/кг	122,3 $\pm$ 1,9	141,5 $\pm$ 2,5*	19,1 $\pm$ 1,8*	15,7 $\pm$ 1,5*	69,05

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с ПЭГ-400.**Note:** * — $p < 0.05$ in comparison with PEG-400.

Таблица 5. Противовоспалительная активность селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012, и препарата сравнения «Диклофенак» при внутримышечном введении на модели формалинового отека стопы мышей

Table 5. Anti-inflammatory activity of the ZC02-0012 selective inhibitor of TRPA1 ion channels and Diclofenac (reference drug) under intramuscular administration in the model of formalin edema of the mouse paw

Вещества и дозы	Масса интактной лапки, М $\pm$ м	Масса отечной лапки М $\pm$ м	Прирост массы, г М $\pm$ м	Прирост массы, % М $\pm$ м	Ингибирующий эффект, %
ПЭГ-400	115,2 $\pm$ 3,8	173,9 $\pm$ 6,8	58,7 $\pm$ 4,1	50,8 $\pm$ 3,2	-
ZC02-0012 1 мг/кг	114,3 $\pm$ 3,7	169,6 $\pm$ 4,8	57,7 $\pm$ 4,0	49,1 $\pm$ 3,3	3,5
ZC02-0012 3 мг/кг	123,1 $\pm$ 1,9	144,4 $\pm$ 2,6*	21,3 $\pm$ 1,4*	17,3 $\pm$ 1,1*	66
ZC02-0012 9 мг/кг	116,5 $\pm$ 1,3	134,0 $\pm$ 2,0*	17,5 $\pm$ 1,7*	15,0 $\pm$ 1,5*	70,4
«Диклофенак» 13,91 мг/кг	123,2 $\pm$ 2,4	141,9 $\pm$ 2,6*	18,7 $\pm$ 1,3*	15,3 $\pm$ 1,2*	69,85

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с ПЭГ-400.**Note:** * — $p < 0.05$ in comparison with PEG-400.

Из представленных таблиц видно, что однократное внутривенное и внутримышечное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012, в дозе 1 мг/кг не оказывает статистически значимого влияния на экссудативную фазу воспаления, то есть практически не уменьшает выраженность отека задней лапы у мышей на введение 2% водного раствора формалина. В то же время, однократное внутривенное и внутримышечное введение селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012, в дозе 3 и 9 мг/кг, а также препарата сравнения «Диклофенак» в дозе 13,91 мг/кг статистически значимо угнетало выраженность отека задней лапы животного. Однако при сравнении эффекта исследуемого вещества под шифром ZC02-0012 и «Диклофенак» при расчете ингибирующего эффекта значимой разницы между его выраженностью выявлено не было, так же как не было выявлено разницы по выраженности противовоспалительной активности между дозами 3 и 9 мг/кг селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012. Таким образом, противовоспалительная активность селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012, сопоставима с наиболее активным по силе

противовоспалительного действия препаратом из группы НПВС — «Диклофенак».

Выводы

Селективный ингибитор ионного канала TRPA1, вещество под шифром ZC02-0012, обладает анальгетическим действием, превосходящим таковое у препарата сравнения «Кеторол», имеющим наибольшую анальгетическую активность в группе НПВС, сопоставимую, по некоторым данным, с опиоидными анальгетиками. Анальгетическое действие проявлялось в увеличении латентного периода пребывания белых лабораторных мышей на разогретой до 55° пластине в тесте «горячей пластины» и уменьшением количества «корчей» в ответ на внутривенное введение слабого раствора уксусной кислоты лабораторным крысам линии Wistar.

Селективный ингибитор ионного канала TRPA1, вещество под шифром ZC02-0012, обладает противовоспалительным действием, сопоставимым по выраженности с диклофенаком натрия, препаратом с наибольшей противовоспалительной активностью из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Противовоспалительное действие проявлялось в угнетении отека задней лапки мыши в ответ на подапоневротическое введение

ние 2% раствора формалина после введения исследуемых веществ.

Анальгетическая и противовоспалительная активность селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012, отсутствовала в дозе 1 мг/кг и была мак-

симально выражена в дозе 3 мг/кг. При этом достоверной разницы по выраженности эффектов между дозой 3 и 9 мг/кг выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии у селективного ингибитора ионного канала TRPA1, вещества под шифром ZC02-0012, явно выраженного дозозависимого действия.

Список литературы

1. Данилов А.Б. *Новые подходы в лечении пациентов с хронической болью*. URL: <http://www.lvrach.ru/2009/04/7634652/>
2. The Societal Impact of Pain. *European positioning statement: chronic pain fundamental for European health*. International multi-stakeholder platform acknowledges chronic pain as disease in its own-European policy-makers challenged to respond. 2012. [Accessed on June 27, 2012]. Accessed from <http://www.sip-platform.eu/sip-2012.html>.
3. Gwyther L., Brennan F., Harding R. Advancing palliative care as a human right. *J. Pain Symptom Manage.* 2009; 38(5): 767–774. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.03.003
4. Hall J.K., Boswell M.V. Ethics, law, and pain management as a patient right. *Pain Physician.* 2009; 12(3): 499–506.
5. Varrassi G., Müller-Schwefe G., Pergolizzi J. et al. Pharmacological treatment of chronic pain — the need for CHANGE. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26(5): 1231–1245. DOI: 10.1185/03007991003689175
6. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A. et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 115(12): 1634–1642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424
7. Abramova S.N., Lazareva G.A. Pharmacotherapy exacerbations of chronic inflammatory conditions of female genital sphere using to Gepon and Longidaza. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* 2016; 2(4): 55–67. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-55-67
8. Жураховская Д.В., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном уровне. Современные проблемы науки и образования. 2014; (2). URL: <http://www.science-education.ru/116-12853>
9. Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology.* 2000; 119(2): 521–535.
10. El-Setouhy D.A., Gamiel A.A., Badawi A.A. et al. Comparative study on the in vitro performance of blister molded and conventional lornoxicam immediate release liquitablets: accelerated stability study and anti-inflammatory and ulcerogenic effects. *Pharm. Dev. Technol.* 2017; 22(2): 256–265. DOI: 10.1080/10837450.2016.1221423
11. Halici Z., Polat B., Cadirci E. et al. Inhibiting renin angiotensin system in rate limiting step by aliskiren as a new approach for preventing indomethacin induced gastric ulcers. *Chem. Biol. Interact.* 2016; 258: 266–275. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.09.011
12. Михайлов И.Б. *Настольная книга врача по клинической фармакологии. Руководство для врачей*. СПб.: Фолиант; 2001: 736.
13. Bjorkman D.J. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use in the United States: risk factors and frequency of complications. *Am. J. Med.* 1999; 107(6A): 3S–8S.
14. Bahmani M., Sarrafchi A., Shirzad H. et al. Cardiovascular toxicity of cyclooxygenase inhibitors and promising natural substitutes. *Curr. Pharm. Des.* 2017; 23(6): 952–960. DOI: 10.2174/1381612822666161006144942
15. Strom B.L., Carson J.L., Schinnar R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and neutropenia. *Arch. Int. Med.* 1993; 153(18): 2119–2124.
16. Oude Munnik T.H., Annink-Smoors M., Hom H.W., Sportel E.T. Agranulocytosis and septic shock after metamizole use. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2016; 160: A9464.
17. Pedrazas López D., de Pablo Márquez B, García Font D., Sánchez García E. Methamizole-induced agranulocytosis. *Med Clin (Barc).* 2016; 146(7): e41. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.07.008
18. Bort R., Ponsoda X., Jover R. et al. Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 288(1): 65–72.
19. Teoh N.C., Farrell G.C. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Liver Dis.* 2003; 7(2): 401–413.
20. Pathan E., Gaitonde S., Rajadhyaksha S. et al. A longitudinal study of serum creatinine levels in patients of rheumatoid arthritis on long term NSAID therapy. *J. Ass. Phys. Ind.* 2003; 51: 1045–1049.
21. Van Staa T.P., Travis S., Leufkens H.G., Logan R.F. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology.* 2004; 126(7): 1733–1739.

22. Zhang X., Donnan P.T., Bell S., Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*. 2017; 18(1): 256. DOI: 10.1186/s12882-017-0673-8
23. Beskhnelnitsyna E.A., Korokin M.V., Avtina T.V. et al. Ion channel TRPA1 is a promising therapeutic target for treatment of pain. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2015; 1(1): 20–22. DOI: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-21-24
24. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей*. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Под общ. ред. Р.У. Хабриева. 2-изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2005: 832.

References

1. Danilov A.B. *Novye podkhody v lechenii patsientov s khronicheskoi bol'yu*. URL: <http://www.lvrach.ru/2009/04/7634652/> (In Russ.).
2. The Societal Impact of Pain. *European positioning statement: chronic pain fundamental for European health*. International multi-stakeholder platform acknowledges chronic pain as disease in its own-European policy-makers challenged to respond. 2012. [Accessed on June 27, 2012]. Accessed from <http://www.sip-platform.eu/sip-2012.html>.
3. Gwyther L., Brennan F., Harding R. Advancing palliative care as a human right. *J. Pain Symptom Manage*. 2009; 38(5): 767–774. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.03.003
4. Hall J.K., Boswell M.V. Ethics, law, and pain management as a patient right. *Pain Physician*. 2009; 12(3): 499–506.
5. Varrassi G., Müller-Schwefe G, Pergolizzi J. et al. Pharmacological treatment of chronic pain — the need for CHANGE. *Curr. Med. Res. Opin*. 2010; 26(5): 1231–1245. DOI: 10.1185/03007991003689175
6. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A. et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 115(12): 1634–1642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424
7. Abramova S.N., Lazareva G.A. Pharmacotherapy exacerbations of chronic inflammatory conditions of female genital sphere using to Gepon and Longidaza. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 2(4): 55–67. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-55-67
8. Zhurakhovskaya D.V., Loskutova E.E., Vinogradova I.A. Marketingovy analiz farmatsevticheskogo rynka nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov na regional'nom urovne. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2014; (2). URL: <http://www.science-education.ru/116-12853> (In Russ.).
9. Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology*. 2000; 119(2): 521–535.
10. El-Setouhy D.A., Gamiel A.A., Badawi A.A. et al. Comparative study on the in vitro performance of blister molded and conventional lornoxicam immediate release liquitablets: accelerated stability study and anti-inflammatory and ulcerogenic effects. *Pharm. Dev. Technol*. 2017; 22(2): 256–265. DOI: 10.1080/10837450.2016.1221423
11. Halici Z., Polat B., Cadirci E. et al. Inhibiting renin angiotensin system in rate limiting step by aliskiren as a new approach for preventing indomethacin induced gastric ulcers. *Chem. Biol. Interact*. 2016; 258: 266–275. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.09.011
12. Mikhailov I.B. *Nastol'naya kniga vracha po klinicheskoi farmakologii. Rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: Foliant; 2001: 736 (In Russ.).
13. Bjorkman D.J. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use in the United States: risk factors and frequency of complications. *Am. J. Med*. 1999; 107(6A): 3S–8S.
14. Bahmani M., Sarrafchi A., Shirzad H. et al. Cardiovascular toxicity of cyclooxygenase inhibitors and promising natural substitutes. *Curr. Pharm. Des*. 2017; 23(6): 952–960. DOI: 10.2174/1381612822666161006144942
15. Strom B.L., Carson J.L., Schinnar R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and neutropenia. *Arch. Int. Med*. 1993; 153(18): 2119–2124.
16. Oude Munnik T.H., Annink-Smoors M., Hom H.W., Sportel E.T. Agranulocytosis and septic shock after metamizole use. *Ned. Tijdschr. Geneesk*. 2016; 160: A9464.
17. Pedrazas López D., de Pablo Márquez B, García Font D., Sánchez García E. Methamizole-induced agranulocytosis. *Med Clin (Barc)*. 2016; 146(7): e41. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.07.008
18. Bort R., Ponsoda X., Jover R. et al. Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1999; 288(1): 65–72.
19. Teoh N.C., Farrell G.C. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Liver Dis*. 2003; 7(2): 401–413.
20. Pathan E., Gaitonde S., Rajadhyaksha S. et al. A longitudinal study of serum creatinine levels in patients of rheumatoid arthritis on long term NSAID therapy. *J. Ass. Phys. Ind*. 2003; 51: 1045–1049.

21. Van Staa T.P., Travis S., Leufkens H.G., Logan R.F. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology*. 2004; 126(7): 1733–1739.
22. Zhang X., Donnan P.T., Bell S., Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*. 2017; 18(1): 256. DOI: 10.1186/s12882-017-0673-8
23. Beskhmel'nitsyna E.A., Korokin M.V., Avtina T.V. et al. Ion channel TRPA1 is a promising therapeutic target for treatment of pain. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2015; 1(1): 20–22. DOI: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-21-24
24. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv: uchebnoe posobie dlya sistemy poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachei*. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya, Nauchnyi tsentr ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. R.U. Khabriev, ed. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: Meditsina; 2005: 832.

Контактная информация / Corresponding author

Бесхмельница Евгения Александровна;
тел.: +7 (960) 620-11-88; пер. 5-й Сургутский, д. 21а, г. Белгород, 308036, Россия.

e-mail: evgeny_b89@mail.ru

Evgeniya A. Beskhmel'nitsyna; +7 (960) 620-11-88; 5th Surgutskiy ave., 21a, Belgorod, 308036, Russia.

e-mail: evgeny_b89@mail.ru

СИМУЛЬТАННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ И ДЕФОРМАЦИЙ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

О. Ю. Гербали*, А. В. Косенко

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
б-р Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295006, Россия

Аннотация

Цель. Оптимизировать лечение больных с послеоперационными вентральными грыжами, деформацией передней брюшной стенки и желчнокаменной болезнью.

Материалы и методы. Исследованы 36 больных с осложненными формами послеоперационных вентральных грыж, деформацией передней брюшной стенки и желчнокаменной болезнью в возрасте 36–74 лет, соотношение мужчины/женщины 12:24. По классификации Тоскина — Жебровского грыжи малых размеров были у 3 (8,3%) больных, грыжи средних размеров — у 12 (33,3%) больных, грыжи обширных размеров — у 15 (41,7%) больных и гигантские у остальных 6 (16,7%) пациентов. По SWR-classification грыжи срединной локализации наблюдались у 14 (38,9%) пациентов, боковой локализации — у 7 (19,4%), сочетанной локализации — у 15 (41,7%) больных. Все больные прооперированы. Применяли как аутопластические, так и протезирующие методики операций. Различные варианты деформации передней брюшной стенки устранялись с помощью абдоминопластики. Всем больным симультанно выполнена лапароскопическая холецистэктомия.

Результаты. Послеоперационные осложнения возникли у 11 (30,5%) больных. Преобладали стойкие серомы (6–54,5% больных). У 3 (27,2%) пациентов — нагноение раны, у 1 (9,1%) — ранняя послеоперационная кишечная непроходимость. Послеоперационная пневмония наблюдалась у одного больного.

Заключение. Успех в оперативном лечении данной категории больных находится в тесной связи с индивидуальным дифференцированным подходом в выборе метода операции и ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: послеоперационные вентральные грыжи, деформации брюшной стенки, холецистэктомия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гербали О.Ю., Косенко А.В. Симультанные вмешательства у больных с осложненными формами послеоперационных вентральных грыж и деформаций передней брюшной стенки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 88–93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-88-93>

Поступила 12.11.2018

Принята после доработки 15.01.2019

Опубликована 25.02.2019

SIMULTANEOUS INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH COMPLICATED FORMS OF POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIA AND ANTERIOR ABDOMINAL WALL DEFORMATIONS

Oksana Yu. Gerbali*, Aleksandr V. Kosenko

Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University,
Lenina ave., 5/7, Simferopol, 295006, Russia

Abstract

The aim is to optimize the treatment of patients with postoperative ventral hernias, anterior abdominal wall deformations and cholelithiasis.

Materials and methods. 36 patients with complicated forms of postoperative ventral hernias, anterior abdominal wall deformation and cholelithiasis aged 36–74 years, under the 12:24 male/female ratio were studied. According to the classification of Toskin — Zhebrovsky, small-sized, medium-sized, extensive and gigantic hernias were observed in 3 (8.3%), 12 (33.3%), 15 (41.7%) and 6 (16.7%) patients, respectively. According to the SWR-classification, the hernia of the median, lateral and combined localization was observed in 14 (38.9%), 7 (19.4%) and 15 (41.7%) patients, respectively. All patients were operated. Both autoplasmic and prosthetic techniques of operations were used. Various forms of the anterior abdominal wall deformation were eliminated with the help of abdominoplasty. Laparoscopic cholecystectomy was performed simultaneously in all patients.

Results. Postoperative complications occurred in 11 (30.5%) patients, with persistent seroma prevailing (6–54.5% of patients). In 3 (27.2%) patients wound suppuration was observed, in 1 (9.1%) — early postoperative intestinal obstruction. Postoperative pneumonia was observed in one patient.

Conclusion. Success in the surgical treatment of such patients is determined by whether an individualized differentiated approach was used in choosing the method of surgery and the management of patients in the postoperative period.

Keywords: postoperative ventral hernia, abdominal wall deformations, cholecystectomy

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

For citation: Gerbali O.Yu., Kosenko A.V. Simultaneous Interventions in Patients with Complicated Forms of Postoperative Ventral Hernia and Anterior Abdominal Wall Deformations. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 88–93. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-88-93>

Submitted 12.11.2018

Revised 15.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

Проблема хирургического лечения симультанной патологии является актуальной в настоящее время. По данным ВОЗ, наличие у многих пациентов сочетанных хирургических заболеваний составляет 20–30% [1]. В практической хирургии существуют трудности при выборе тактики комплексного хирургического лечения, а также ведения послеоперационного периода у больных с различными, довольно частыми сочетаниями таких заболеваний, как желчнокаменная болезнь (ЖКБ), послеоперационные грыжи брюшной стенки (ПГБС), ожирение [2, 3]. Часто эти заболевания отягощают течение друг друга, сопровождаются осложнениями в послеоперационном периоде и приводят к повышению частоты неблагоприятных исходов [4].

Накоплены данные о том, что ожирение ассоциируется с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта, дисбалансом местных кишечных гормонов и иммунными нарушениями, осложняющими течение многих заболеваний желчного пузыря, гастродуоденальной зоны и брюшной стенки [5]. Пациенты, страдающие ожирением, составляют от половины до двух третей всех больных с ПБГ [6]. Проведение симультанных операций у больных с ожирением характеризуется определенными сложностями как в технике проведения операций, так и ведении послеоперационного периода. Избыточная масса тела предрасполагает к сердечно-легочным осложнениям [7]. Комбинация коморбидных заболеваний органов ЖКТ формирует категорию сложных больных, подобные комбинации часто заставляют отказываться от оперативного вмешательства даже опытных хирургов. И здесь главным направлением является принцип дифференцированного индивидуального подхода к выбору метода операции. Ведь неправильный выбор оперативного вмешательства может привести к повышению внутрибрюшного давления, а соответственно, к сердечно-легочным осложнениям [8].

Остается проблематичным лечение осложненных форм ПБГ при наличии колостом; кишечных и панкреатических свищей; у больных с повышенным риском инфекционных, сердечно-сосудистых и легочных осложнений; при наличии в зоне рубцов окололигатурных гранул и микроабсцессов, а также очагов острого и хронического воспаления [9, 10]. Стремление оптимизировать лечение больных с симультанной патологией при осложненных формах ПБГ и деформаций передней брюшной стенки определило цель нашей работы.

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения больных с ПБГ, деформацией передней брюшной стенки и желчнокаменной болезнью.

Материалы и методы

Представлен опыт лечения 36 больных с осложненными формами ПБГ, деформацией передней брюшной стенки и ЖКБ. Мужчин было 12 (33,3%), женщин 24 (66,7%). Возраст больных колебался от 36 до 74 лет. Распределение больных по критериям классификации J. P. Chevrel и A. M. Rath (2000) [1] представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных ПБГ по критериям классификации J. P. Chevrel и A. M. Rath

Table 1. Distribution of patients with postoperative ventral hernias based on J. P. Chevrel and A. M. Rath classification criteria

Критерии классификации	Больные с ПБГ (n=36)
1. По локализации	
Срединная (M)	14 (38,9%)
Боковая (L)	7 (19,4%)
Сочетанная (ML)	15 (41,7%)
2. Ширина грыжевых ворот	
W1 (до 5 см)	3 (8,3%)
W2 (5–10 см)	12 (33,3%)
W3 (10–15 см)	15 (41,7%)
W4 (более 15 см)	6 (16,7%)
3. Частота рецидивов	
R0	16 (44,5%)
R1	7 (19,4%)
R2	4 (11,1%)
R3	8 (22,2%)
R4	1 (2,8%)

В работе применен алгоритм клинического обследования и выбора метода лечения больных с осложненными ПБГ, включающий в себя: оценку величины и характера грыжи; выявление сопутствующих хирургических заболеваний и соответственно планирование симультанных операций; планирование объема предоперационной подготовки, а также методов профилактики прогнозируемых послеоперационных осложнений; выбор наиболее рационального метода операции. Пластические операции с послойной адаптацией краев грыжевого де-

фекта мы относим к радикальным («натяжная пластика»). Варианты операций без сближения краев грыжевого дефекта считали паллиативными («ненатяжная пластика»). У всех больных различные виды герниопластики сочетались с классической абдоминопластикой и лапароскопической холецистэктомией.

Результаты и обсуждение

У 36 больных наблюдались следующие осложнения: ущемления у 2 (5,6%) больных; не-вправимость грыжи с клиническими проявлениями частичной кишечной непроходимости — у 10 (27,8%) больных; мацерации и изъязвления в зоне грыжевого выпячивания — у 6 (16,7%) пациентов, лигатурные свищи — у 4 (11,1%) пациентов; воспалительные инфильтраты — у 8 (22,2%) больных. Очаги хронического воспаления, выявленные на УЗИ — у 3 (8,3%) больных, абсцесс брюшной стенки — 1 (2,7%) пациент, кишечные свищи в зоне грыжи — у 2 (5,6%) пациентов.

Как следует из табл. 2, симультанные заболевания терапевтического профиля наблюдались у подавляющего большинства больных, что учитывалось в длительности и качестве предоперационной подготовки.

Таблица 2. Симультанные заболевания терапевтического профиля

Table 2. Simultaneous diseases of therapeutic profile

Заболевания	n (%)
Гипертоническая болезнь (I, II, III)	23 (63,9)
Ишемическая болезнь сердца	16 (44,4)
Инфаркт в анамнезе	2 (5,6)
Пороки сердца	1 (0,3)
Хронические обструктивные заболевания легких (бронхит, пневмония, бронхиальная астма)	11 (30,6)
Ожирение	36 (100,0)
Сахарный диабет	8 (22,2)
Варикозное расширение вен	9 (25,0)

Все сопутствующие заболевания на момент оперативного вмешательства были компенсированы. Основными направлениями профилактики послеоперационных осложнений были: антибактериальная терапия, селективная деконтаминация кишечника, энтеросорбция, подготовка кожных покровов и области операции. Проводилась также профилактика бронхолегочных и сердечно-сосудистых осложнений.

Симультанные хирургические операции выполнены у всех больных.

Факторами высокой степени риска послеоперационных осложнений со стороны раны, а также экстрабdomинальных осложнений считали: наличие очагов «дремлющей» инфекции в тканях грыжи, которые имели место у 23 (63,9%) больных; сопутствующая хроническая патология дыхательной и сердечно-сосудистой систем у 53 (147,2%) больных; возраст старше 60–74 лет (17–47,2%); послеоперационный парез кишечника на фоне выраженной и чрезвычайно выраженной степени спаечного процесса у 10 (27,8%), продолжительность операции более 3 часов у всех больных; значительное повышение внутрибрюшного давления при пластике грыжевых ворот и в раннем послеоперационном периоде — у 32 (88,9%). Кроме этих факторов риска учитывали и другие, такие как наличие ожирения у 36 (100,0%), сахарного диабета у 8 (22,2%) пациентов.

Радикальные операции («натяжная» пластика) были применены у 28 (77,8%) больных. Корригирующие операции произведены у 8 (22,2%) больных. Аутопластические методы применены у 15 (41,7%) больных. Многослойная аутодермопластика по Шалимову — Troppoli применялась при нижне-срединных грыжах (Мб), при ширине грыжевого дефекта 9/1–9/2 (26–72,2% больных). Аллопластические методы применены у 21 (58,3%) больных. Показаниями к протезирующим операциям считали: рецидивные и многократно-рецидивирующие вентральные грыжи; грыжи больших размеров (обширные и гигантские) при дряблой брюшной стенке в связи с атрофией мышц, фасций и апоневроза; все случаи грыж, возникших на фоне признаков грыжевой болезни.

При грыжевых дефектах W2–W3, если позволяло состояние больного, производилось укрепление зоны пластики эксплантатом, размещенным между брюшиной и мышечно-апоневротическим слоем. Этот метод применен у 10 (27,8%) больных. У 8 (22,3%) больных при ширине грыжевого дефекта больных W2–W3 эксплантат располагался непосредственно со стороны брюшной полости с отграничением от кишечника лоскутом большого сальника. У 9 (25,0%) больных трансплантат размещен впереди мышечно-апоневротического слоя.

По модифицированной методике Devlin прооперировано 10 больных при вентральных грыжах W1–R1. Способ заключается в комбинированной эксплантации в верхних отделах живота по технологии onlay с минимальным на-

тяжением тканей. При невозможности выполнения радикальной операции, а также у больных с ущемленными грыжами производили пластику грыжевого дефекта по типу паллиативной грыжи, или «ненатяжную» пластику. Использовали различные варианты грыжесечения.

При обширных и гигантских грыжевых дефектах одним из важных условий комбинированной герниопластики являлось максимально возможное использование собственных тканей больного. Грыжевой мешок иссекать полностью считаем нецелесообразным. Его участки могут быть использованы как для закрытия брюшной полости, так и для создания капсулы, ограничивающей эксплантат от подлежащих органов и представляющей подкожно-жировую основу. Примером такой операции является способ комбинированной герниопластики по Тоскину — Жебровскому, который был применен в 6 случаях. Операции Ramirez и Rivers-Stoppa у больных с осложненными формами ПВГ не применяли.

Всем больным произведена лапароскопическая холецистэктомия и традиционная абдоминопластика. Специальным методом, дополняющим традиционное лечение тяжелой категории больных, был активный контроль над течением раневого процесса с использованием УЗИ брюшной полости (ежедневно, начиная со вторых суток после операции). При выявлении скоплений серозной жидкости (серома) производили пункции с удалением содержимого. Серомы относили к осложнениям только при поздней диагностике и самостоятельном опорожнении через кожные швы, а также в тех случаях, когда присоединялась инфекция. Следует отметить, что данное осложнение возникает не всегда. Здесь немаловажное значение имеет техника ушивания раны и способ эксплантации

протезирующего материала. При *inlay* и *sublay* технологии серомы наблюдаются редко. При *onlay* технологии в условиях адекватного дренирования раны серома часто сопутствует методике. Лечение серомы включало в себя физиотерапевтические мероприятия, дренирование с активной аспирацией или ежедневные пункции со строгим соблюдением асептики.

Послеоперационные осложнения возникли у 11 (30,5%) больных. Преобладали стойкие серомы (6,0–54,5% больных). У 3 (27,2%) пациентов — нагноение раны, у 1 (9,1%) — ранняя послеоперационная кишечная непроходимость. Послеоперационная пневмония наблюдалась у одного больного.

Заключение

1. Факторами, определяющими особенности клинического течения осложненных ПВГ, являются симультанные заболевания терапевтического и хирургического профиля.
2. Успех в оперативном лечении данной категории больных находится в тесной связи с индивидуальным дифференцированным подходом в выборе метода операции и качества предоперационной подготовки больного.
3. Симультанные операции у больных с послеоперационной вентральной грыжей, ЖКБ и деформацией передней брюшной стенки являются методом выбора и могут быть рекомендованы в стационарах, где есть соответствующее оборудование и владеющие методикой специалисты.
4. Анализ результатов хирургической коррекции, осложненных ПВГ при симультанной патологии, выявил высокую эффективность данного метода лечения.

Список литературы

1. Жебровский В.В. *Атлас операций на органах брюшной полости*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009: 450.
2. Попова И.Р. Распространенность заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 22(5): 24–30.
3. Горбатюк И.Б. Клиническая и морфологическая характеристика хронического холецистита и холестероза желчного пузыря у больных с ишемической болезнью сердца и ожирением. *Украинский медицинский альманах*. 2012; 2(15): 39–42.
4. Helgstrand F., Rosenberg J., Kehlet H. et al. Low risk of trocar site hernia repair 12 years after primary laparoscopic surgery. *Surg. Endosc.* 2011; 25(11): 3678–3682.
5. Верстюк Н.Г., Сеньютович Н.Р. Диагностическое значение иммунореактивного инсулина, лептина и альдостерона у больных с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне ожирения и хронического холецистита. *Галицкий врачебный вестник*. 2010; 17(4): 15–17.
6. Ничитайло М.Ю. Особенности выполнения лапароскопических операций у больных с ожирением. *Клиническая хирургия*. 2012; 8: 32–33.

7. Zdichavsky M., Bashin Y.A., Blumenstock G. et al. Impact of risk factors for prolonged operative time in laparoscopic cholecystectomy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24(9): 1033–1038. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328354ad6e
8. Шевченко К.В., Щербатых А.В., Соколова С.В. Результаты протезирующей пластики передней брюшной стенки при лечении послеоперационных вентральных грыж. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2014; 3(97): 57–61.
9. Сердюков М.А., Зурнадзьянц В.А., Кикбеков Э.А., Ашуров Ф.А. Сочетанные операции как метод, благотворно влияющий на качество жизни пациента. *Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского.* 2017; 1: 176.
10. Ильченко Ф.Н. Симультантные вмешательства у больных с послеоперационной грыжей и сопутствующим ожирением. *Клиническая хирургия.* 2012; 8: 18.

References

1. Zhebrovskii V.V. *Atlas operatsii na organakh bryushnoi polosti.* M.: ООО «Meditinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2009: 450 (In Russ.).
2. Popova I.R. Rasprostranennost' zabolevani organov pishchevarenia u patsientov s izbytochnoi massoi tela i ozhireniem. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2012; 22(5): 24–30 (In Russ.).
3. Gorbatyuk I.B. Klinicheskaya i morfologicheskaya kharakteristika khronicheskogo kholetsistita i kholes-teroza zhelchnogo puzyrya u bol'nykh s ishemicheskoi boleznyu serdtsa i ozhireniem. *Ukrainskii Meditsinskii Al'manakh.* 2012; 2(15): 39–42 (In Russ.).
4. Helgstrand F., Rosenberg J., Kehlet H. et al. Low risk of trocar site hernia repair 12 years after primary laparoscopic surgery. *Surg. Endosc.* 2011; 25(11): 3678–3682.
5. Verstyuk N.G., Senyutovich N.R. Diagnosticheskoe znachenie immunoreaktivnogo insulina, leptina i al'dosterona u bol'nykh s nealkogol'noi zhirovoi boleznyu pecheni na fone ozhireniya i khronicheskogo kholetsistita. *Galitskii Vrachebnyi Vestnik.* 2010; 17(4): 15–17 (In Russ.).
6. Nichitailo M.Yu. Osobennosti vypolneniya laparoskopicheskikh operatsii u bol'nykh s ozhireniem. *Klinicheskaya Khirurgiya.* 2012; 8: 32–33 (In Russ.).
7. Zdichavsky M., Bashin Y.A., Blumenstock G. et al. Impact of risk factors for prolonged operative time in laparoscopic cholecystectomy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24(9): 1033–1038. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328354ad6e
8. Shevschenko K.V., Shcherbatykh A.V., Sokolova S.V. The results of prosthetic plasty of the anterior abdominal wall at the treatment of postoperative ventral hernias. *Byulleten' VSNTs SO RAMN.* 2014; 3(97): 57–61 (In Russ., English abstract).
9. Serdyukov M.A., Zurnadzh'yants V.A., Kikbekov E.A., Ashurov F.A. Sochetannye operatsii kak metod blagotvorno vliyayushchii na kachestvo zhizni patsienta. *Al'manakh Instituta Khirurgii im. A.V. Vishnevskogo.* 2017; 1: 176 (In Russ.).
10. Il'chenko F.N. Simul'tannye vmeshatel'stva u bol'nykh s posleoperatsionnoi gryzhei i soputstvuyushchim ozhireniem. *Klinicheskaya Khirurgiya.* 2012; 8: 18 (In Russ.).

Контактная информация / Corresponding author

Гербали Оксана Юрьевна; тел.: +7 (978) 856-56-96; ул. Фурманова, д. 8, г. Симферополь, 295053, Россия

e-mail: oksana.gerbali@mail.ru

Oksana Yu. Gerbali; tel.: +7 (978) 856-56-96; Furmanova str., 8, Simferopol, 295053, Russia

e-mail: oksana.gerbali@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ТРАХЕОСТОМИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОНТАКТНЫМИ МЕДИАСТИНИТАМИ

А. Л. Громов^{1,*}, М. А. Губин², С. В. Иванов¹, Д. С. Тишков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Студенческая ул., д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация

Цель. Оценка влияния экстренной и плановой трахеостомии на основные показатели стационарного лечения больных с контактными медиастинитами.

Материал и методы. Настоящая работа выполнена на базе отделения челюстно-лицевой хирургии Курской областной клинической больницы. С целью проведения сравнительной оценки результатов лечения больные с контактными медиастинитами (46 человек, период наблюдения 2008–2017 гг.) были разделены на 2 подгруппы: контрольную (25 человек: 7 женщин, 18 мужчин), лечение которых проводилось без наложения трахеостомы; и основную группу (21 человек: 9 женщин, 12 мужчин), выполнялась трахеостомия. Оценивали этиологические и микробиологические характеристики заболевания, общую продолжительность стационарного лечения, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (койко-дни), зависимость исхода заболевания (летальный исход, выздоровление) в зависимости от характера оперативного пособия (выполнение трахеостомии).

Результаты. Установлено статистически значимое влияние трахеостомического пособия на общую продолжительность госпитализации и уровень летальности ($p < 0,05$). Несмотря на выявленные статистически достоверные между подгруппами различия по уровню летальности ($p < 0,05$), точный критерий Фишера влияния трахеостомии на исход заболевания не определяет ($p > 0,05$). Следовательно, в настоящее время вопрос не может быть решен однозначно и требует дальнейших исследований и математического анализа.

Заключение. Выполнение трахеостомического пособия достоверно увеличивает сроки стационарного лечения больных с контактными одонтогенными медиастинитами ($p < 0,05$). Отсутствует зависимость между наличием трахеостомы и продолжительностью интенсивной терапии в отделении реанимации ($p > 0,05$).

Ключевые слова: одонтогенный медиастинит, трахеостома, флегмона шеи, исход заболевания, летальность, одонтогенная инфекция

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Громов А.Л., Губин М.А., Иванов С.В., Тишков Д.С. Влияние трахеостомии на показатели стационарного лечения у пациентов с контактными медиастинитами. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 94–100. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-94-100>

Поступила 17.11.2018

Принята после доработки 16.01.2019

Опубликована 25.02.2019

EFFECT OF TRAHEOSTOMY ON THE INPATIENT TREATMENT OF PATIENTS WITH CONTACT MEDIASTITIS

Aleksandr L. Gromov^{1,*}, Mikhail A. Gubin², Sergei V. Ivanov¹, Denis S. Tishkov¹

¹ Kursk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Karla Marksa str., 3, Kursk, 305041, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract

The aim was to assess the impact of emergency and planned tracheostomy on the main indicators of inpatient treatment in patients with contact mediastinitis.

Materials and methods. This work was performed on the basis of the Department of Maxillofacial Surgery of the Kursk Regional Clinical Hospital. In order to conduct a comparative assessment of the treatment results, the patients with contact mediastinitis (46 people, surveyed period 2008–2017) were divided into 2 subgroups: control (25 people, 7 women, 18 men), who were treated without a tracheostomy; and the main group (21 people: 9 women, 12 men), with tracheostomy performed. The etiological and microbiological characteristics of the disease, the total duration of inpatient treatment, the length of stay in the resuscitation and intensive care units (bed-days), the dependence of the disease outcome (death, recovery) on the form of surgical intervention (tracheostomy) were evaluated.

Results. A statistically significant effect of tracheostomy on the total duration of hospitalization and mortality rate was established ($p < 0.05$). Despite the statistically significant differences between the subgroups in terms of mortality ($p < 0.05$), Fisher's exact test failed to determine the effect of tracheostomy on the disease outcome ($p > 0.05$). Consequently, at present this issue cannot be resolved unambiguously and requires further research and mathematical analysis.

Conclusion. The implementation of tracheostomy significantly increases the duration of inpatient treatment of patients with contact odontogenic mediastinitis ($p < 0.05$). There is no relationship between the tracheostomy and the duration of intensive care in the intensive care unit ($p > 0.05$).

Keywords: odontogenic mediastinitis, tracheostomy, neck phlegmon, outcome of the disease, mortality, odontogenic infection

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

For citation: Gromov A.L., Gubin M.A., Ivanov S.V., Tishkov D.S. Effect of Traheostomy on the Inpatient Treatment of Patients with Contact Mediastinitis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 94–100. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-94-100>

Submitted 17.11.2018

Revised 16.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

Гнойный медиастинит — воспаление клетчатки средостения. По источнику инфицирования различают первичные (посттравматические, послеоперационные) [1, 2] и вторичные медиастиниты, в том числе контактные и инфильтративные [3, 4]. Контактный одонтогенный медиастинит является тяжелым гнойным осложнением воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи [5, 6]. Одонтогенные медиастиниты развиваются в результате распространения гнойного экссудата по протяжению при флегмоне окологлоточного пространства и дна полости рта, по ходу сосудисто-нервного пучка шеи [7], а также по околопищеводной и претрахеальной клетчатке [8], диагностированы у 30,7% больных с одонтогенным сепсисом [9].

Клиническая картина одонтогенного медиастинита характеризуется тяжелым или крайне тяжелым состоянием пациента, учащенным и поверхностным дыханием, а в отдельных случаях — признаками воспаления легких, гангренной легких [10, 11]. Возможна резкая одышка до 45–50 дыхательных движений в минуту, судорожный кашель [12–14]. Нередко развивается острая дыхательная недостаточность, характерная для гнойных процессов с вовлечением глубоких клетчаточных пространств дна полости рта и шеи [15].

Одним из важнейших методов лечения острой дыхательной недостаточности, в том числе при невозможности интубации, является трахеостомия [7, 16]. Трахеостомия выполняется также при одонтогенном медиастините [8, 17]. Частота экстренных трахеостомических пособий при наличии прогрессирующей гнилостно-некротической флегмоны шеи может достигать 100% [9]. Однако обоснованность выполнения ранней экстренной трахеостомии у больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области вызывает сомнения, так как не исключены серьезные и жизнеугрожающие осложнения (повреждение органов шеи, кровотечение, распространение гнойного процесса) [10, 18].

Целью исследования является оценка влияния экстренной и плановой трахеостомии на основные показатели стационарного лечения больных с одонтогенными медиастинитами.

Материал и методы исследования

Настоящая работа выполнена на базе отделения челюстно-лицевой хирургии Курской областной клинической больницы. С целью проведения сравнительной оценки результа-

тов лечения больные с флегмонами шеи и контактными медиастинитами (46 человек, период наблюдения 2008–2017 гг.) были разделены на 2 подгруппы: контрольную (25 человек: 7 женщин, 18 мужчин), лечение которых проводилось без наложения трахеостомы; и основную группу (21 человек: 9 женщин, 12 мужчин), выполнялась трахеостомия. Оценивали этиологические и микробиологические характеристики заболевания, общую продолжительность стационарного лечения, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (койко-дни), зависимость исхода заболевания (летальный исход, выздоровление) от характера оперативного пособия (выполнение трахеостомии). Участники исследования подписывали информированное согласие. Методы, используемые в данном исследовании, одобрены Локальным комитетом по этике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для статистической обработки результатов использована программа STATISTICA 6.1. Статистическая нулевая гипотеза о соответствии нормальному закону проверена с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для проверки различий изучаемых признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, применяли критерий Колмогорова — Смирнова. Для проверки различий значений признаков, являющихся относительными величинами, использовали критерий Стьюдента для относительных величин (t-критерий). Зависимость между исходом заболевания и используемой схемой лечения определяли с использованием точного критерия Фишера. Различия считаются достоверными при вероятности безошибочного прогноза больше 90%, а риск ошибки менее 0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Анализируя исследуемую группу больных, получили следующие результаты (табл. 1).

Таким образом, чаще всего диагностированы одонтогенные медиастиниты (41,3%).

Выполнялось бактериологическое исследование раневого отделяемого, результаты представлены в табл. 2.

Чаще всего встречаются *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *K. pneumoniae*; реже выявляются стрептококки, *E. faecalis*, *Acinetobacter*, *C. albicans*.

В основной подгруппе трахеостомия выполнялась по экстренным (15 больных) и пла-

новым (6 больных) показаниям. Экстренная трахеостомия предшествовала основному оперативному лечению (вскрытию флегмоны, дренированию средостения) и производилась

Таблица 1. Этиологическая характеристика флегмон глубоких клетчаточных пространств, осложнившихся медиастинитом

Table 1. Etiological characteristics of the phlegmons of deep cellular spaces complicated by mediastinitis

Этиология	Абсолютные величины	%
Одонтогенная	19	41,3
Тонзиллогенная	17	37,0
Другие причины*	10	21,7
Всего	46	100

Примечание: * — осложнения туберкулеза, перфорация грушевидного синуса, инфицированные раны ротоглотки, травматические повреждения области лица и шеи.

Note: * — tuberculosis complications, pyriform sinus perforation, oropharynx infected wounds, traumatic facial and neck injuries.

Таблица 2. Микробиологический мониторинг*

Table 2. Microbiological monitoring*

Наименование микроорганизма	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	17,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10
<i>Enterococcus faecalis</i>	5
<i>Acinetobacter spp.</i>	5
<i>Streptococcus Equi</i>	5
<i>Citrobacter spp.</i>	2,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,5
<i>Candida albicans</i>	2,5
Смешанная флора	7,5
Микроорганизмы не выявлены	22,5

Примечание: * — в некоторых случаях у одного и того же пациента выявлены несколько видов микроорганизмов одновременно, поэтому общая сумма в правом столбце превышает 100%.

Note: * — in some cases, several microorganism species were found in one patient simultaneously; as a result, the total sum in the right column exceeds 100%.

в операционной после однократной неуспешной попытки ларингоскопической интубации трахеи и после двухкратной неуспешной попытки фибробронхоскопической интубации. Плановая трахеостома накладывалась в отделении реанимации и интенсивной терапии отсрочено при наличии продленной искусственной вентиляции легких.

Значимых жизнеугрожающих осложнений при наложении трахеостомы не диагностировано. Общая летальность пациентов с контактными медиастинитами составила 23,9%.

Результаты стационарного лечения пациентов исследуемых подгрупп представлены в табл. 3.

Таблица 3. Сравнительная оценка результатов лечения больных с контактными медиастинитами

Table 3. Comparative evaluation of the treatment results of patients with contact mediastinitis

Параметры лечения	Группы пациентов	
	контроль-ная (n=25)	основная (n=21)
Общая продолжительность стационарного лечения (к/д)	23,0 [21,0;31,0]*	30,8±3,61
Продолжительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (к/д)	3,0 [1;7]	7,0 [4,0;12,0]
Летальность (абсолютное количество)	3*	8

Примечание: * — различия между группами статистически достоверны при $p < 0,05$.

Note: * — differences between the groups are statistically significant at $p < 0,05$.

Обнаружено статистически достоверное различие общей продолжительности стационарного лечения ($p < 0,05$), а также уровня летальности в подгруппах ($p < 0,05$).

Не определено статистически значимого влияния трахеостомии на исход заболевания — летальный или благоприятный (значение точного критерия Фишера p составило 0,08, т.е. $p > 0,05$), притом что уровень летальности в подгруппах различается статистически достоверно ($p < 0,05$).

Полученные результаты указывают на количественное преобладание одонтогенных медиастинитов стафилококковой этиологии (грамположительных), возрастает роль гнойно-воспалительных процессов, ассоцииру-

емых с *K. pneumoniae* (15%), что указывает на возрастающую роль грамотрицательной факультативно-анаэробной неспорообразующей микрофлоры.

Также установлено статистически значимое влияние трахеостомического пособия на общую продолжительность госпитализации и уровень летальности ($p < 0,05$). С учетом того, что длительность пребывания таких пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии не возрастает ($p > 0,05$), можно сделать вывод об удлинении именно постреанимационного периода госпитализации, то есть времени пребывания больного в профильном отделении. Наложение трахеостомы по любым показаниям является травматичным оперативным вмешательством, влияющим на анатомическую структуру и функционирование органов дыхания. В отделении реанимации пациент получает соответствующую интенсивную терапию, проводится планомерная санация дыхательных путей и трахеостомы, осуществляется искусственная вентиляция легких в должных режимах, поэтому влияние трахеостомического пособия на развитие воспалительных и иных осложнений сводится к минимуму.

В профильном отделении пациент переводится на самостоятельное дыхание, в последующем трахеостомическая трубка удаляется, выполняется ушивание трахеостомической раны. Также возможны трудности с санацией трахеобронхиального дерева вплоть до развития острой обструкции или развития гнойного трахеобронхита. Можно предположить увеличение общего периода регенерации и репарации послеоперационных ран в результате совмещения репаративных периодов трахеостомии и дренирования флегмоны шеи, развития син-

дрома взаимного отягощения как следствия двух оперативных вмешательств в одной анатомической области, вследствие чего общая продолжительность стационарного лечения закономерно увеличивается.

Некоторый диссонанс в полученные результаты вносит то обстоятельство, что, несмотря на выявленные с использованием *t*-критерия Стьюдента для относительных величин статистически достоверные между подгруппами различия по уровню летальности ($p < 0,05$), точный критерий Фишера влияния трахеостомии на исход заболевания не определяет ($p > 0,05$). Следовательно, в настоящее время вопрос не может быть решен однозначно и требует дальнейших исследований и математического анализа.

Выводы

1. Преобладают одонтогенные медиастиниты (41,3%), реже диагностированы тонзиллогенные медиастиниты (36,9%), в 21,7% случаев выявлены иные причины медиастинита.
2. При анализе бактериологических посевов раневого отделяемого среди идентифицированных микроорганизмов чаще всего встречаются стафилококки (37,5%), *Klebsiella pneumoniae* (15%), возбудитель не был выявлен в 22,5% случаев.
3. Отсутствует зависимость между наличием трахеостомы и продолжительностью интенсивной терапии в отделении реанимации ($p > 0,05$).
4. Выполнение трахеостомического пособия достоверно увеличивает сроки стационарного лечения больных с контактными одонтогенными медиастинитами ($p < 0,05$).

Список литературы

1. Гостищев В.К. *Инфекции в торакальной хирургии: руководство для врачей*. М.: ООО Графикон; 2004: 583.
2. Губин М.А., Харитонов Ю.М., Громов А.Л. Современные медицинские технологии в диагностике контактного одонтогенного медиастинита. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2010; 9(2): 41–43.
3. Шаргородский А.Г. *Воспалительные заболевания тканей челюстно-лицевой области и шеи: учебное пособие*. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2001: 517.
4. Губин М.А. Харитонов Ю.М., Елькова Н.Л., Киков Р.Н. Итоги изучения сепсиса у стоматологических больных. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2003; 6(2): 55–61.
5. Робустова Т.Г., ред. *Хирургическая стоматология*. М.: Медицина; 2003: 504.
6. Губин М.А., Харитонов Ю.М., Громов А.Л., Кутищев А.Ю. Систематика и классификация тяжелых гнойных осложнений у больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи. *Российский стоматологический журнал*. 2010; 5: 34–36.
7. Колесников В.Н., Ханамиров А.А., Дашевский С.П., Сунцов В.В., Лапин М.А., Микутин О.В. Трахеостомия у пациентов в отделении реанимации: современное состояние проблемы. *Главный врач Юга России*. 2017; 4(57): 19–23.
8. Катанов Е.С., Матвеев В.Ю., Столяров С.И., Краснов Г.Н., Мизуров Н.А. Опыт лечения боль-

- ных острым одонтогенным гнойным медиастинитом. *Практическая медицина*. 2016; 4–1(96): 102–106.
9. Ермоленко С.В., Губин М.А., Струк Ю.В. К лечению острой дыхательной недостаточности при тяжелом одонтогенном сепсисе. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012; 22–1(141): 44–46.
 10. Кирпичев А.А., Лукашов В.Я. Трахеостомия — безусловная необходимость или индивидуальный выбор при хирургическом лечении обширных флегмон головы и шеи? *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 1(143): 106–109.
 11. Лапина Н.В., Скоринова Л.А., Скориков Ю.В. Ортопедическое лечение больных с вторичными деформациями зубов и челюстей вследствие частичной потери зубов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2006; 5–6: 88–89.
 12. Николенько В.Н., Козлов С.В., Кочурова Е.В. Диагностическая значимость исследования ротовой жидкости в онкологии. *Опухоли головы и шеи*. 2013; 1: 39–42.
 13. Кочурова Е.В., Николенько В.Н., Деменчук П.А., Утюж А.С., Локтионова М.В., Терещук С.В. и др. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 2(151): 88–93.
 14. Лапина Н.В., Скоринова Л.А. Ортопедическое лечение больных с заболеваниями пародонта. *Современная ортопедическая стоматология*. 2011; 15: 90–92.
 15. Popkov V.L., Fil'chukova I.A., Lapina N.V., Galenko-Yaroshevskii V.P., Dukhanin A.S. Activity of nitric oxide synthase and concentration of nitric oxide end metabolites in the gingiva under experimental pathological conditions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005; 140(4): 391–393. DOI: 10.1007/s10517-005-0499-4
 16. Скоринова Л.А., Лапина Н.В. Комплексное ортопедическое лечение больных с заболеваниями пародонта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 6(129): 154–157.
 17. Лапина Н.В., Ижнина Е.В., Гришечкин С.Д., Сеферян К.Г., Гришечкин М.С. Исторические аспекты развития медицинской специальности «стоматология». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 162(1): 165–170.
 18. Рустамова Э.В., Лапина Н.В., Сеферян К.Г., Попков В.Л., Ижнина Е.В. Влияние уровня тревожности на качество жизни пациентов с частичным отсутствием зубов и дисфункциональными состояниями ВНЧС на этапах ортопедической реабилитации. *Сеченовский вестник*. 2017; 3(29): 38–43.

References

1. Gostishchev V.K. Infektsii v torakal'noi khirurgii: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: OOO Grafikon; 2004: 583 (In Russ.).
2. Gubin M.A., Kharitonov Yu.M., Gromov A.L. Modern medical technologies in the diagnosis of contact odontogenic mediastinitis. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*. 2010; 9(2): 41–43 (In Russ.).
3. Shargorodskii A.G. *Vospalitel'nye zabolevaniya tkanei chelyustno-litsevoi oblasti i shei: uchebnoe posobie*. Moscow: GOU VUNMTs MZ RF; 2001: 517 (In Russ.).
4. Gubin M.A., Kharitonov Yu.M., El'kova N.L., Kikov R.N. Results of sepsis examination in dental patients. *Prikladnye Informatsionnye Aspekty Meditsiny*. 2003; 6(2): 55–61 (In Russ.).
5. Robustova T.G., ed. *Khirurgicheskaya stomatologiya*. Moscow: Meditsina; 2003: 504 (In Russ.).
6. Gubin M.A., Kharitonov Yu.M., Gromov A.L., Kutishchev A.Yu. Systematics and classification of severe suppurative complications in patients with inflammatory diseases of the maxillofacial and cervical regions. *Rossiiskii Stomatologicheskii Zhurnal*. 2010; 5: 34–36 (In Russ., English abstract).
7. Kolesnikov V.N., Khanamirov A.A., Dashevskiy S.P., Suntsov V.V., Lapin M.A., Mikutin O.V. Tracheostomy in patients in the intensive care unit: the current state of the problem. *Glavnyi Vrach Yuga Rossii*. 2017; 4(57): 19–23 (In Russ., English abstract).
8. Katanov E.S., Matveev V.Yu., Stolyarov S.I., Krasnov G.N., Mizurov N.A. Experience in the treatment of patients with acute odontogenic purulent mediastinitis. *Prakticheskaya Meditsina*. 2016; 4–1(96): 102–106 (In Russ., English abstract).
9. Ermolenko S.V., Gubin M.A., Struk Yu.V. To treatment of acute respiratory failure in severe odontogenic sepsis. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2012; 22–1(141): 44–46 (In Russ.).
10. Kirpichev A.A., Lukashov V.Ya. Tracheostomy — an absolute necessity or individual choice in the surgical treatment of extensive phlegmon of the head and neck? *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2014; 1(143): 106–109 (In Russ., English abstract).
11. Lapina N.V., Skorikova L.A., Skorikov Yu.V. Orthopedic treatment of patients with secondary deformations of the teeth and jaws due to partial loss of teeth. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2006; 5–6: 88–89 (In Russ., English abstract).
12. Nikolenko V.N., Kozlov S.V., Kochurova E.V. Diagnostic significance of the study of oral fluid in oncology. *Opuholi Golovy i Shei*. 2013; 1: 39–42 (In Russ., English abstract).

13. Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Demenchuk P.A., Utyuzh A.S., Loktionova M.V., Tereshchuk S.V. et al. Dental rehabilitation in the complex treatment of patients with maxillofacial neoplasms. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2015; 2(151): 88–93 (In Russ., English abstract).
14. Lapina N.V., Skorikova L.A. Orthopedic treatment of patients with periodontal diseases. *Modern Orthopedic Dentistry*. 2011; 15: 90–92 (In Russ.).
15. Popkov V.L., Fil'chukova I.A., Lapina N.V., Galenko-Yaroshevskii V.P., Dukhanin A.S. Activity of nitric oxide synthase and concentration of nitric oxide end metabolites in the gingiva under experimental pathological conditions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005; 140(4): 391–393. DOI: 10.1007/s10517-005-0499-4
16. Skorikova L.A., Lapina N.V. Comprehensive orthopedic treatment of patients with periodontal disease. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2011; 6(129): 154–157 (In Russ., English abstract).
17. Lapina N.V., Izhnina E.V., Grishechkin S.D., Seferjan K.G., Grishechkin M.S. Historical aspects of medical specialty "dentistry". *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2017; 162(1): 165–170 (In Russ., English abstract).
18. Rustamova E.V., Lapina N.V., Seferyan K.G., Popkov V.L., Izhnina E.V. The impact of anxiety on the quality of life of patients with a partial absence of teeth and dysfunctional conditions of TMJ at the stages of orthopedic rehabilitation. *Sechenovskii Vestnik*. 2017; 3(29): 38–43 (In Russ., English abstract).

Контактная информация / Corresponding author

Громов Александр Леонидович; тел.: +7 (909) 238-54-37, 2-й Автодромный пер., 4, г. Курск, 305005, Россия.

e-mail: gromov.alexandr2011@yandex.ru

Alexander L. Gromov; tel.: +7 (909) 238-54-37, 2nd Avtodromnyi lane, 4, Kursk, 305005, Russia.

e-mail: gromov.alexandr2011@yandex.ru

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ 4-АЛКИЛ-ЗАМЕЩЕННОГО СОЕДИНЕНИЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

М. О. Дудина¹, Е. В. Блинова^{1,*}, И. Я. Моисеева², Е. А. Самышина³,
И. Р. Суслова¹, Д. С. Блинов³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, г. Москва, 119991, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», ул. Красная, д. 40, г. Пенза, 440026, Россия

³ Акционерное общество «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ», ул. Кирова, д. 23, Московская область, г. Старая Купавна, 142450, Россия

Аннотация

Цель. Исследовать острую токсичность соединения АХ-554 при внутрижелудочном введении, а также определить его эффективные цитотоксические концентрацию и дозу.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 76 нелинейных белых лабораторных мышах обоего пола весом 18–22 г, 150 мышах-самцах линии C₅₇BL/6, культуре опухолевых клеток LCC. Острая токсичность 4-алкил-замещенного соединения АХ-554 в виде гранулята таблеточной массы изучена при внутрижелудочном введении с анализом результатов по Литчфилду и Уилкоксоу. Эффективная доза вещества определена в сингенной опухолевой модели на мышах-самцах C₅₇BL/6 с перевитой карциномой легкого Льюис, эффективная концентрация — в культуре опухолевых клеток.

Результаты. Исследование острой токсичности АХ-554 при внутрижелудочном введении в виде гранулята таблеточной массы показало, что оно является нетоксичным веществом. В диапазоне доз от 21,2 до 384 мг/кг АХ-554 подавляет рост опухоли у мышей с сингенной карциномой легкого от 20 до 90%, при этом высшая терапевтическая доза превышает минимально действующую более чем в 18 раз. Полученная закономерность сохраняется и при использовании АХ-554 в культуре опухолевых клеток. Результаты исследования могут быть использованы при создании лекарственного средства на основе соединения АХ-554.

Заключение. Производное 2-амино-4Н-хромена АХ-554 обладает оптимальным профилем безопасности, поскольку является нетоксичным веществом с большой шириотой противоопухолевого действия.

Ключевые слова: соединение 2-амино-4Н-хромена, острая токсичность, внутрижелудочное введение, широта противоопухолевого действия, карцинома легкого Льюис

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансовая поддержка: работа частично поддержана Государственной программой России (№ 14.N08.11.084).

Благодарности: авторы признательны лауреату Государственной премии Российской Федерации профессору С.Я. Скачиловой за любезно предоставленную субстанцию вещества для исследования.

Для цитирования: Дудина М.О., Блинова Е.В., Моисеева И.Я., Самышина Е.А., Суслова И.Р., Блинов Д.С. К вопросу о безопасности 4-алкил-замещенного соединения с противоопухолевым действием. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 101–107. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-101-107>

Поступила 28.10.2018

Принята после доработки 15.01.2019

Опубликована 25.02.2019

ON THE QUESTION OF THE SAFETY OF A 4-ALKYL-SUBSTITUTED COMPOUND WITH ANTI-TUMOUR ACTION

Marina O. Dudina¹, Ekaterina V. Blinova^{1,*}, Inessa Ya. Moiseeva²,
Elena A. Samyshina³, Irina R. Suslova¹, Dmitrii S. Blinov³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Trubetskaya str., 8, Moscow, 119991, Russia

² Penza State University,
Krasnaya str., 40, Penza, 440026, Russia

³ Joint-stock company "All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically Active Substances",
Kirova str., 23, Staraja Kupavna, 142450, Russia

Abstract

The aim was to investigate the acute toxicity of the AX-554 compound following its intragastric administration, as well as to determine the effective cytotoxic concentration and dose of this preparation.

Materials and methods. The study was performed using 76 nonlinear white laboratory mice of both sexes weighing 18–22 g, 150 male mice of C₅₇BL/6 line and LCC tumour cell culture. The acute toxicity of the AX-554 4-alkyl-substituted compound in the form of granulated pellet mass was studied following its intragastric administration, with the results being analysed according to Litchfield and Wilcoxon. The effective dose of the substance was determined using a syngeneic tumour model in C₅₇BL/6 male mice with inoculated Lewis lung carcinoma. The effective concentration of the compound was determined in a tumour cell culture.

Results. Our study of the acute toxicity of AH-554 after its intragastric administration in the form of granulate tablet mass have confirmed AH-554 to be a non-toxic substance. In doses ranging from 21.2 to 384 mg/kg, AH-554 is observed to suppress tumour growth in mice with syngeneic lung carcinoma at a level from 20 to 90%, with the highest therapeutic dose exceeding the minimum effective one by more than 18 times. This pattern is also observed when AH-554 is applied in the culture of tumour cells. The results of this study can be used for developing a pharmaceutical based on the AH-554 compound.

Conclusion. The AH-554 compound, 2-amino-4H-chromene derivative, is characterized by an optimal safety profile due its low toxicity and a wide range of anti-tumour action.

Keywords: 2-amino-4H-chromene compound, acute toxicity, intragastric administration, wide-range anti-tumour activity, Lewis lung carcinoma

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

Financial support: the study has been partly supported by the Russian State program (No. 14.N08.11.084).

Acknowledgements: the authors express their sincere gratitude to Prof. S. Ya. Skachilova, the Russian State Prize winner for granting the synthesized substance for study.

For citation: Dudina M.O., Blinova E.V., Moiseeva I.Ya., Samyshina E.A., Suslova I.R., Blinov D.S. On the Question of the Safety of a 4-Alkyl-Substituted Compound with Anti-Tumour Action. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 101–107. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-101-107>

Submitted 28.10.2018

Revised 15.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

Одним из наиболее существенных обстоятельств, ограничивающих клиническое использование противоопухолевых лекарственных средств, является их высокая токсичность и малая широта терапевтического действия. Недостаточная безопасность химиопрепаратов диктует необходимость поиска новых фармакологических средств, подходов, позволяющих обеспечивать высокую активность и хорошую переносимость при курсовом введении. Одним из перспективных классов веществ с небольшой прямой цитотоксической активностью, селективно подавляющих синтез структурного онкогена в опухолевых клетках — тубулина-бета класса 3 [1], а также ингибирующих внутриклеточные рецепторные киназы [2], являются производные 2-амино-4Н-хроменов [3].

В нашей стране разработана экономически обоснованная химическая технология получения веществ рассматриваемой химической природы с высокой степенью выхода конечного продукта [4]. Одним из достоинств представителей 2-амино-4Н-хроменов является их высокая биодоступность при энтеральном применении, что открывает широкие перспективы для создания пероральной лекарственной формы.

Цель работы: исследовать острую токсичность 4-алкил-замещенного соединения класса аминохроменов АХ-554 при внутрижелудочном введении, а также определить эффективные цитотоксические концентрацию и дозу в аспекте изучения безопасности его применения.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными — Федеральным законом «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 и приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными; правилами содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», введенными

в действие 01.07.2016 и одобренными Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева».

Работа выполнена на 76 нелинейных белых лабораторных мышах обоего пола весом 18–22 г, полученных из филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, 150 мышам-самцам линии C₅₇BL/6, полученных из питомника SPF-лабораторных животных — филиала ФГБУН Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (г. Пушкино), а также на культуре опухолевых клеток карциномы легкого Льюис (LLC).

Использовали гранулят таблеточной массы (готовая лекарственная форма) вещества АХ-554 производства АО «ВНЦ БАВ» (Россия). В опытах *in vivo* гранулят вводили животным через зонд G24 в 2% крахмальном геле. При исследовании на культуре клеток применяли субстанцию АХ-554 (чистота 98,56%) того же производителя.

Острая токсичность АХ-554 изучена при однократном внутрижелудочном введении нелинейным белым лабораторным мышам (по 6 особей обоего пола в группе) в диапазоне доз от 1000 до 7500 мг/кг. Индивидуальный объем вводимой дозы для каждого животного рассчитывался исходя из значения массы тела и корректировался после каждого взвешивания. Наблюдение за животными проводили в течение 14 суток после введения. О токсичности соединений судили по гибели животных и общей картине интоксикации. Расчет показателей ЛД₁₀₀, ЛД₅₀, а также доверительного интервала проводили методом Литчфилда и Уилкоксона в соответствии с действующими методическими рекомендациями [5, 6].

Эффективную дозу вещества определяли на сингенной опухолевой модели — LLC из банка опухолевых штаммов ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Модель воспроизводили трехступенчатой перевивкой клеток опухолевого штамма [7]. Эффективную дозу определяли в соответствии с международными рекомендациями [8].

Эффективные концентрации фармацевтической субстанции АХ-554 определяли в культуре клеток LLC при 72-часовой инкубации в среде с добавлением АХ-554 в диапазоне концентраций от 10^{-9} до 10^{-3} М на основе анализа содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в среде культивирования методом количественного иммунофлуоресцентного анализа с использованием исследовательского диагностического набора ЛДГ-2 производства «Ольвекс Диагностика» (Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики с использованием дисперсионного и пробит-анализа [9], а также пакета программ по статистике SPSS.

Результаты и обсуждение

При внутрижелудочном введении ЛД₅₀ гранулята таблеточной массы АХ-554 составила 5228 ± 115 мг/кг, следовательно, вещество относится к 4 классу токсичности и опасности — нетоксичным соединениям [10].

Для определения диапазона эффективных противоопухолевых доз АХ-554 были использованы дозы, составляющие 0,25, 0,5, 1, 2,5, 5, 7,5 и 10% от показателя ЛД₅₀ при внутрижелудочном введении мышам. Для каждой дозы выявляли максимальный противоопухолевый эффект по индексу торможения роста опухоли (ТРО) на 7 сутки после прекращения введения вещества. С помощью построения графика «доза — эффект» (рис. 1) определяли эффек-

тивные дозы (effective dose) ЕД₂₀, ЕД₅₀ и ЕД₉₀, вызывающие ТРО на 20, 50 и 90% соответственно.

При вычислении эффективных доз готовой лекарственной формы АХ-554 ЕД₂₀ составила 21,2 мг/кг, ЕД₅₀ — 137,6 мг/кг, в то время как ЕД₉₀ — 384,0 мг/кг.

Следовательно, для дальнейшего доклинического исследования специфической противоопухолевой активности и механизмов антибластомного действия АХ-554 необходимо использовать следующие дозы: минимально-действующая — 21,2 мг/кг, среднетерапевтическая — 137,6 мг/кг и высшая терапевтическая — 384,0 мг/кг. Поскольку доза 384 мг/кг соответствует 7,68% от показателя ЛД₅₀, определенного для данного пути введения у мышей, она соответствует условиям, согласно которым высшая терапевтическая доза не должна превышать 10% от показателя ЛД₅₀ [7].

При расчете терапевтических индексов (ТИ₂₀, ТИ₅₀ или ТИ₉₀ как соотношение соответствующих летальной и эффективной доз) АХ-554 нами были получены следующие показатели: 94,3, 36,3 и 23,4 соответственно (рис. 2). На основании полученных данных можно судить о широте терапевтического действия исследуемого соединения: в частности, значение высшей терапевтической дозы в 18 раз превышает показатель минимально действующей дозы.

Исследование эффективных концентраций фармацевтической субстанции АХ-554

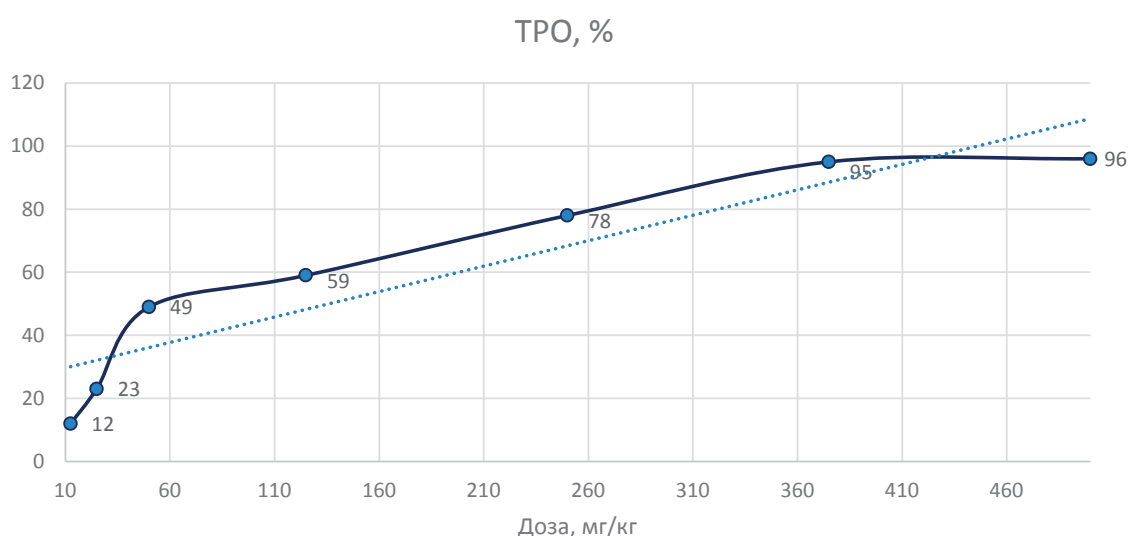


Рис. 1. Кривая «доза — эффект» (по значению индекса ТРО) на 7 сутки после завершения внутрижелудочного введения АХ-554 в диапазоне доз от 0,25 до 10% от ЛД₅₀ мышам С₅₇В16 с LLC.

Fig. 1. "Dose — effect" curve (according to TGI index value) on the 7th day after the completion of the intragastric administration of АХ-554 in a dose ranging from 0.25 to 10% of LD₅₀ in С₅₇В16 mice with LLC.

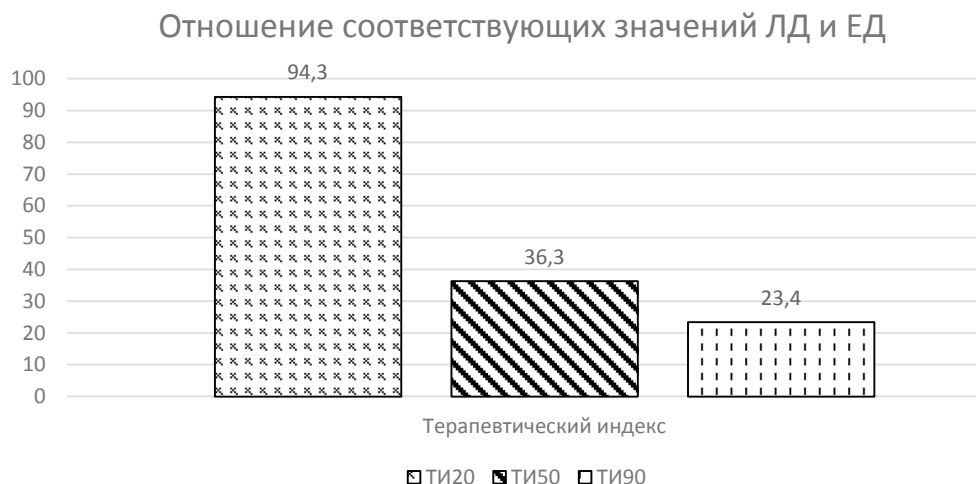


Рис. 2. Значения терапевтических индексов на 7 сутки после завершения внутрижелудочного введения АХ-554 в диапазоне доз от 0,25 до 10% от ЛД₅₀ мышам С₅₇BL6 с LLC.

Fig. 2. Therapeutic index values on the 7th day after the completion of the intragastric administration of AH-554 in a dose ranging from 0.25% to 10% of LD₅₀ in C₅₇BL6 mice with LLC.

определено в культуре клеток LLC при их инкубировании в среде с добавлением фармацевтической субстанции АХ-554 в семи концентрациях: 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} М. По результатам *in vitro* исследований были вычислены показатели ЭК₂₀, ЭК₅₀ и ЭК₉₀ — расчетные концентрации, вызывающие гибель 20, 50 и 90% клеточной популяции в культуре соответственно (рис. 3, 4).

При вычислении показателей ЭК₂₀, ЭК₅₀ и ЭК₉₀ нами были получены следующие результаты (рис. 4): 10^{-8} , 2×10^{-7} и 10^{-4} М.

Таким образом, диапазон эффективных цитотоксических концентраций АХ-554 в отношении опухолевых клеток карциномы легкого Lewis находится в пределах от 10^{-9} до 10^{-4} М, при этом средняя эффективная концентрация составляет 2×10^{-7} М, что сопоставимо с концентрациями фармацевтической субстанции вещества в плазме крови и легочной ткани при ее внутрижелудочном введении нелинейным мышам в ЕД₂₀, ЕД₅₀ и ЕД₉₀ и внутривенном введении в ЕД₅₀ в рамках проведения фармакокинетических исследований фармацевтической субстанции.

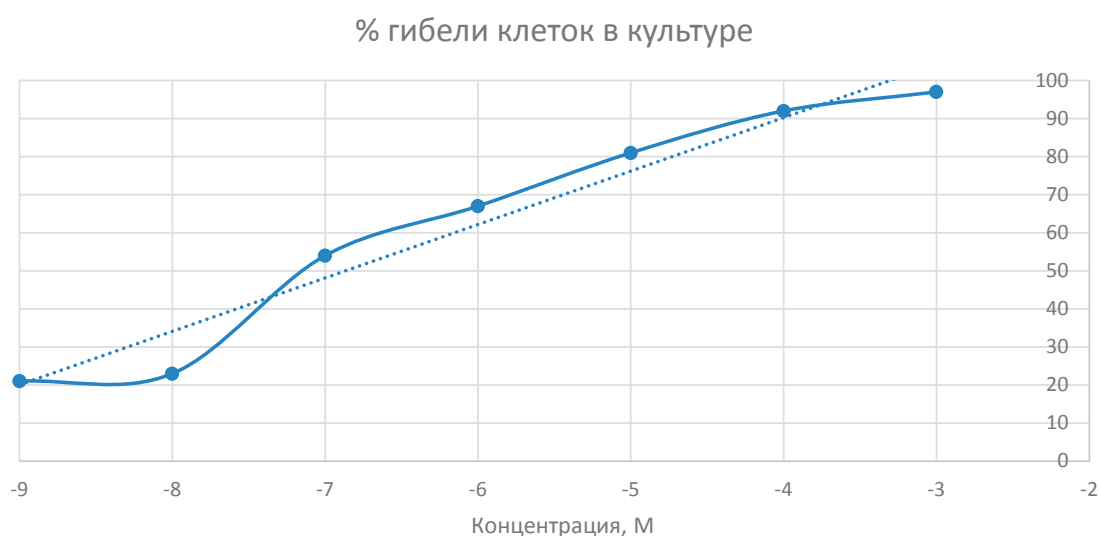


Рис. 3. Кривая «концентрация — эффект» (по значению % гибели клеток культуры LLC при ее 24-часовом инкубировании с фармацевтической субстанцией АХ-554 в диапазоне концентраций от 10^{-9} до 10^{-3} М.

Fig. 3. “Concentration — effect” curve (by the value of cell death % of LLC culture during its 24-hour incubation with AX-554 in the concentration range from 10^{-9} to 10^{-3} M.

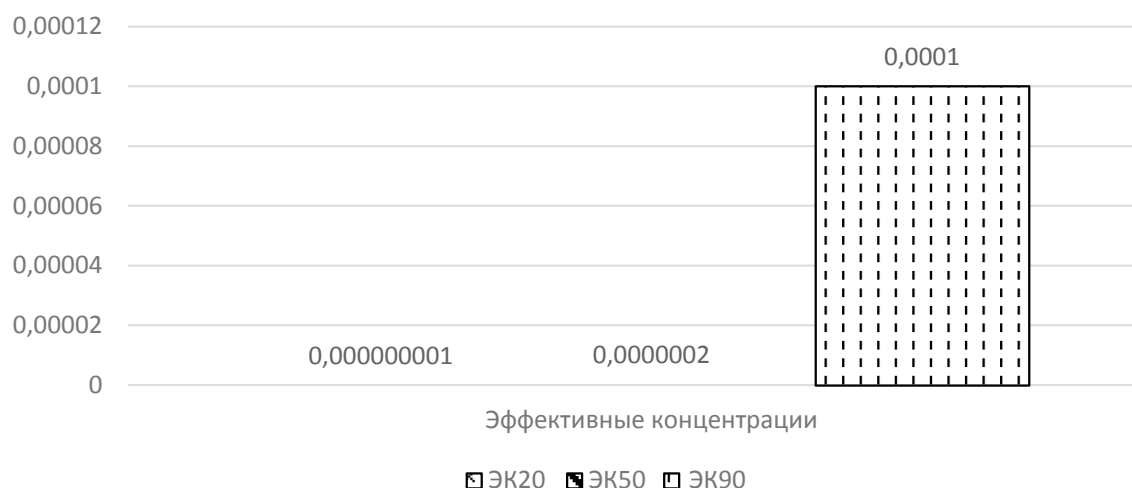


Рис. 4. Значения показателей эффективных концентраций фармацевтической субстанции АХ-554, определенных по цитотоксическому действию в культуре клеток LLC.

Fig. 4. AH-554 effective concentrations determined by the cytotoxic effect in LLC cell culture.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что АХ-554 в виде готовой лекарственной формы и фармацевтической субстанции обладает оптимальным профилем безопасности, характеризующимся крайне низкой острой токсичностью, большой широтой терапевтического действия и высокой противоопухолевой активностью в отношении сингенной опухоли легких мышей.

Выводы

1. Лекарственная форма 4-алкил-замещенного производного 2-амино-4Н-хромена в виде гранулята таблеточной массы при внутривен-

ном введении является практически нетоксичной.

2. Вещество АХ-554 в диапазоне доз от 21,2 до 384 мг/кг и концентраций от 10^{-9} до 10^{-4} М подавляет соответственно рост опухоли в модельной системе у мышей и вызывает гибель злокачественных клеток карциномы легкого Льюиса (в опытах *in vitro* от 20 до 90%).
3. Высшая терапевтическая доза АХ-554 превышает минимально действующую более чем в 18 раз, что свидетельствует о большой широте терапевтического действия вещества.

Список литературы

1. Seve P., Dumontet C. Is class III beta-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? *Lancet Oncol.* 2008; 9(2): 168–175. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70029-9
2. Fallah-Tafti A., Tiwari R., Shizari A.N. et al. 4-Aryl-4H-chromene-3-carbonitrile derivatives: evaluation of Src kinase inhibitory and anticancer activities. *Med. Chem.* 2011; 7(5): 466–472.
3. Patil S.A., Patil R., Pfeffer L.M., Miller D.D. Chromenes: potential new chemotherapeutic agents for cancer. *Future Med. Chem.* 2013; 5(14): 1647–1660. DOI: 10.4155/fmc.13.126
4. Bardashov I.N., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Grishanov D.A. One-pot synthesis of 4-alkyl-2-amino-4H-chromene derivatives. *Heterocycl. Commun.* 2015; 21(3): 175–177. DOI: 10.1515/hc-2015-0077
5. Арзамасцев Е.В., Березовская И.В., Верстакова О.Л., Гуськова Т.А., Дурнев А.Д. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. В кн.: Мионов А.Н., ред. *Руководство по доклиническому изучению лекарственных средств*. М.: Гриф и Ко; 2012: 13–51.
6. Gad S.C., ed. *Animal models in toxicology*. 2nd ed. Taylor & Francis Group: Boca Raton, London, New York; 2007: 950.
7. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. В кн.: Мионов А.Н., ред. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и Ко; 2012: 640–654.
8. Geran R.I., Greenberg N.H., MacDonald M.M., Schumacher A.M., Abbott B.J. Protocols for screening chemical agents and natural products against tumor

- and other biological systems. *Cancer Chemother. Rep.* 1972; 3: 1–103.
9. Glantz S.A. *Primers in Biostatistics*. 7th Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012: 320.
10. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003; 37(3): 32–34.
- ## References
1. Seve P., Dumontet C. Is class III beta-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? *Lancet Oncol.* 2008; 9(2): 168–175. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70029-9
2. Fallah-Tafti A., Tiwari R., Shizari A.N. et al. 4-Aryl-4H-chromene-3-carbonitrile derivatives: evaluation of Src kinase inhibitory and anticancer activities. *Med. Chem.* 2011; 7(5): 466–472.
3. Patil S.A., Patil R., Pfeffer L.M., Miller D.D. Chromenes: potential new chemotherapeutic agents for cancer. *Future Med. Chem.* 2013; 5(14): 1647–1660. DOI: 10.4155/fmc.13.126
4. Bardashov I.N., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Grishanov D.A. One-pot synthesis of 4-alkyl-2-amino-4H-chromene derivatives. *Heterocycl. Commun.* 2015; 21(3): 175–177. DOI: 10.1515/hc-2015-0077
5. Arzamastsev E.V., Berezovskaya I.V., Verstakova O.L., Gus'kova T.A., Durnev A.D. *Metodicheskie rekomendatsii po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya lekarstvennykh sredstv*. In: Mironov A.N., ed. *Rukovodstvo po doklinicheskomu izucheniyu lekarstvennykh sredstv*. M.: Grif i Ko; 2012: 13–51 (in Russ.).
6. Gad S.C., ed. *Animal models in toxicology*. 2nd ed. Taylor & Francis Group: Boca Raton, London, New York; 2007: 950.
7. Treshchalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K. *Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu protivoopukholevoi aktivnosti lekarstvennykh sredstv*. In: Mironov A.N., ed. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Part one. M.: Grif i Ko; 2012: 640–654 (in Russ.).
8. Geran R.I., Greenberg N.H., MacDonald M.M., Schumacher A.M., Abbott B.J. Protocols for screening chemical agents and natural products against tumor and other biological systems. *Cancer Chemother. Rep.* 1972; 3: 1–103.
9. Glantz S.A. *Primers in Biostatistics*. 7th Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012: 320.
10. Berezovskaya I.V. Classification of substances with respect to acute toxicity for parenteral administration. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2003; 37(3): 139–141 (In Eng.).

Контактная информация / Corresponding author

Блинова Екатерина Валериевна; тел.: +7 (927) 640-86-15.
e-mail: bev-sechenov@mail.ru

Ekaterina V. Blinova; tel.: +7 (927) 640-86-15.
e-mail: bev-sechenov@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ НА АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО ПРОФЕССИИ ТОКАРЬ

О. В. Киек

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние производственной практики на адаптационные возможности обучающихся по профессии токарь по динамике регуляторно-адаптивного статуса.

Материалы и методы. У тридцати учащихся юношей в возрасте 18 лет, обучающихся по профессии токарь, изучена адаптация к производственной практике по динамике индекса регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС) и по вариабельности ритма сердца. Индекс регуляторно-адаптивного статуса определяли по методике с использованием пробы сердечно-дыхательного синхронизма. Введение индекса регуляторно-адаптивного статуса позволяет оценивать регуляторно-адаптивные возможности количественно и классифицировать как «высокие» (при индексе регуляторно-адаптивного статуса >100), «хорошие» (50–99), «удовлетворительные» (25–49), «низкие» (10–24) и «неудовлетворительные» (≤ 9). Учитывая, что в соответствии с классификацией Стреляу генетически детерминированные типы высшей нервной деятельности определяют способность адаптации организма к изменяющимся условиям среды, учащиеся были разделены на группы — менее адаптированные (меланхолики, холерики, сангвиники/холерики, меланхолики/холерики) и более адаптированные (флегматики, сангвиники, флегматики/сангвиники, флегматики/меланхолики).

Результаты. Установлено уменьшение ИРАС в группе более адаптированных на 24,4%, в группе менее адаптированных — на 38,8%. Соответственно регуляторно-адаптивные возможности организма в группе более адаптированных оставались «хорошими», в группе менее адаптированных становились «удовлетворительными». Вариационная пульсометрия указывала на увеличение индекса напряжения в конце практики, особенно у менее адаптированных обучающихся по профессии токарь.

Заключение. Динамика регуляторно-адаптивных возможностей позволяет оценить процесс адаптации учащихся к производственной практике.

Ключевые слова: учащиеся, производственная практика, регуляторно-адаптивный статус

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Киек О.В. Влияние производственной практики на адаптационные возможности обучающихся по профессии токарь. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 108–113. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-108-113>

Поступила 29.07.2018

Принята после доработки 03.12.2018

Опубликована 25.02.2019

EFFECT OF INTERNSHIP ON THE ADAPTIVE POSSIBILITIES OF TURNER TRAINEES

Ol'ga V. Kiyok

Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. The present work assesses the effect of internship on the adaptive capabilities of turner trainees according to the dynamics of the regulatory and adaptive status.

Materials and methods. In 30 turner trainees at the age of 18, internship adaptation was studied according to the dynamics of the index of the regulatory and adaptive status (IRAS) and heart rate variability. IRAS was determined using the sample of cardio-respiratory synchronism. The use of IRAS allows the regulatory-adaptive capabilities to be assessed quantitatively, classifying them as "high" (with an index of the regulatory-adaptive status >100), "good" (50–99), "satisfactory" (25–49), "low" (10–24) and "unsatisfactory" (≤ 9). In accordance with the Strelau temperament inventory, genetically determined types of higher nervous activity determine the ability of an organism to adapt to changing environmental conditions. Following this notion, the trainees were divided into the groups of less adapted (melancholic, choleric, sanguine/choleric, melancholic/choleric) and more adapted (phlegmatic, sanguine, phlegmatic/sanguine, phlegmatic/melancholic) individuals.

Results. The groups of more adapted and less adapted individuals showed a decrease in IRAS by 24.4% and 38.8%, respectively. Accordingly, the regulatory and adaptive capabilities of the organism in the more adapted group remained "good", while in the less adapted group they became "satisfactory". Variation pulsometry indicated an increase in the stress index at the end of the internship, especially for less adapted turner trainees.

Conclusion. The dynamics of regulatory and adaptive capabilities allows the adaptation to internship among trainees to be assessed.

Keywords: trainees, internship, regulatory and adaptive status

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Kiyok O.V. Effect of Internship on the Adaptive Possibilities of Turner Trainees. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 108–113. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-108-113>

Submitted 29.07.2018

Revised 03.12.2018

Published 25.02.2019

Введение

Подготовка специалистов рабочих профессий, от которых зависит решение народно-хозяйственных задач, является важной составляющей в реализации государственной политики повышения экономического потенциала страны.

В современных условиях подготовка специалистов высокого класса сопровождается интенсификацией учебной и производственной нагрузки, что может негативно сказаться на состоянии здоровья учащихся. Успешность обучения во многом определяется соответствием возможностей организма к способности

выполнять определенные трудовые действия, а характерные для контингента обучающихся в учреждениях среднего профессионального образования социально-гигиенические и поведенческие факторы риска затрудняют профессиональную адаптацию.

На производственной практике на учащихся действует целый ряд производственных факторов, обусловленных спецификой выбранной профессии, не все из которых можно устранить [1–3]. Учащиеся по-разному адаптируются к производственной практике. Несмотря на многочисленные исследования, в настоящее

время отсутствует единый подход к оценке функциональных изменений в организме подростков при обучении трудовым навыкам в зависимости от профессии. Кроме того, на сегодняшний день актуальным является вопрос персонализации профилактических мероприятий. Поэтому важным является количественная и качественная оценка адаптации с целью своевременной разработки мероприятий, направленных на сохранение здоровья учащихся, как одного из стратегических направлений государственных задач по охране здоровья детей и подростков [4, 5].

В настоящее время для оценки процесса адаптации к учебному процессу, физическим нагрузкам, в том числе к трудовому обучению, используется динамика регуляторно-адаптивного статуса, который определяют с использованием пробы сердечно-дыхательного синхронизма [6]. Суть пробы состоит в том, что испытуемому предлагают дышать в такт команде на экране монитора. При определенной частоте дыхания сердце в ответ на каждый «вдох» совершает одно сокращение. Сердечно-дыхательная синхронизация наблюдается в определенном частотном диапазоне, ограниченном минимальной и максимальной границами. Определение границ позволяет вычислить диапазон синхронизации. Определяют длительность развития синхронизации на минимальной границе. Отношение диапазона к длительности развития синхронизации на минимальной границе, умноженное на 100, называют индексом регуляторно-адаптивного статуса. Введение индекса регуляторно-адаптивного статуса открыло возможность оценивать регуляторно-адаптивные возможности количественно и классифицировать как «высокие» при индексе регуляторно-адаптивного статуса ≥ 100 , «хорошие» при 50–99, «удовлетворительные» при 25–49, «низкие» при 10–24 и «неудовлетворительные» при ≤ 9 [7, 8].

Цель исследования: оценить влияние производственной практики на адаптационные возможности обучающихся по профессии токарь по динамике регуляторно-адаптивного статуса.

Материалы и методы

Для исследования были отобраны 30 здоровых учащихся, юношей в возрасте 18 лет. Исследования проводили в начале и по окончании производственной практики.

Среди 30 учащихся в соответствии с методикой Я. Стреляу [9], исходя из генетически детерминированных типов личности, выделили группы по 15 человек наиболее адаптированных и менее адаптированных учащихся. У испытуе-

мых, с их информированного согласия, на приборе «ВНС-Микро» автоматически регистрировали частоту дыхания и электрокардиограммы, проводили пробу сердечно-дыхательного синхронизма с последующим расчетом индекса регуляторно-адаптивного статуса. Оценивали вариабельность ритма сердца [10] на приборе «ВНС-Микро». Для этого в течение 5 минут осуществляли регистрацию электрокардиограммы в трех стандартных отведениях с последующим анализом вариабельности ритма сердца программным модулем «Поли-Спектр-Ритм».

Полученные результаты были обработаны статистически параметрическим методом. За достоверные различия в сравнении средних величин в парных сравнениях принимали t -критерий Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Производственная практика проводилась на базе учебно-производственных мастерских учебного заведения. Продолжительность практики у учащихся 3-го курса по специальности токарь составляет (при шестидневной учебной неделе) 18 часов в неделю, по 6 часов в день (180 часов в учебном году). Соблюдается чередование дней практики с днями теоретических занятий (3 дня практики и 2 дня теоретических занятий).

При прохождении производственной практики учащиеся выполняют работы на универсальных и специализированных токарных станках. Как известно, труд токаря относится к механизированным формам труда. Отличительными чертами такой профессии является снижение уровня мышечных нагрузок, изменение мышечного компонента в работе.

Рабочая поза при выполнении работы, за токарным станком — стоя, слегка согнувшись, или сидя (в зависимости от станка). Для обеспечения эргономики рабочего места имеются деревянные подставки и откидные сиденья у станков. Учащиеся выполняют следующие работы: выполняют работы по «строповке» груза для его подъема, перемещения и установки; работы по токарной обработке заготовок, деталей и изделий; растачивание и сверление деталей, нарезание резьбы. Кроме того, учащиеся работают по чертежам, производят необходимые расчеты, составляют эскизы на обрабатываемые детали; определяют режим резания, избирают оптимальный порядок обработки деталей и контролируют параметры обработанных деталей.

После производственной практики у обучающихся по профессии токарь наблюдалось

Таблица 1. Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у токарей в начале и в конце производственной практики ($M \pm m$)**Table 1.** Parameters of cardio-respiratory synchronism in turners at the beginning and at the end of the internship ($M \pm m$)

Параметры СДС	Начало практики n=30	Конец практики n=30
Исх. ЧСС, сок/мин	76,4 $\pm$ 0,3	73,5 $\pm$ 0,3 p<0,001
Исх. ЧД, дых/мин	18,1 $\pm$ 0,1	18,3 $\pm$ 0,2 p>0,05
Мин. гр., крц/мин	78,0 $\pm$ 0,3	75,5 $\pm$ 0,5 p>0,05
Макс. гр., крц/мин	89,9 $\pm$ 0,3	84,8 $\pm$ 0,4 p<0,001
ДС, крц/мин	11,9 $\pm$ 0,1	9,3 $\pm$ 0,1 p<0,001
ДлР мин. гр., кц	15,6 $\pm$ 0,2	18,2 $\pm$ 0,3 p<0,001
ИРАС	76,3 $\pm$ 0,5	51,1 $\pm$ 1,0 p<0,001
РАВ	Хорошие	Хорошие

Примечание: Исх. ЧСС — исходная частота сердечных сокращений; Исх. ЧД — исходная частота дыхания; Мин. гр. — минимальная граница диапазона; Макс. гр. — максимальная граница диапазона; ДС — диапазон синхронизации; ДлР мин. гр. — длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона; ИРАС — индекс регуляторно-адаптивного статуса; РАВ — регуляторно-адаптивные возможности; кц — кардиоциклы; крц/мин — кардиореспираторные циклы в минуту.

Note: Исх. ЧСС — initial heart rate; Исх. ЧД — initial respiration rate; Мин. гр. — Min. range limit; Макс. гр. — maximum range limit; ДС — synchronization range; ДлР мин. гр. — the duration of synchronization development at the minimal range limit; ИРАС — the index of the regulatory and adaptive status; РАВ — regulatory and adaptive capabilities; кц — cardiac cycles; крц/мин — cardiac-respiratory cycles per minute.

уменьшение индекса регуляторно-адаптивного статуса на 33,0% (с 76,3 до 51,1) (табл. 1).

У наиболее адаптированных учащихся индекс регуляторно-адаптивного статуса уменьшался на 24,4% (ИРАС составил 82,1 в начале практики и 62,1 — в конце), при этом регуляторно-адаптивные возможности организма оставались «хорошими» (табл. 2).

У менее адаптированных учащихся после производственной практики индекс регуляторно-адаптивного статуса уменьшался на 38,8%

Таблица 2. Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у токарей, наиболее адаптированных, в начале и в конце производственной практики ($M \pm m$)**Table 2.** Parameters of cardio-respiratory synchronism in more adapted turners at the beginning and at the end of the internship ($M \pm m$)

Параметры СДС	Начало практики n=15	Конец практики n=15
Исх. ЧСС, сок/мин	76,2 $\pm$ 0,8	72,4 $\pm$ 0,6 p<0,001
Исх. ЧД, дых/мин	18,1 $\pm$ 0,2	18,7 $\pm$ 0,4 p>0,05
Мин. гр., крц/мин	76,9 $\pm$ 0,7	74,5 $\pm$ 0,5 p>0,05
Макс. гр., крц/мин	88,8 $\pm$ 0,7	83,5 $\pm$ 0,7 p<0,001
ДС, крц/мин	11,9 $\pm$ 0,1	9,0 $\pm$ 0,1 p<0,001
ДлР мин. гр., кц	14,5 $\pm$ 0,4	14,5 $\pm$ 0,5 p>0,05
ИРАС	82,1 $\pm$ 0,4	62,1 $\pm$ 0,3 p<0,001
РАВ	Хорошие	Хорошие

Примечание: см. примечание к табл. 1.

Note: see Note for Table 1.

(с 71,3 до 43,6) — регуляторно-адаптивные возможности организма с «хороших» становились «удовлетворительными» (табл. 3).

Таким образом, после производственной практики у учащихся наблюдается уменьшение регуляторно-адаптивного статуса. Причем у лиц генетически более адаптированных это снижение меньше, чем у лиц менее адаптированных.

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма различаются у наиболее адаптированных и менее адаптированных лиц по диапазону сердечно-дыхательной синхронизации и длительности его развития на минимальной границе диапазона. В связи с этим показатель, объединяющий эти параметры, — индекс регуляторно-адаптивного статуса зависит от адаптивности организма. Он больше у людей наиболее адаптированных и меньше у лиц менее адаптированных.

Такая динамика регуляторно-адаптивного статуса подтверждается динамикой вариабельности ритма сердца.

Таблица 3. Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у токарей, менее адаптированных, в начале и в конце производственной практики ($M \pm m$)

Table 3. Parameters of cardio-respiratory synchronism in less adapted turners at the beginning and at the end of the internship ($M \pm m$)

Параметры СДС	Начало практики n=15	Конец практики n=15
Исх. ЧСС, сок/мин	76,2±0,6	74,4±0,7 p<0,05
Исх. ЧД, дых/мин	18,1±0,2	17,9±0,4 p<0,05
Мин. гр., крц/мин	79,4±0,4	76,6±0,8 p<0,05
Макс. гр., крц/мин	91,3±0,4	86,1±0,8 p<0,001
ДС, крц/мин	11,9±0,1	9,5±0,1 p<0,001
ДлР мин. гр., кц	16,7±0,5	21,8±0,6 p<0,001
ИРАС	71,3±0,5	43,6±0,4 p<0,001
РАВ	Хорошие	Удовлетворительные

Примечание: см. примечание к табл. 1.
Note: see Note for Table 1.

По данным статистического анализа вариабельности ритма сердца, в конце практики у учащихся токарей уменьшалась дисперсия, стандартное отклонение, что свидетельствовало о снижении вариабельности ритма сердца, более выраженное у менее адаптированных лиц. Снижение коэффициента вариации указывало об уменьшении парасим-

патического и увеличения симпатического влияния.

Временной анализ свидетельствовал об уменьшении вариабельности ритма сердца в конце практики, более выраженное у менее адаптированных лиц.

Вариационная пульсометрия указывала на увеличение индекса напряжения в конце производственной практики, особенно у менее адаптированных обучающихся по профессии токарь.

Мощность спектра в конце учебного года падала, уменьшался спектр, отражающий парасимпатическое влияние, и увеличивался спектр, свидетельствующий о росте гуморальной регуляции.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

- 1) после производственной практики динамика регуляторно-адаптивного статуса учащихся отрицательная;
- 2) ответная реакция на факторы в условиях производственной практики генетически детерминирована. На это указывают различия в уменьшении ИРАС менее адаптированных (меланхолики, холерики, сангвиники/холерики, меланхолики/холерики) и более адаптированных учащихся (флегматики, сангвиники, флегматики/сангвиники, флегматики/меланхолики);
- 3) динамика регуляторно-адаптивного статуса отражает процесс адаптации учащихся к производственной практике;
- 4) параметры вариабельности сердечного ритма согласуются с динамикой регуляторно-адаптивного статуса учащихся при прохождении производственной практики.

Список литературы

1. Кучма В.Р., ред. *Гигиена детей и подростков: Руководство к практическим занятиям*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 560.
2. Шубочкина Е.И., Молчанова С.С., Ибрагимова Е.М., Куликова А.В. Гигиенические и медико-социальные проблемы подготовки учащихся в профессиональных колледжах. *Гигиена и санитария*. 2009; 2: 26–29.
3. Елисеева Ю.В., Дубровина Е.А., Елисеев Ю.Ю., Истомин А.В. Состояние реализации здоровьесберегающих технологий в образовательных учреждениях. *Здоровье населения и среда обитания*. 2017; 4(289): 35–37.
4. Рахманов Р.С., Шумских Д.С. Оценка функциональных резервов организма и его неспецифических адаптационных реакций при десинхронозе. *Здоровье населения и среда обитания*. 2014; 7(256): 19–22.
5. Кучма В.Р., Соколова С.Б. *Поведенческие риски, опасные для здоровья школьников XXI века: монография*. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2017: 170.
6. Трусова Я.О. Регуляторно-адаптивный статус студентов с усиленной физической нагрузкой. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 6(161): 128–131.

7. Покровский В.М. *Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма*. Краснодар: Кубань-Книга; 2010: 243.
8. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. *Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека*. Патент РФ на изобретение № 86860 / 11.06.2009.
9. Стреляу Я. *Роль темперамента в психическом развитии*. М.: Прогресс; 1982: 231.
10. Михайлов В.М. *Вариабельность ритма сердца (новый взгляд на старую парадигму)*. Иваново: Нейрософт; 2017: 516.

References

1. Kuchma V.R., ed. *Hygiene of children and adolescents: Guide to practical exercises*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 560 (In Russ).
2. Shubochkina Ye.I., Molchanova S.S., Ibragimova Ye.M., Kulikova A.V. Hygienic and medicosocial problems in the training of pupils at vocational colleges. *Gigiena i Sanitariya* 2009; 2: 26–29 (In Russ, English abstract).
3. Eliseeva Yu.V., Dubrovina E.A., Eliseev Yu.Yu., Istomin A.V. State of implementation of health technologies in educational institutions. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2017, 4(289): 35–37 (In Russ, English abstract).
4. Rakhmanov R.S., Shumskikh D.S. Evaluation of functional reserves of human body and its nonspecific adaptive responses during desynchronization. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2014; 7(256): 19–22 (In Russ, English abstract).
5. Kuchma V.R., Sokolova S.B. *Povedencheskie riski, opasnye dlya zdorov'ya shkol'nikov KhKhI veka: monografiya*. Moscow: FGau "NMITs zdorov'ya detei" Minzdrava Rossii; 2017: 170 (In Russ).
6. Trusova Ya.O. Regulatory-adaptive status of the students with enhanced physical activity. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2016; 6(161): 128–131 (In Russ, English abstract).
7. Pokrovskii V.M. *Cardiorespiratory synchronism used for estimation of regulatory-adaptive possibilities of organism*. Krasnodar: Kuban'-Kniga; 2010: 243 (In Russ, English abstract).
8. Pokrovskii V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. et al. *Sistema dlya opredeleniya serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u cheloveka*. RF Patent for Invention 86860 / 11.06.2009 (In Russ).
9. Strelyau Ya. *Rol' temperamenta v psikhicheskom razvitii*. Moscow: Progress; 1982: 231 (In Russ).
10. Mikhailov V.M. *Variabel'nost' ritma serdtsa (novyi vzglyad na staruyu paradigmu)*. Ivanovo: Neirosoft; 2017: 516 (In Russ.).

Контактная информация / Corresponding author

Кiek Ольга Васильевна; тел.: +7 (861) 262-40-49, +7 (918) 141-43-21; ул. Черкасская, д. 117/56, г. Краснодар, 350095, Россия.

e-mail: olga.kiek@mail.ru

Olga V. Kiyok; тел.: +7 (861) 262-40-49, +7 (918) 141-43-21; Cherkasskaya str., 117/56, Krasnodar, 350095, Russia.

e-mail: olga.kiek@mail.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II НА МОДЕЛИ МОНОКРОТАЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Л. В. Корокина*, М. В. Покровский, Л. В. Пажинский, И. С. Кочкарова, М. В. Корокин

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия*

Аннотация

Цель. Изучить фармакологическую активность низкомолекулярного селективного ингибитора аргиназы II (низкомолекулярное соединение под лабораторным шифром ZB49) с химической формулой 2-{1-[3-(3-[хлороизоксазол-5-ил] пропи́л) пиперидин-4-ил]-6-(дигиброксидорил) норлейцин дигидрохлорид) на модели монокроталин-индуцированной легочной гипертензии

Материалы и методы. Работа выполнена на 40 половозрелых крысах самцах линии Вистар массой 180–220 г. Моделирование монокроталиновой легочной гипертензии производили 20 животным с помощью подкожной инъекции спиртово-водного раствора монокроталина (МКТ) в дозе 60 мг/кг в объеме 0,5 мл на одно животное [5]. Через 7 дней после инъекции МКТ начинали введение исследуемой фармацевтической субстанции (ФС) (лабораторный шифр ZB49) в дозе 5 мг/кг. ZB49 вводили внутривентрикулярно один раз в сутки с длительностью введения 21 день.

Результаты. При внутривентрикулярном введении ФС ZB49 в дозе 5 мг/кг на фоне моделирования монокроталин-индуцированной легочной гипертензии обнаружено статистически значимое снижение коэффициента эндотелиальной дисфункции, систолического давления в полости правого желудочка (СДПЖ), среднего давления в полости правого желудочка (СрДПЖ), диастолического давления в полости правого желудочка (ДДПЖ), максимальной скорости сокращения (dP/dt max) и минимальной скорости сокращения (dP/dt min). Одновременно установлено статистически значимое положительное влияние ZB49 на показатели газового состава крови

Заключение. В исследовании доказана возможность использования ингибиторов аргиназы для предотвращения развития эндотелиальной дисфункции и нарушений метаболизма оксида азота при артериальной легочной гипертензии. Среди веществ данной группы как наиболее перспективные следует выделить селективные ингибиторы аргиназы 2.

Ключевые слова: ингибитор аргиназы 2, ZB49, монокроталин-индуцированная легочная гипертензия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Корокина Л.В., Покровский М.В., Пажинский Л.В., Кочкарова И.С., Корокин М.В. Исследование фармакологической активности низкомолекулярного селективного ингибитора аргиназы II на модели монокроталин-индуцированной легочной гипертензии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 114–121. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-114-121>

Поступила 21.10.2018

Принята после доработки 10.01.2019

Опубликована 25.02.2019

STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF LOW-MOLECULAR ARGINASE II SELECTIVE INHIBITOR USING A MODEL OF MONOCROTALINE-INDUCED PULMONARY HYPERTENSION

Liliya V. Korokina*, Mikhail V. Pokrovskii, Leonid V. Pazhinskii,
Indira S. Kochkarova, Mikhail V. Korokin

Belgorod State National Research University,
Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russia

Abstract

The aim of the present work was to study the pharmacological activity of a low-molecular arginase II selective inhibitor (low-molecular compound with laboratory code ZB49) with the chemical formula 2-{1-[3-(3-[chlorisoxazole-5-yl] propyl) piperidin-4-yl]-6-(digibromoboryl) norleucine dihydrochloride) using a model of monocrotaline-induced pulmonary hypertension

Materials and methods. The work was performed on 40 adult male Wistar rats weighing 180–220 g. The simulation of monocrotaline pulmonary hypertension was performed on 20 animals using a subcutaneous injection of an alcohol-aqueous solution of monocrotaline (MCT) at a dose of 60 mg/kg in a volume of 0.5 ml per animal. 7 days after the MCT injection, the administration of the studied pharmaceutical substance (PS) (laboratory code ZB49) was started at a dose of 5 mg/kg. ZB49 was administered intragastrically, once a day with the administration duration of 21 days.

Results. Under the intragastric FS ZB49 administration at a dose of 5 mg/kg, a statistically significant decrease in the coefficient of endothelial dysfunction, systolic right ventricle pressure (SRVP), average the right ventricle pressure (ARVP), diastolic right ventricle pressure (DRV), maximum contraction rate (dP/dt max) and minimum contraction rate (dP/dt min) was established at the background of the simulation of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. At the same time, a statistically significant positive effect of ZB49 on the blood gas composition was established.

Conclusion. The study has confirmed the possibility of using arginase inhibitors to prevent the development of endothelial dysfunction and the disorders of nitric oxide metabolism in pulmonary arterial hypertension. Among the substances of this group, arginase II selective inhibitors should be considered as the most promising.

Keywords: arginase II inhibitor, ZB49, monocrotaline-induced pulmonary hypertension

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

For citation: Korokina L.V., Pokrovskii M.V., Pazhinskii L.V., Kochkarova I.S., Korokin M.V. Study of the Pharmacological Activity of Low-Molecular Arginase II Selective Inhibitor Using a Model of Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 114–121. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-114-121>

Submitted 21.10.2018

Revised 10.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — группа опасных для жизни прогрессирующих заболеваний различного генеза, характеризующихся прогрессирующим повышением артериального давления (АД) в легочной артерии (ЛА), ремоделированием легочных сосудов, что приводит к усилению легочного сосудистого сопротивления и легочного артериального давления и чаще всего приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти.

Рост числа публикаций, посвященных проблеме легочной гипертензии, произошел в том числе за счет значительного увеличения сообщений об исследовании в эксперименте на моделях у лабораторных животных фармакологической активности соединений новых классов и групп в качестве средств фармакологической коррекции легочной гипертензии.

Одной из наиболее распространенных и легко воспроизводимых моделей изучаемой патологии является модель монокроталин-индуцированной легочной гипертензии. Монокроталин (МКТ) является макроциклическим пирролизидиновым алкалоидом и в низких дозах (40–60 мг/кг, подкожно) вызывает легочную гипертензию, селективно действуя на эндотелий сосудов легких [1].

Концепция регулирующей роли эндотелия в патогенезе ЛГ основывается главным образом на наблюдениях, полученных в экспериментах на животных или на человеческих препаратах *in vitro*, в то время как исследования *in vivo* малочисленны. Структурно-функциональные нарушения сосудистой стенки признаны основой патогенеза ЛГ [2].

Дисфункция эндотелия представляет собой нарушение соотношения между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами. Основным вазодилатирующим фактором считается молекула оксида азота (NO), под эндотелиальной дисфункцией понимают нарушение синтеза NO. В нормально функционирующем эндотелии происходит постоянная выработка оксида азота с помощью эндотелиальной NO-синтазы из L-аргинина. Таким образом, основным источником оксида азота в организме является L-аргинин, основная часть L-аргинина превращается в орнитин и мочевины [3–7].

Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, является высокоактивным соединением, активность которого превышает таковую NO-синтазы. Аргиназа представлена в виде двух изоформ: аргиназа I, являющаяся печеночной формой, и аргиназа II — внепеченочная форма с локализацией в почках, простате, тонкой

кишке. По некоторым опубликованным данным, повышение активности аргиназы II обнаружено при многих патологических состояниях (сахарный диабет, бронхиальная астма, гломерулонефрит, псориаз и др.). Известно, что аргиназа II ингибирует eNOS, препятствуя синтезу оксида азота. В исследованиях установлено, что ингибирование аргиназы II способствует увеличению продукции оксида азота и предотвращению эндотелиальной дисфункции [8–15].

Учитывая вышесказанное, патогенетически обоснованной при артериальной легочной гипертензии видится возможность использования веществ, являющихся ингибиторами аргиназы, для увеличения синтеза оксида азота и предотвращения развития эндотелиальной дисфункции. Среди веществ данной группы следует выделить селективные ингибиторы аргиназы 2 [16].

Целью проведенного исследования явилось изучение фармакологической активности низкомолекулярного селективного ингибитора аргиназы II (низкомолекулярное соединение под лабораторным шифром ZB49) с химической формулой 2-{1-[3-(3-[хлороизоказол-5-ил]пропил)пиперидин-4-ил]-6-(дигиброксборил)норлейцин дигидрохлорид} на модели монокроталин-индуцированной легочной гипертензии.

Материалы и методы

Работа выполнена на 40 половозрелых крысах самцах линии Вистар массой 180–220 г. Моделирование монокроталиновой легочной гипертензии производили 20 животным с помощью подкожной инъекции спиртово-водного раствора МКТ в дозе 60 мг/кг в объеме 0,5 мл на одно животное [5]. Через 7 дней после инъекции МКТ начинали введение исследуемой ФС ZB49 в дозе 5 мг/кг. ZB49 вводили внутривенно, один раз в сутки в течение 21 дня. Таким образом, было сформировано 4 экспериментальные группы: 1 — контроль (0,5 мл, 60% спиртовой раствор однократно подкожно); 2 — контроль + ZB49 в дозе 5 мг/кг 21 день; 3 — МКТ (подкожно однократно); 4 — МКТ + ZB49 в дозе 5 мг/кг 21 день.

Через 4 недели от начала эксперимента животных водили в наркоз (хлоралгидрат, 300 мг/кг), катетеризировали левую сонную артерию для регистрации артериального давления (АД), болюсное введение необходимых фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Систolicкое артериальное давление (САД), диastolicкое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли с использованием программно-аппаратного комплекса Biopac и компьютерной программы Acqknowledge 3.8.1. Кроме изучения АД проводи-

ли ряд функциональных тестов с последующей оценкой изменения параметров систолического, диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений в ответ на внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (ЭЗВД) [15], а также изменения параметров гемодинамики в ответ на внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (ЭНВД) [15, 17].

Уровень развития эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемой фармацевтической субстанцией оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), рассчитываемому по формуле: $KЭД = \frac{САД\ НП}{САД\ АХ}$, где САД НП — площадь треугольника над кривой восстановления артериального давления в ответ на внутривенное введение нитропруссид натрия, САД АХ — площадь треугольника над кривой восстановления артериального давления в ответ на внутривенное введение АХ, начиная от точки окончания брадикардического кардиального компонента и заканчивая точкой восстановления АД [15, 17].

Для измерения параметров кардиогемодинамики катетеризировали полость правого желудочка сердца и определяли систолическое давление в полости правого желудочка (СДПЖ),

среднее давление в полости правого желудочка (СрДПЖ), диастолическое давление в полости правого желудочка (ДДПЖ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), $dP/dt\ max$, $dP/dt\ min$. Показатели гемодинамики определяли с помощью аппаратного комплекса Biopac MP-150 и компьютерной программы AcqKnowledge 3.8.1 (USA). После измерения показателей гемодинамики животное выводили из эксперимента, производили забор крови для анализа газового состава (парциальное давление кислорода и углекислого газа) и извлечение сердца для взвешивания и оценки абсолютной и относительной массы правого желудочка.

Результаты исследования

Результаты влияния моделируемой патологии и исследуемой фармацевтической субстанции на АД, измеренное датчиком в сонной артерии у наркотизированных крыс, представлены на рис. 1.

Обнаружено, что моделирование монокроталиновой легочной гипертензии приводит к статистически значимому повышению АД (рис. 1). ZB49 в дозе 5 мг/кг приводит к предотвращению повышения АД, вызванного введением МКТ.

Результаты проведения функциональных проб на эндотелийзависимую (АХ 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимую (нитропруссид 30 мг/кг в/в) дилатацию сосудов, выраженные в расчетном коэффициенте эндотелиальной дисфункции, представлены на рис. 2.

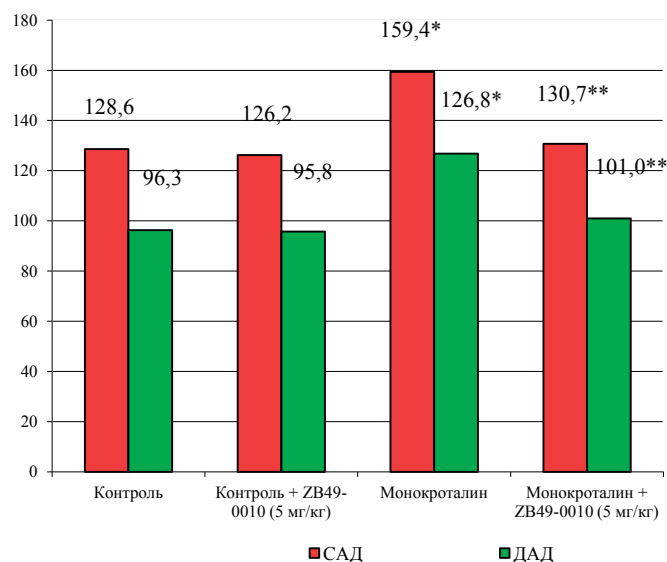


Рис. 1. Показатели систолического и диастолического АД при моделировании легочной гипертензии и ее коррекции ZB49.

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении контрольной группой, ** — $p < 0,05$ в сравнении с группой «Монокроталин».

Fig. 1. Systolic and diastolic arterial pressure in the simulation of pulmonary hypertension and its correction by ZB49.

Note: * — $p < 0,05$ as compared to control group, ** — $p < 0,05$ as compared to Monocrotaline group.

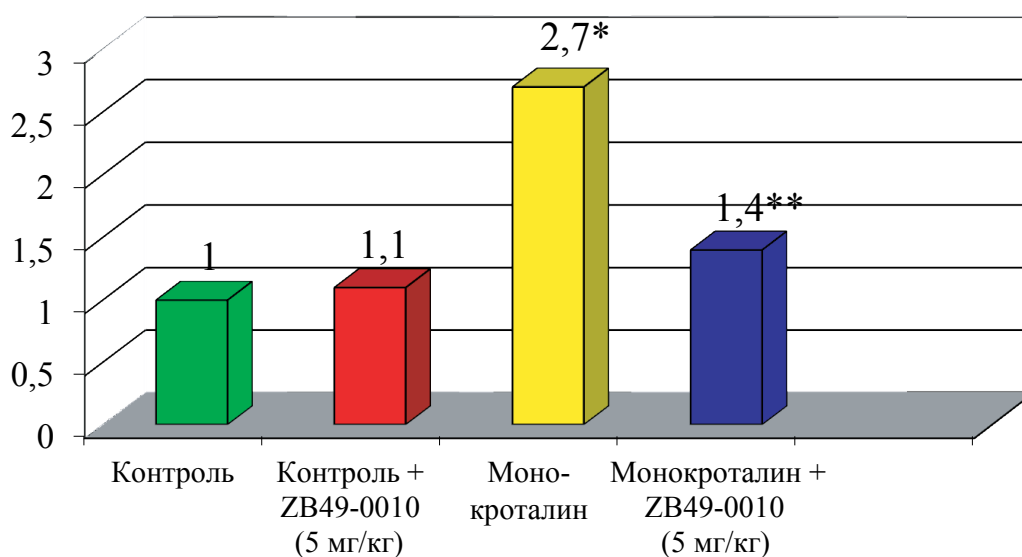


Рис. 2. Влияние моделируемой патологии с помощью ZB49 на коэффициент эндотелиальной дисфункции при моделировании монокроталиновой легочной гипертензии и ее коррекции.

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой «Контроль», ** — $p < 0,05$ в сравнении с группой «Монокроталин».

Fig. 2. Effect of the simulated pathology with ZB49 on the endothelial dysfunction coefficient in the monocrotaline pulmonary hypertension and its correction.

Note: * — $p < 0.05$ as compared to control group, ** — $p < 0.05$ as compared to Monocrotaline group.

В группе животных, которым вводили ФС ZB49 в дозе 5 мг/кг, обнаружено статистически значимое, в сравнении с группой животных, которым моделировали патологию, уменьшение КЭД (рис. 2).

Влияние моделируемой патологии и ее коррекция с помощью активной фармацевтической субстанции ZB49 на показатели кардиогемодинамики представлены в табл. 1.

Таблица 1. Влияние ZB49 на показатели кардиогемодинамики на фоне моделирования монокроталиновой легочной гипертензии

Table 1. ZB49 effect on the cardiac hemodynamics indicators against the background of the simulation of monocrotaline pulmonary hypertension

Показатель	Контроль	Контроль + ZB49	Монокроталин	Монокроталин + ZB49
СДПЖ	53,80±3,25	52,90±3,71	85,60±4,19*	67,30±2,59**
СрдПЖ	24,30±1,73	23,80±2,60	39,70±1,93*	29,10±2,26**
ДДПЖ	2,74±0,92	2,55±0,75	8,63±0,88*	4,29±1,02**
ЧСС	395±48	402±46	378±65	392±39
dP/dt max	2381±163	2265±302	4017±279*	3036±211**
dP/dt min	1739±97	1632±138	2832±125*	2006±98**

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой «Контроль», ** — $p < 0,05$ в сравнении с группой «Монокроталин».

Note: * — $p < 0.05$ as compared to control group, ** — $p < 0.05$ as compared to Monocrotaline group.

Моделирование монокроталин-индуцированной легочной гипертензии приводило к статистически значимому увеличению систолического давления в полости правого желудочка (СДПЖ), среднего давления в полости правого желудочка (СрдПЖ), диастолического давления в полости правого желудочка (ДДПЖ), максимальной скорости сокращения (dP/dt max) и минимальной скорости сокращения (dP/dt min).

Применение ZB49 позволило эффективно и статистически значимо изменить изучаемые показатели и максимально их приблизить к таковым значениям в контрольной группе животных (табл. 1).

Одновременно установлено статистически значимое положительное влияние ZB49 на показатели газового состава крови (табл. 2).

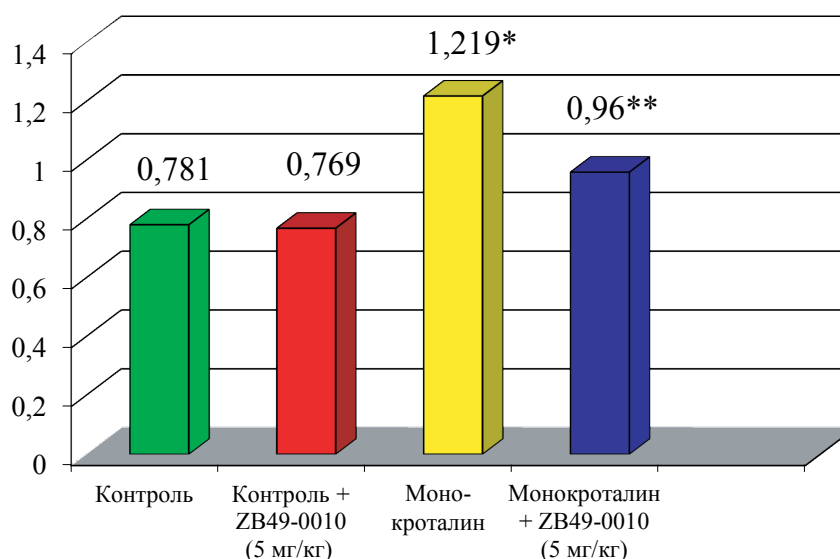


Рис. 3. Относительная масса правого желудочка сердца крыс на фоне моделирования монокроталиновой легочной гипертензии и ее коррекции ZB49.

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой «Контроль», ** — $p < 0,05$ в сравнении с группой «Монокроталин».

Fig. 3. Relative right ventricle mass in rats against the background of the simulation of monocrotaline pulmonary hypertension and its correction by ZB49.

Note: * — $p < 0.05$ as compared to control group, ** — $p < 0.05$ as compared to Monocrotaline group.

Таблица 2. Влияние ZB49 на показатели газового состава крови на фоне моделирования монокроталиновой легочной гипертензии

Table 2. ZB49 effect on the blood gas composition indicators against the background of the simulation of monocrotaline pulmonary hypertension

Показатель	Контроль	Контроль + ZB49	Монокроталин	Монокроталин + ZB49
Парциальное давление кислорода PaO_2 (мм рт. ст.)	84,70±5,36	82,90±4,92	63,80±3,71*	76,40±2,35**
Парциальное давление углекислого газа $PaCO_2$ (мм рт. ст.)	39,60±1,92	40,30±2,86	52,50±1,27*	43,50±2,07**

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой «Контроль», ** — $p < 0,05$ в сравнении с группой «Монокроталин».

Note: * — $p < 0.05$ as compared to control group, ** — $p < 0.05$ as compared to Monocrotaline group.

При анализе относительной массы сердца обнаружена выраженная протективная активность ZB49 на фоне моделирования монокроталин-индуцированной легочной гипертензии (рис. 3).

Заключение

При внутрижелудочном введении фармацевтической субстанции ZB49 в дозе 5 мг/кг на фоне моделирования монокроталин-индуцированной легочной гипертензии обнаружено статистиче-

ски значимое снижение коэффициента эндотелиальной дисфункции, систолического давления в полости правого желудочка (СДПЖ), среднего давления в полости правого желудочка (СрДПР), диастолического давления в полости правого желудочка (ДДПЖ), максимальной скорости сокращения ($dP/dt \max$) и минимальной скорости сокращения ($dP/dt \min$). Одновременно установлено статистически значимое положительное влияние ZB49 на показатели газового состава крови.

Список литературы

1. Кожевникова В.В., Медведева Н.А. Хроническое применение блокатора транспортера серотонина (флуоксетина) уменьшает степень развития монокроталиновой формы легочной гипертензии у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007; 70(5): 15–18.
2. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Эндотелиальная дисфункция и бо-

- лезни органов дыхания. *Терапевтический архив*. 2007; 79(3): 76–84.
3. Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Покровский М.В. и др. Использование L-аргинина в профилактике нарушений функции эндотелия в условиях ингибирования эндотелиальной и индуцибельной NO-синтазы. *Аллергология и иммунология*. 2008; 9(3): 328.
 4. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Артюшкова Е.Б. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008; 71(2): 29–31.
 5. Kaminskii Yu.G., Suslikov A.V., Tikhonova L.A. et al. Arginase, nitrates, and nitrites in the blood plasma and erythrocytes in hypertension and after therapy with lisinopril and simvastatin. *Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Biologicheskaya*. 2011; (5): 524–531.
 6. Thacher T.N., Gambillara V., Riche F. et al. Regulation of arginase pathway in response to wall shear stress. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1): 63–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.031
 7. Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Даниленко Л.М. и др. Эндотелиопротективное действие L-аргинина при фармакологическом способе моделирования дефицита оксида азота. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармакология*. 2005; 1(21), 4: 41–50.
 8. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.* 2007; 137 (6 Suppl 2): 1650S–1655S. DOI: 10.1093/jn/137.6.1650S
 9. Bivalacqua T.J., Hellstrom W.J., Kadowitz P.J., Champion H.C. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum in diabetic-associated erectile dysfunction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 283(4): 923–927. DOI: 10.1006/bbrc.2001.4874
 10. Якушев В.И., Покровский М.В., Бесхмельницына Е.А. и др. Аргиназа II — новая мишень для создания эндотелиопротекторов. *Ведомости Научно-го центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015; (1): 26–30. DOI: 10.30895/1991-2919-2015-0-1-26-30
 11. You H., Gao T., Cooper T.K. et al. Arginase inhibition mediates renal tissue protection in diabetic nephropathy by a nitric oxide synthase 3-dependent mechanism. *Kidney Int.* 2013; 84(6):1189–1197. DOI: 10.1038/ki.2013.215
 12. Shemyakin A., Kövamees O., Rafnsson A. et al. Arginase inhibition improves endothelial function in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2012; 126(25): 2943–2950. DOI: 10.1161/Circulationaha.112.140335
 13. Khong S.M., Andrews K.L., Huynh N.N. et al. Arginase II inhibition prevents nitrate tolerance. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 166(7): 2015–2023. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01876.x
 14. Toque H.A., Nunes K P., Rojas M. et al. Arginase 1 mediates increased blood pressure and contributes to vascular endothelial dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Front. Immunol.* 2013; 4: 219. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00219
 15. Ivitskaya I.L., Korokin M.V., Loktionov A.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(3): 25–35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-25-35
 16. Korokin M., Zhernakova N.I., Korokina L., Pokopejko O.N. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension. *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(2): 59–76. DOI: 10.3897/rr-pharmacology.4.27732
 17. Denisjuk T.A., Lazareva G.A., Provotorov V.Y., Shaposhnikov A.A. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling. 2016. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(1): 4–8. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-4-8

References

1. Kozhevnikova V.V., Medvedeva N.A. Chronic administration of serotonin transport inhibitor (fluoxetine) decreases monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2007; 70(5): 15–18 (In Russ., English abstract).
2. Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Geltser B.I., Motkina E.V. Endothelial dysfunction and respiratory diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2007; 79(3): 76–84 (In Russ., English abstract).
3. Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I., Pokrovskii M.V. et al. Ispol'zovanie L-arginina v profilaktike narushenii funktsii endotelii v usloviyakh ingibirovaniya endotelial'noi i indutsibel'noi NO-sintaz. *Allergologiya i Immunologiya*. 2008; 9(3): 328 (In Russ.).
4. Pokrovskii M.V., Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I., Artyushkova E.B. Endothelioprotective properties of L-arginine on a nitric oxide deficiency model. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2008; 71(2): 29–31 (In Russ., English abstract).
5. Kaminskii Yu.G., Suslikov A.V., Tikhonova L.A. et al. Arginase, nitrates, and nitrites in the blood plasma and erythrocytes in hypertension and after therapy with lisinopril and simvastatin. *Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Biologicheskaya*. 2011; (5): 524–531.
6. Thacher T.N., Gambillara V., Riche F. et al. Regulation of arginase pathway in response to wall shear stress. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1): 63–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.031

7. Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I., Danilenko L.M. et al. Endotelioprotektivnoe deistvie L-arginina pri farmakologicheskom sposobe modelirovaniya defitsita oksida azota. *Nauchnye Vedomosti BelGU. Ser. Meditsina. Farmakologiya*. 2005; 1(21), 4: 41–50 (In Russ.).
8. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.* 2007; 137 (6 Suppl 2): 1650S–1655S. DOI: 10.1093/jn/137.6.1650S
9. Bivalacqua T.J., Hellstrom W.J., Kadowitz P.J., Champion H.C. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum in diabetic-associated erectile dysfunction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 283(4): 923–927. DOI: 10.1006/bbrc.2001.4874
10. Yakushev V.I., Pokrovsky M.V., Beskhmel'nitsyna E.A. et al. Arginase II — a new target in the development of endothelium protectors. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015; (1): 26–30 (In Russ.). DOI: 10.30895/1991-2919-2015-0-1-26-30
11. You H., Gao T., Cooper T.K. et al. Arginase inhibition mediates renal tissue protection in diabetic nephropathy by a nitric oxide synthase 3-dependent mechanism. *Kidney Int.* 2013; 84(6):1189–1197. DOI: 10.1038/ki.2013.215
12. Shemyakin A., Kövamees O., Rafnsson A. et al. Arginase inhibition improves endothelial function in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2012; 126(25): 2943–2950. DOI: 10.1161/Circulationaha.112.140335
13. Khong S.M., Andrews K.L., Huynh N.N. et al. Arginase II inhibition prevents nitrate tolerance. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 166(7): 2015–2023. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01876.x
14. Toque H.A., Nunes K.P., Rojas M. et al. Arginase 1 mediates increased blood pressure and contributes to vascular endothelial dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Front. Immunol.* 2013; 4: 219. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00219
15. Ivitskaya I.L., Korokin M.V., Loktionov A.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(3): 25–35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-25-35
16. Korokin M., Zhernakova N.I., Korokina L., Pokopejko O.N. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension. *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(2): 59–76. DOI: 10.3897/rpharmacology.4.27732
17. Denisyuk T.A., Lazareva G.A., Provotorov V.Y., Shaposhnikov A.A. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling. 2016. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(1): 4–8. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-4-8

Контактная информация / Corresponding author

Корокина Лилия Викторовна; тел.: +7 (951) 151-27-84; ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия.

e-mail: Korokina@mail.ru

Liliya V. Korokina; tel.: +7 (951) 151-27-84; Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russia.

e-mail: Korokina@mail.ru

СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ПРОДУКТОВ ГЛУБОКОГО ОКИСЛЕНИЯ БЕЛКОВ И АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ КАК МАРКЕРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Е. А. Полунина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия

Аннотация

Цель. Изучить и проанализировать сывороточный уровень продуктов глубокого окисления белков (AOPPs) и активность общей супероксиддисмутазы (общ. SOD) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы. Пациенты с ХСН (n=280) были разделены на группы в зависимости от фракции выброса левого желудочка (пациенты с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка) и стадии заболевания (I–III). Группу контроля составили соматически здоровые лица (n=60). В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа был проанализирован уровень активности всех трех типов SOD (Cu/Zn-SOD+Mn-SOD+Fe-SOD) и уровень AOPPs.

Результаты. У всех пациентов с ХСН по сравнению с соматически здоровыми лицами было выявлено увеличение уровня AOPPs и снижение активности общ. SOD, более выраженное у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка. В подгруппах пациентов с более тяжелой стадией ХСН наблюдалось статистически значимое увеличение уровня AOPPs и уменьшение активности общ. SOD по сравнению с подгруппами с менее тяжелой ХСН. У пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка I, IIА и IIБ+III стадий наблюдался более высокий уровень AOPPs и более низкий уровень общ. SOD, чем у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка соответствующих стадий заболевания. Корреляционный анализ выявил наличие статистически значимых корреляционных связей средней силы у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка с клиническими проявлениями ХСН.

Заключение. Тенденции изменения уровня общ. SOD и уровня AOPPs в зависимости от фракции выброса левого желудочка и стадии заболевания свидетельствуют об ассоциации тяжести ХСН с выраженностью оксидативного стресса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, оксидативный стресс, продукты глубокого окисления белков, супероксиддисмутаза

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Полунина Е.А. Сывороточный уровень продуктов глубокого окисления белков и активность супероксиддисмутазы как маркеров оксидативного стресса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 122–130. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-122-130>

Поступила 15.11.2018

Принята после доработки 23.01.2019

Опубликована 25.02.2019

SERUM LEVEL OF ADVANCED OXIDATION PROTEIN PRODUCTS AND THE ACTIVITY OF SUPEROXIDE DISMUTASE AS THE MARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Ekaterina A. Polunina

Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Aim. The present work was aimed at studying and analysing the serum level of advanced oxidation protein products (AOPPs) and the total superoxide dismutase activity (total SOD) in patients with chronic heart failure (CHF) with a preserved and low left ventricular ejection fraction, depending on the stage of the disease.

Materials and methods. Patients with CHF (n=280) were divided into groups depending on the left ventricular ejection fraction (patients with a preserved and low left ventricular ejection fraction) and the stage of the disease (I–III). The control group consisted of somatically healthy individuals (n=60). The level of the activity of all three types of SOD (Cu/Zn-SOD+Mn-SOD+Fe-SOD) and the level of AOPPs were analysed in the serum by enzyme immunoassay.

Results. All CHF patients as compared to somatically healthy individuals showed an increase in the level of AOPPs and a decrease in the activity of total SOD, being more pronounced in patients with a low left ventricular ejection fraction. In the subgroups of patients with a more severe CHF stage, a statistically significant increase in the level of AOPPs and a decrease in the activity of total SOD as compared with subgroups with a less severe CHF were observed. Patients with a low ejection fraction of the left ventricle of I, IIA and IIB+III stages experienced higher levels of AOPPs and lower levels of total SOD than patients with a preserved left ventricular ejection fraction of the corresponding stages of the disease. A correlation analysis revealed the presence of statistically significant correlations of medium strength in patients with CHF with a preserved and low left ventricular ejection fraction with the clinical manifestations of CHF.

Conclusion. The dynamics of the total SOD and AOPP levels, depending on the left ventricular ejection fraction and the stage of the disease, indicates the association of the CHF severity with that of oxidative stress.

Keywords: chronic heart failure, oxidative stress, advanced oxidation protein products, superoxide dismutase

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Polunina E.A. Serum Level of Advanced Oxidation Protein Products and the Activity of Superoxide Dismutase as the Markers of Oxidative Stress in Patients with Chronic Heart Failure. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 122–130. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-122-130>

Submitted 15.11.2018

Revised 23.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

Состояние, при котором количество свободных радикалов, образующихся в организме, существенно превышает активность антиоксидантных систем, называется оксидативным стрессом (ОС). Данный процесс и нарушение его регуляции являются одним из ранних и неспецифических механизмов патогенеза широкого ряда патологических состояний и заболеваний [1, 2], одним из которых является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая уже долгие годы представляет собой ведущую проблему современной медицины в связи с высоким процентом инвалидизации и смертности среди трудоспособного населения. Установлено, что свободные радикалы, в большом количестве образующиеся при ОС, у пациентов с ХСН в первую очередь оказывают повреждающее воздействие на сосудистый эндотелий и кардиомиоциты, а также могут быть промоутером активации семейства цитокинов, что способствует прогрессированию заболевания и зачастую определяет прогноз у пациентов с ХСН [3, 4].

К настоящему времени до конца не изучены факторы, оказывающие влияние на активацию ОС у пациентов с ХСН и механизмы взаимоотношения с другими патофизиологическими процессами, являющимися основой патогенеза ХСН. При этом поиск новых биологических маркеров ОС, способствующих улучшению диагностики, лечения и прогноза у больных ХСН, является одним из приоритетных направлений научных исследований [5].

Среди наиболее изученных антиоксидантных ферментов, способствующих инактивации свободных радикалов, является супероксиддисмутаза (SOD) [6, 7]. Доказано, что у пациентов с ХСН уровень SOD коррелирует с выраженностью клинических проявлений, уровнем маркеров нарушения фиброобразования в миокарде и фракцией выброса левого желудочка [8]. Накоплено достаточное количество научных исследований, в которых установлено изменение уровня SOD у пациентов с заболеванием

ями сердечно-сосудистой системы, которые являются этиологической основой ХСН [9, 10]. При этом большинство исследований посвящено изучению уровня SOD в зависимости от функционального класса, не от стадии ХСН, и проводится анализ активности лишь одного типа SOD из трех: SOD1, SOD2, SOD3 [11].

В представленных в современной литературе исследованиях, посвященных ОС у пациентов с ХСН, основное внимание помимо антиоксидантной системы направлено на процессы перекисного окисления липидов [12], но, как известно, свободные радикалы также оказывают повреждающее действие на белки. Одним из маркеров окисления белков является AOPPs (продукты глубокого окисления белков). В 1996 г. Witko-Sarsat [13] предложил использовать эти белки в качестве оценки ОС у пациентов с уремией. С тех пор появилось большое количество исследований, доказывающих, что AOPPs является маркером ОС при различных заболеваниях [14, 15]. При этом в доступной литературе нет исследований, посвященных изучению уровня AOPPs у пациентов с ХСН.

Цель исследования: изучить и проанализировать сывороточный уровень продуктов глубокого окисления белков и активность супероксиддисмутазы у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы

Пациенты с ХСН (n=280) были разделены на две основные группы в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка и на подгруппы в зависимости от стадии заболевания. Диагноз ХСН выставлялся на основании клинических рекомендаций от 2017 года. Для диагностики тяжести течения ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния пациентов (ШОКС) и тест 6-минутной ходьбы (6МТХ) [16]. Все пациенты получали лечение согласно стандартам. Дизайн исследования с характеристикой групп пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Дизайн исследования с характеристикой пациентов

Table 1. Research design with the patient characteristics

Показатель	С сохраненной фракцией выброса левого желудочка 50% и > (СНсФВ)	С низкой фракцией выброса левого желудочка <40% (СНнФВ)
Мужчины, n	50 (33,8%)	64 (48,5%)
Женщины, n	98 (66,2%)	68 (51,5%)
Возраст, лет	53 [49; 60]	56 [55; 60]
Длительность симптомов ХСН, лет	6 [2; 9]	8 [3; 10]

Продолжение таблицы 1

6MTX, м	299 (137; 532)	259 (78; 527)
Баллы по ШОКС	7 [2; 17]	8 [4; 16]
Этиологическая основа ХСН	Стабильная стенокардия напряжения I–III функциональный класс, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия 2–3 степени	
Критерии включения	Возраст не старше 60 лет, индекс массы тела не более 30 кг/м ² , наличие клинических и инструментальных признаков ХСН	
Критерии исключения	Перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, аортокоронарное шунтирование, заболевания внутренних органов в стадии обострения и злокачественные заболевания	

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, 6MTX — тест 6-минутной ходьбы, ШОКС — шкала оценки клинического состояния пациентов. Группы пациентов были сопоставимы по всем изучаемым показателям для чистоты исследования.

Note: CHF — chronic heart failure, 6MTX — 6-minute walk test, PCSAS — patient clinical state assessment scale. Patient groups were compatible across all the indicators for integrity of the study.

В группу контроля вошли соматически здоровые лица (n=60), сопоставимые по полу и возрасту с пациентами с ХСН.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012, протокол № 2). Все обследованные лица подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровень:

- Общей (общ.) SOD ед./мл всех трех типов (Cu/Zn-SOD+Mn-SOD+Fe-SOD) ед./мл с помощью коммерческой тест-системы Superoxide Dismutase Assay Kit (Cayman Chemical, США);
- AOPPs мкмоль/л с помощью коммерческой тест-системы AOPP Kit (Immun Diagnostik, Германия).

Для статистической обработки данных была использована программа STATISTICA 11.0 (StatSoft, Inc., США). Все данные представлены в виде медианы (Me) и процентилей [5 и 95 процентили]. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам анализа уровней общ. SOD и AOPPs было установлено, что у пациентов с СНсФВ и СНнФВ уровень AOPPs был статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). При этом у пациентов с СНнФВ уровень AOPPs был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ ($p < 0,001$) (рис. 1).

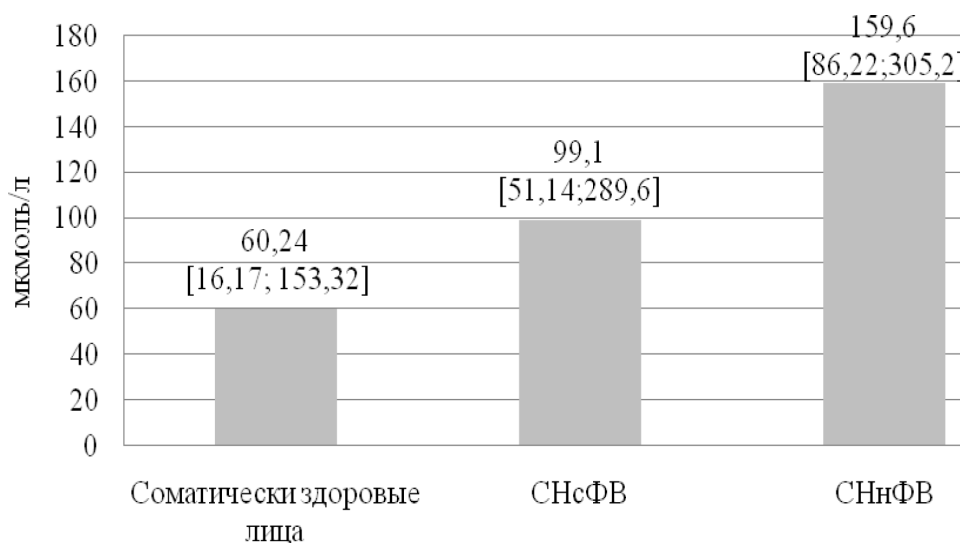


Рис. 1. Значение уровня AOPPs.

Fig. 1. The value of the AOPPs level.

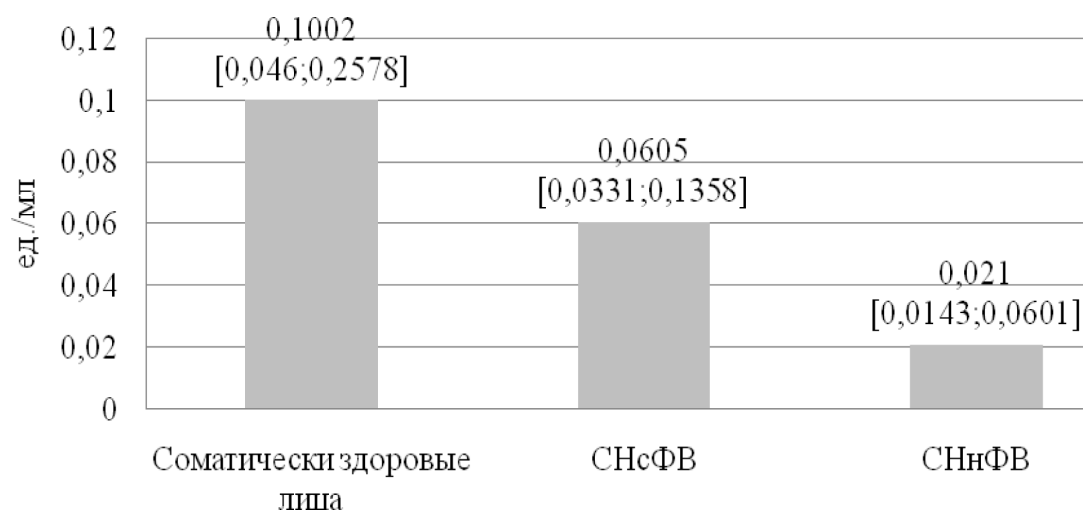


Рис. 2. Значение уровня общей SOD.

Fig. 2. The value of the total SOD level.

Активность SOD у пациентов с СНсФВ и СНнФВ была статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). У пациентов с СНнФВ активность SOD была статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ ($p < 0,001$) (рис. 2).

Из проведенного анализа установлено увеличение уровня AORPs и снижение активности общ. SOD у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса по сравнению с соматически здоровыми лицами. Тенденция к изменению маркеров ОС была более выраженной у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Далее был проведен анализ уровня AORPs и активности общ. SOD в зависимости от стадии заболевания у пациентов с СНсФВ и СНнФВ (табл. 2).

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что уровень AORPs у пациентов как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса левого желудочка I, IIA и IIB+III стадий был статистически значимо выше, чем у соматически здоровых лиц. У пациентов с СНсФВ IIA стадии уровень AORPs был статистически значимо выше ($p = 0,011$), чем у пациентов I стадии, и статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов IIB+III стадий. Уровень AORPs у пациентов с СНсФВ IIB+III стадий превышал уровень в группе соматически здоровых лиц в 2,5 раза. У пациентов с СНнФВ наблюдалась следующая тенденция в изменении уровня AORPs: у пациентов IIA стадии данный показатель был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов I стадии, и статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов IIB+III стадий. Уро-

вень AORPs у пациентов с СНнФВ IIB+III стадий превышал уровень в группе соматически здоровых лиц в 3,2 раза. При межгрупповом анализе было установлено, что уровень AORPs у пациентов с СНнФВ I, IIA и IIB+III стадий был выше, чем у пациентов с СНнФВ соответствующих стадий. Самый высокий уровень AORPs был у пациентов с СНнФВ IIB+III стадий.

Активность общ. SOD у пациентов как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса левого желудочка I, IIA и IIB+III стадий была статистически значимо ниже, чем у соматически здоровых лиц. У пациентов с СНсФВ IIA стадии активность общ. SOD была статистически значимо ниже ($p = 0,035$), чем у пациентов I стадии, и статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов IIB+III стадий. Уровень медианы общ. SOD у пациентов с СНсФВ IIB+III стадий был ниже, чем уровень группы соматически здоровых лиц, в 2,1 раза. У пациентов с СНнФВ IIA стадии уровень общ. SOD был статистически значимо ниже ($p = 0,037$), чем у пациентов I стадии, и статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов IIB+III стадий. Уровень медианы общ. SOD у пациентов с СНнФВ IIB+III стадий был ниже, чем уровень группы соматически здоровых лиц, в 3,2 раза. При межгрупповом анализе было выявлено, что уровень общ. SOD у пациентов с СНнФВ I, IIA и IIB+III стадий был ниже, чем у пациентов с СНсФВ соответствующих стадий. Самый низкий уровень AORPs был у пациентов с СНнФВ IIB+III стадий.

Обобщая вышеизложенные данные, установили, что у всех пациентов с более тяжелой стадией ХСН наблюдалось статистически значимое увеличение уровня AORPs и уменьше-

Таблица 2. Сывороточный уровень AOPPs и активность общей SOD у пациентов с ХСН в зависимости от стадии заболевания**Table 2.** Serum levels of AOPPs and total SOD in patients with CHF depending on the stage of the disease

Показатель	AOPPs, мкмоль/л	общ. SOD, ед./мл
Соматически здоровые лица	60,24 [16,17; 153,32]	0,1002 [0,046; 0,2578]
Группа пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка		
I стадия	79,15 [50,22; 168,18] $p_1=0,031$	0,0935 [0,0602; 0,1361] $p_1=0,021$
IIA стадия	125,23 [71,21; 192,6] $p_1^*, p_2=0,011$	0,0728 [0,0489; 0,0893] $p_1^*, p_2=0,035$
IIБ+III стадия	151,31 [122,24; 292,11] $p_1^*, p_2^*, p_3=0,024$	0,0482 [0,0301; 0,0621] $p_1^*, p_2^*, p_3=0,041$
Группа пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка		
I стадия	93,23 [85,12; 173,42] $p_1^*, p_4=0,041$	0,0562 [0,0435; 0,0601] p_1^*, p_4^*
IIA стадия	154,16 [115,62; 225,03] $p_1^*, p_2^*, p_4=0,012$	0,0431 [0,0314; 0,0568] $p_1^*, p_2=0,037, p_4<0,001$
IIБ+III стадия	193,35 [181,31; 307,32] $p_1^*, p_2^*, p_3=0,014, p_4=0,024$	0,0315 [0,0143; 0,0401] $p_1^*, p_2^*, p_3=0,021, p_4=0,031$

Примечание: * — $p_1<0,001$; p_1 — уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц; p_2 — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с I стадией; p_3 — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с IIA стадией; p_4 — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Note: * — $p_1<0,001$; p_1 — statistical significance level of the differences with somatically healthy group of people; p_2 — statistical significance level of the differences with the patients of the stage I; p_3 — statistical significance level of the differences with the patients of the IIA stage; p_4 — statistical significance level of the differences with the patients with retained left ventricular ejection fraction.

ние уровня общ. SOD, при этом у пациентов с СНнФВ I, IIA и IIБ+III стадий наблюдался более высокий уровень AOPPs и более низкий уровень общ. SOD, чем у пациентов СНсФВ соответствующих стадий ХСН.

По результатам проведенного корреляционного анализа выявлено наличие статистически значимых корреляционных связей средней силы у пациентов с СНсФВ и СНнФВ с результатами 6МТХ и количеством баллов по ШОКС (табл. 3).

Данные корреляционные связи подтверждают наличие зависимости между уровнем изучаемых маркеров ОС и клиническими проявлениями ХСН, что, в свою очередь, свидетельствует о влиянии выраженности процессов ОС на прогрессирование ХСН как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Полученные в исследовании результаты по изучению уровня SOD совпадают с рядом данных других исследователей, которые также установили уменьшение активности SOD у пациентов с ХСН и у пациентов с заболеваниями, являющимися этиологической основой развития ХСН [17, 18]. Уровень AOPPs, как уже было сказано выше, не изучался ранее у пациентов с ХСН. При этом результаты других исследований подтверждают перспективность изучения уровня AOPPs как маркера ОС при сахарном диабете второго типа [19], атеросклеротическом поражении кровеносных сосудов [20], артериальной гипертензии [21] и др. заболеваниях, которые также являются этиологической основой для развития и прогрессирования ХСН.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа у пациентов с ХСН между сывороточным уровнем АОРРс и общей SOD и результатами теста 6-минутной ходьбы/количеством баллов по шкале оценки клинического состояния больных

Table 3. Results of correlation analysis in CHF patients between the serum level of AORPs and a total SOD, and the results of 6-minute walk/number of points by the scale of clinical state of the patients

Показатель	6MTX, м	Количество баллов по ШОКС
Группа пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка		
AORPs	$r=0,49^*$	$r=0,64^*$
общ. SOD	$r=0,52^*$	$r=0,57^*$
Группа пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка		
AORPs	$r=0,60^*$	$r=0,69^*$
общ. SOD	$r=0,56^*$	$r=0,61^*$

Примечание: * — $p_1 < 0,001$; 6MTX — тест 6-минутной ходьбы, ШОКС — шкала оценки клинического состояния пациентов.

Note: * — $p_1 < 0,001$; 6MTX — 6-minute walk test, ШОКС — patient clinical state assessment scale.

Заключение

Из проведенного анализа установлено увеличение уровня АОРРс и снижение активности общ. SOD у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса левого желудочка по сравнению с соматически здоровыми лицами. Снижение активности общ. SOD свидетельствует об истощении антиоксидантной системы у всех пациентов с ХСН. Наряду со снижением ее активности, повышение уровня АОРРс подтверждает развитие оксидативного стресса. При этом выявленная тенденция изменения активности общ. SOD и уровня продуктов АОРРс в зависимости от стадии заболевания свидетельствует об ассоциации тяжести ХСН

с выраженностью оксидативного стресса, что также подтверждалось результатами корреляционного анализа. При этом выраженность изменений уровня изучаемых маркеров оксидативного стресса была статистически значимо больше у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Результаты исследования свидетельствуют о перспективности изучения активности общ. SOD и уровня АОРРс у пациентов с ХСН и возможности использования их для разработки алгоритмов прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов с сохраненной и с низкой фракцией выброса левого желудочка и в качестве терапевтической мишени.

Список литературы

1. Садретдинов Р.А., Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунин А.А. Нарушение процессов перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты при развитии бесплодия у больных хроническим простатитом на фоне инфекций, передающихся половым путем. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 1(156): 121–124.
2. Полунина О.С., Ахминеева А.Х., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина Е.А. Перекисное окисление липидов при сочетанной респираторно-кардиальной патологии. *Астраханский медицинский журнал*. 2014; 9(2): 74–80.
3. Щукин Ю.В., Селезнев Е.И., Березин И.И., Медведева Е.А., Дьячков В.А. Связь плазменного содержания галектина-3 с маркерами окислительного и нитрозилирующего стрессов у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский альманах*. 2012; 1(20): 189–191.
4. Камышникова Л.А., Ефремова О.А. Влияние сопутствующих заболеваний на ремоделирование и дисфункцию сердца при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. *Клиническая медицина*. 2017; 95(12): 1070–1076. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1070-1076
5. Палаткина Л.О., Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Окислительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(6): 91–94.
6. Воронина Л.П., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Кудряшева И.А., Кагин А.В., Сердюков В.Г. Влияние оксидативного стресса на микрососудистый эндотелий при бронхиальной астме. *Астраханский медицинский журнал*. 2013; 8(4): 54–57.
7. Пушкина Т.А., Токаев Э.С., Попова Т.С., Бородин Е.Н. Супероксиддисмутаза в составе анти-

- оксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2016; 4: 42–47.
8. Rajic D., Jeremic I., Stankovic S., Djuric O., Zivanovic-Radnic T., Mrdovic I. et al. Oxidative stress markers predict early left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018; 27(2): 185–191. DOI: 10.17219/acem/64464
 9. Hu J., Cheng P., Huang G.Y., Cai G.W., Lian F.Z., Wang X.Y. et al. Effects of Xin-Ji-Er-Kang on heart failure induced by myocardial infarction: Role of inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction. *Phytomedicine*. 2018; 42: 245–257. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.03.036
 10. Бондар К.Ю., Белая О.Л., Лазутина О.М., Михайлова И.С., Сморгалова Т.В., Куроптева З.В. и др. Гендерные особенности антиоксидантной защиты и эффективность аторвастатина у больных со стабильными формами ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина*. 2017; 95(5): 398–403. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-5-398-403
 11. Sairam T., Patel A.N., Subrahmanian M., Gopalan R., Pogwizd S.M., Ramalingam S. et al. Evidence for a hyper-reductive redox in a sub-set of heart failure patients. *J. Transl. Med.* 2018; 16(1): 130. DOI: 10.1186/s12967-018-1503-x
 12. Баранов А.П., Струтынский А.В., Панченко Л.Ф., Давыдов Б.В., Степанова Г.П., Горбачева Е.В. и др. Особенности вегетативной дисфункции активности системы провоспалительных цитокинов и состояния окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами. *Патогенез*. 2016; 14(2): 66–70.
 13. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillère-Blandin C., Nguyen-Khoa T., Nguyen A.T., Zingraff J. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996; 49(5): 1304–1313.
 14. Kawami M., Shimonakamura T., Yumoto R., Takano M. Transport of AOPP-Albumin into Human Alveolar Epithelial A549 Cell. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2018; 21(1): 247–255. DOI: 10.18433/jpps29905
 15. Moraes J.B., Maes M., Roomruangwong C., Bonifacio K.L., Barbosa D.S., Vargas H.O. et al. In major affective disorders, early life trauma predict increased nitro-oxidative stress, lipid peroxidation and protein oxidation and recurrence of major affective disorders, suicidal behaviors and a lowered quality of life. *Metab. Brain Dis.* 2018; 33(4): 1081–1096. DOI: 10.1007/s11011-018-0209-3
 16. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Артюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017; 18(1): 3–40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
 17. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К., Мадамино-ва С.А. Оценка влияния омакора на показатели окислительного стресса и липидного спектра у больных хронической сердечной недостаточностью. *Медицинские новости*. 2015; 11: 78–80.
 18. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шалаева С.С., Дудченко Г.П. Особенности перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной защиты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной нейропатией. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2012; 4(44): 46–49.
 19. Liang M., Wang J., Xie C., Yang Y., Tian J.W., Xue Y.M. et al. Increased plasma advanced oxidation protein products is an early marker of endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients without albuminuria 2. *J. Diabetes*. 2014; 6(5): 417–426. DOI: 10.1111/1753-0407.12134
 20. Ou H., Huang Z., Mo Z., Xiao J. The Characteristics and Roles of Advanced Oxidation Protein Products in Atherosclerosis. *Cardiovasc. Toxicol.* 2017; 17(1): 1–12. DOI: 10.1007/s12012-016-9377-8
 21. Yavuzer S., Yavuzer H., Cengiz M., Erman H., Demirdag F., Doventas A. et al. The role of protein oxidation and DNA damage in elderly hypertension. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2016; 28(4): 625–632. DOI: 10.1007/s40520-015-0464-7

References

1. Sadretdinov R.A., Polunina O.S., Voronina L.P., Polunin A.A. The disorders of processes of peroxide oxidation of proteins, lipids and antioxidant defense in the development of infertility in patients with chronic prostatitis on background of sexually transmitted infections. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2016; 1(156): 121–124 (In Russ., English abstract).
2. Polunina O.S., Akhmineeva A.Kh., Voronina L.P., Sevost'yanova I.V., Polunina E.A. Peroxide oxidation of lipids at the combined respiratory-cardiac pathology. *Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2014; 9(2): 74–80 (In Russ., English abstract).
3. Shchukin Yu.V., Seleznev E.I., Berezin I.I., Medvedeva E.A., D'yachkov V.A. The connection of plasma contents of galectin-3 with markers of oxidative and nitrosylate stresses of patients with chronic cardiac insufficiency. *Meditsinskii Al'manakh*. 2012; 1(20): 189–191 (In Russ., English abstract).
4. Kamysnikova L.A., Efremova O.A. Impact of comorbidities on myocardial remodeling and dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Klinicheskaya Meditsina*. 2017; 95(12): 1070–1076 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1070-1076

5. Palatkina L.O., Korneeva O.N., Drapkina O.M. Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic heart failure, and potential methods of correction. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2012; 11(6): 91–94 (In Russ., English abstract).
6. Voronina L.P., Polunina O.S., Sevost'yanova I.V., Kudryasheva I.A., Kagin A.V., Serdyukov V.G. The influence of oxidative stress on endothelium of microvessels at bronchial asthma. *Astrakhan Medical Journal*. 2013; 8(4): 54–57 (In Russ., English abstract).
7. Pushkina T.A., Tokaev E.S., Popova T.S., Borodina E.N. Superoxide dismutase as a component of antioxidant therapy: current state of the issue and prospects. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch'*. 2016; 4: 42–47 (In Russ., English abstract).
8. Rajic D., Jeremic I., Stankovic S., Djuric O., Zivanovic-Radnic T., Mrdovic I. et al. Oxidative stress markers predict early left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2018; 27(2): 185–191. DOI: 10.17219/acem/64464
9. Hu J., Cheng P., Huang G.Y., Cai G.W., Lian F.Z., Wang X.Y. et al. Effects of Xin-Ji-Er-Kang on heart failure induced by myocardial infarction: Role of inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction. *Phytomedicine*. 2018; 42: 245–257. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.03.036
10. Bondar K.Yu., Belaya O.L., Lazutina O.M., Mikhailova I.S., Smorkalova T.V., Kuropteva Z.V. et al. Gender-specific features of antioxidant protection and efficacy of atorvastatin in patients with stable forms of coronary heart disease. *Klinicheskaya Meditsina*. 2017; 95(5): 398–403 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-5-398-403
11. Sairam T., Patel A.N., Subrahmanian M., Gopalan R., Pogwizd S.M., Ramalingam S. et al. Evidence for a hyper-reductive redox in a sub-set of heart failure patients. *J. Transl. Med*. 2018; 16(1): 130. DOI: 10.1186/s12967-018-1503-x
12. Baranov A.P., Strutyanski A.V., Panchenko L.F., Davydov B.V., Stepanova G.P., Gorbacheva E.V. et al. Peculiarities of vegetative dysfunction, system activity of proinflammatory cytokines and oxidative stress status in patients with chronic heart failure and depressive disorders. *Patogenesis*. 2016; 14(2): 66–70 (In Russ., English abstract).
13. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillere-Blandin C., Nguyen-Khoa T., Nguyen A.T., Zingraff J. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*. 1996; 49(5): 1304–1313.
14. Kawami M., Shimonakamura T., Yumoto R., Takano M. Transport of AOPP-Albumin into Human Alveolar Epithelial A549 Cell. *J. Pharm. Pharm Sci*. 2018; 21(1): 247–255. DOI: 10.18433/jpps29905
15. Moraes J.B., Maes M., Roomruangwong C., Bonifacio K.L., Barbosa D.S., Vargas H.O. et al. In major affective disorders, early life trauma predict increased nitro-oxidative stress, lipid peroxidation and protein oxidation and recurrence of major affective disorders, suicidal behaviors and a lowered quality of life. *Metab. Brain Dis*. 2018; 33(4): 1081–1096. DOI: 10.1007/s11011-018-0209-3
16. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Artyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (KhSN). *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2017; 18(1): 3–40 (In Russ.). DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
17. Abdullaeva Ch.A., Kamilova U.K., Madaminova S.A. Evaluation of the effectiveness of Omakor concerning the indices of oxidative stress and blood lipids in patients with chronic cardiac insufficiency. *Meditsinskie Novosti*. 2015; 11: 78–80 (In Russ., English abstract).
18. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shalaeva S.S., Dudchenko G.P. Specifics of lipid peroxidation and enzymatic activity in antioxidant protection in patients with chronic heart failure and autonomous diabetic cardiac neuropathy. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2012; 4(44): 46–49 (In Russ., English abstract).
19. Liang M., Wang J., Xie C., Yang Y., Tian J.W., Xue Y.M. et al. Increased plasma advanced oxidation protein products is an early marker of endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients without albuminuria 2. *J. Diabetes*. 2014; 6 (5): 417–426. DOI: 10.1111/1753-0407.12134
20. Ou H., Huang Z., Mo Z., Xiao J. The Characteristics and Roles of Advanced Oxidation Protein Products in Atherosclerosis. *Cardiovasc. Toxicol*. 2017; 17(1): 1–12. DOI: 10.1007/s12012-016-9377-8
21. Yavuzer S., Yavuzer H., Cengiz M., Erman H., Demirdag F., Doventas A. et al. The role of protein oxidation and DNA damage in elderly hypertension. *Aging. Clin. Exp. Res*. 2016; 28(4): 625–632. DOI: 10.1007/s40520-015-0464-7

Контактная информация / Corresponding author

Полунина Екатерина Андреевна; тел.: +7 (908) 618-41-78; ул. Космонавтов, д. 18/1, г. Астрахань, 414000, Россия.
e-mail: gilti2@yandex.ru

Ekaterina A. Polunina; tel.: +7 (908) 618-41-78; Kosmonavtov str., 18/1, Astrakhan, 414000, Russia.
e-mail: gilti2@yandex.ru

УПРАВЛЕНИЕ КАРЬЕРОЙ ВРАЧЕЙ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

В. А. Решетников¹, Н. Г. Коршевер², А. И. Доровская², И. И. Якушина^{1,*}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет (СГМУ) им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Большая Казачья ул., д. 112, г. Саратов, 410012, Россия

Аннотация

Цель работы. Определение характеристик, отличающих карьеру врачей в медицинских организациях, разработка организационно-методического инструментария мониторинга ее успешности и совершенствование управления.

Материалы и методы. Проведены ретроспективное анонимное анкетирование и экспертный опрос врачей-организаторов, анализ состояния управления карьерой врачей, в том числе наличие соответствующих документов, в медицинских организациях.

Результаты. Установлены отличительные характеристики карьеры врачей (целей, принципов, предикторов продвижения по служебной лестнице, видов, типовых моделей). Обоснованы дифференцированное по должностям усовершенствование руководителей в медицинских организациях, а также возможность целенаправленного изменения времени составляющих его модулей. Разработан оценочный инструментарий, с помощью которого можно осуществлять мониторинг управления карьерой врачей и целенаправленно влиять на этот процесс.

Выводы. Результаты проведенного исследования позволили расширить представление о карьере врачей в медицинских организациях, управлении этим процессом и решить ряд прикладных задач его совершенствования.

Ключевые слова: карьера, врачи, оценка, совершенствование

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Решетников В.А., Коршевер Н.Г., Доровская А.И., Якушина И.И. Управление карьерой врачей в медицинских организациях. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 131–137. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-131-137>

Поступила 02.11.2018

Принята после доработки 12.01.2019

Опубликована 25.02.2019

CAREER MANAGEMENT IN MEDICAL ORGANIZATIONS

Vladimir A. Reshetnikov¹, Natan G. Korshever², Anastasiya I. Dorovskaya²,
Irina I. Yakushina^{1,*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russia

² Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russia

Abstract

The aim of this work was to determine the specific characteristics of the career of a physician in medical organizations, as well as to develop organizational and methodological tools for monitoring its success and improving its management.

Materials and methods. A retrospective anonymous survey and expert interviews were carried out among administrative medical staff. The state of career management in the field was analyzed, along with the availability of relevant documents in medical organizations.

Results. The distinctive characteristics of the career of a physician (goals, principles, predictors of career advancement, types, basic models) have been established. The effectiveness of professional training, differentiated by functions, for managers in medical organizations has been shown. The possibility of changing the duration of modules included into the curriculum of study is substantiated. Evaluation tools have been developed to monitor and facilitate the career management of physicians.

Conclusions. The results of this study enhance the current understanding of the career of a physician in medical organizations and its management. In addition, a number of applied issues associated with career management improvement in medical organization can be solved.

Keywords: career, physician, assessment, improvement

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

For citation: Reshetnikov V.A., Korshever N.G., Dorovskaya A.I., Yakushina I.I. Career Management in Medical Organizations. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 131–137. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-131-137>

Submitted 21.10.2018

Revised 12.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

Не вызывает сомнений, что управление карьерой — важная научно-практическая проблема. Безусловно, это в полной мере относится и к управлению карьерой медицинского персонала, в том числе врачей в медицинских организациях, и во многом определяет эффективность их деятельности, качество оказания медицинской помощи. Обращает на себя внимание тот факт, что если обоснованию научного аппарата карьеры (цели, принципы, предикторы — независимые факторы, от которых зависит продвижение по служебной лестнице, виды, типовые модели и др.) значительно много профессий посвящено достаточное много публикаций (диссертации, монографии, статьи), то относительно врачей ее характеристики исследованы недостаточно [1–4].

Известно, что успешность деятельности врачей, их карьеры в значительной степени зависит от профессиональной подготовленности [5–7]. Вместе с тем не реализуется дифференцированное по должностям усовершенствование руководителей здравоохранения, не обоснована возможность целенаправленного изменения времени составляющих его модулей.

Отсутствует оценочный инструментарий, с помощью которого можно осуществлять мониторинг управления карьерой и целенаправленно влиять на этот процесс.

Перечисленные обстоятельства обусловили **цель работы**, которая заключается в определении характеристик, отличающих карьеру врачей в медицинских организациях, разработке организационно-методического инструмента-

рия мониторинга ее успешности и совершенствования управления.

Материалы и методы

Применительно к проблематике работы использовался комплекс методов исследования: статистический, аналитический, логический, социологический, конструирования многокритериальных способов оценки, программирования, организационного эксперимента.

Проведено анонимное одномоментное ретроспективное анкетирование 407 врачей-организаторов Саратовской области. Размер исследуемой выборочной статистической совокупности (количественная репрезентативность) определялся по формуле В. Паниотто, В. Максименко, Н. Харченко [8]. Качественная репрезентативность обеспечивалась использованием таблиц случайных чисел. Все респонденты трудились в медицинских организациях: четвертая часть занимала должность главного врача (начальника); 35% — заместителя руководителя (начальника); остальные — врача-специалиста. Вопросы авторской анкеты имели отношение к определению особенностей карьеры врачей.

Профессионально важные качества различных должностных лиц медицинских организаций анализировались с использованием опросника Липмана [9]. В этой части работы приняли участие 108 врачей-организаторов — 36 каждой рассматриваемой должности. Исследованы группы качеств (аттенционные, наблюдательность, мнемические, моторные, сенсорные, имажинитивные, мыслительные, эмоциональные, волевые, речевые и коммуникативные) и их составляющие.

Улучшение профессионального обеспечения карьеры руководителей здравоохранения, а именно усовершенствование по специальности «организация здравоохранения и общественное здоровье» с учетом должностного предназначения, осуществлялось путем опроса экспертов (16 преподавателей организационных кафедр СГМУ) с реализацией компетентного подхода [10–12].

Возможности изменения времени изучения модулей цикла усовершенствования исследовались с помощью метода ветвей и границ, модифицированного В. В. Сафроновым (область дискретного программирования) [13]. Здесь были задействованы 73 эксперта — руководители медицинских организаций Саратовской области.

В разработке аппарата оценки и обосновании направлений совершенствования управления

карьерой врачей в медицинской организации приняли участие 32 эксперта (20 — руководители медицинских организаций Саратовской области и 12 — преподаватели организационных кафедр СГМУ).

Критериями отбора лиц для включения во все группы экспертов послужили опыт профессиональной деятельности (не менее 10 лет), компетентность (совокупный коэффициент более или равен четырем по привычной 5-балльной шкале) и согласованность мнений (коэффициент конкордации Кендалла — коэффициент множественной ранговой корреляции — не менее 0,6) [14–16].

Анализ состояния управления карьерой врачей, в том числе наличие соответствующих документов, осуществлялся в 65 медицинских организациях Саратовской области.

Организационный эксперимент проводился в 32 медицинских организациях с привлечением 92 врачей.

Исследуемые характеристики оценивались в процентах, по привычной 5-балльной и специально разработанной 10-балльной шкале.

Полученные данные подвергались статистическому анализу с помощью персонального компьютера — использовался программный пакет Statistica. Автоматизация критериально-диагностического аппарата осуществлялась на базе программной системы 1С: «Предприятие».

Результаты и обсуждение

Карьера врачей исследована в рамках 20-летней динамики. Определена количественная характеристика перемещений врачей по служебной лестнице с естественным возрастанием статуса от врачей-специалистов до главных врачей (начальников) медицинских организаций (до 28%) и их заместителей (31%) в конце наблюдения.

Установлен полиморфизм целей карьеры врачей — респонденты согласились с тем, что девять классических целей присущи и данной категории медицинского персонала. Вместе с тем, при определении ведущей цели доминирующими оказались ($p \leq 0,05$) «положение, соответствующее самооценке, моральное удовлетворение» (22% ответов); «высокая заработная плата, другие материальные блага» (19); «независимость» (15).

Выявлен широкий спектр предикторов, от которых зависит продвижение по служебной лестнице. Значительная часть из них (50 факторов) действуют позитивно. Здесь приоритетны ($p \leq 0,05$) компетентность; способность поддер-

живать дисциплину и организовать работу — более 7 баллов по 10-балльной шкале.

К наиболее значимым ($p \leq 0,05$) факторам, которые могут негативно повлиять на карьеру врачей, относятся: индивидуально-психологические качества личности, в частности в наибольшей степени — недостаточно высокий интеллект, агрессивность, антисоциальная направленность, нежелание действовать с нарушением этических норм, семейные обстоятельства, отсутствие соответствующих «связей».

Использование метода Липмана позволило дополнить полученные данные — исследованы профессионально важные качества, которые требуются руководителям различного уровня в медицинских организациях, то есть определены соответствующие должностные профили. Они различаются как по группам, так и их составляющим.

Опрошенные организаторы здравоохранения структурировали виды и типовые модели карьеры относительно себя и своих коллег. Оказалось, что у врачей в равных долях ($p > 0,05$) наблюдались все классические виды карьеры (ситуационная, собственноручная, зависящая от начальника, от развития объекта, «по трупам» и системная). Что же касается типовых моделей карьеры, то в их структуре у врачей преобладали «трамплин» (31%) и «лестница» (28%). Присутствовали, но составляли статистически достоверно меньшую долю, «змея» и «перепутье» ($p \leq 0,05$).

Проведено исследование стратегий поведения руководителей здравоохранения при вступлении в различные новые должности — реализовались все четыре общепринятые варианта (традиционный, выжидательный, рациональный и критический), в наименьшей степени — критический ($p \leq 0,05$), в равной — выжидательный ($p > 0,05$). При этом главные врачи (начальники) медицинских организаций предпочитали рациональное поведение, их заместители традиционное и рациональное, а заведующие структурными подразделениями — традиционное ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования показали, что нуждается в совершенствовании управление карьерой врачей. Так, анализ данных, полученных из 65 медицинских организаций, свидетельствует о том, что далеко не во всех случаях документы управления карьерой медицинского персонала разрабатывались — из 14 необходимых только 4 были в 86–66% случаев (список и программа подготовки специалистов кадрового резерва, перечень подле-

жащих замещению должностей, положение о кадровом резерве), остальные — значительно реже (от 45 до 1,5%).

Целенаправленная оценка состояния управления карьерой врачей осуществлялась эпизодически, без научно обоснованного способа, документально не оформлялась.

Почти в третьей части медицинских организаций (31%) их руководство не принимало участия в планировании управления карьерой своих подчиненных.

Следствием такого положения явилось то, что, как правило, уровень компетентности, а также физической работоспособности лиц при назначении на все рассматриваемые должности был существенно ниже требуемого ($p \leq 0,05$), в 15% случаев наблюдались сложности и конфликты во взаимоотношениях с подчиненными и вышестоящим руководством, недовольство ими, у 9–14% — пессимизм, плохое настроение, 9–12% не справлялись с выполнением своих должностных обязанностей, у 18–22% с большим трудом проходила вторичная адаптация.

Приведенные данные позволили перейти к исследованию вопросов совершенствования управления карьерой врачей.

Так как было установлено, что наиболее значимой для врачей является реализация такого принципа управления карьерой, как «повышение уровня компетентности» (проанализированы все десять общепринятых основных правил), большое внимание в исследовании было уделено соответствующему профессиональному обеспечению, в частности обоснованию возможности дифференцированного усовершенствования врачей-организаторов. Эксперты определили задачи, компетенции, их позиции по рубрикам «необходимые знания» — 37, «необходимые умения» — 25 и «трудовые действия» — 25, а также их значимость относительно различных должностей руководителей в медицинских организациях. Это позволило разработать модели или профили сформированности компетенций. Они существенно различаются.

Также в рамках профессионального обеспечения карьеры врачей обоснована возможность изменения времени изучения модулей цикла усовершенствования руководителей здравоохранения. Установлено, что реализация метода В. В. Сафронова позволяет определить время, необходимое для изучения каждого модуля, так, что сумма баллов максимальна для конкретного бюджета времени, и по каждо-

му модулю оценка не ниже, чем «удовлетворительно», и, кроме того, получать минимальные значения времени для различных значений среднего балла.

Любое совершенствование предполагает проведение оценки исходного состояния соответствующего объекта или процесса, в том числе управления карьерой врачей. Алгоритм конструирования подобных способов (многокритериальных) известен, успешно реализуется в области организации здравоохранения и заключается в обосновании информативных критериев (индикаторов), их градации и важности, а также стандартных вариантов оценки, например, «отлично», «хорошо» и т.д. [17, 18]. Он был реализован и при разработке организационно-методического инструментария мониторинга успешности управления карьерой врачей в медицинской организации. В данном случае эксперты определили 21 индикатор. Они характеризуют все элементы рассматриваемой функциональной системы управления карьерой. Аналогично сформированы индикаторы оценки успешности карьеры конкретного врача (31). В итоге получены два соответствующих способа оценки, которые, естественно, взаимосвязаны.

Автоматизация этих многокритериальных способов (на базе системной программы «1С: Предприятие») дает возможность достаточно просто (надо только ввести в персональный компьютер уровень градации каждого крите-

рия — высокий, средний или низкий) оценить любое количество медицинских организаций или врачей и ранжировать их. При этом главное достоинство разработанного организационно-методического инструментария заключается в том, что он позволяет не только мониторировать оцениваемые процессы, но и воздействовать на них с целью совершенствования, так как показывает, за счет уровня каких индикаторов получен тот или иной результат.

Возникает возможность проводить конкретные целенаправленные корректирующие мероприятия. При этом учитываются другие результаты проведенного исследования, в частности выявленные отличительные характеристики карьеры врачей и управления этим процессом, установленные возможности его профессионального обеспечения.

В рамках организационного эксперимента полученные результаты исследования успешно апробированы в 32 медицинских организациях с привлечением 92 врачей (проведены первичная многокритериальная оценка, целенаправленная коррекция и динамическая оценка).

Заключение

Результаты исследования позволили расширить представление о карьере врачей в медицинских организациях, управлении этим процессом, разработать организационно-методический инструментарий его мониторинга и совершенствования.

Список литературы

1. Габриелян А.Р., Чернышев А.В. Необходимость создания системы управления деловой карьерой в многопрофильном лечебно-профилактическом учреждении. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2013; 18(6): 3342–3343.
2. Кулагин А.В., Богдан Н.Н. Отношение к карьере руководителей сферы здравоохранения как фактор профессионального развития. *Медицина и образование в Сибири*. 2014; 3. URL: www.ngtmu.ru/cozo/mos/ (дата обращения: 21.09.2018).
3. Манерова О.А. Профессиональный рост и карьера в здравоохранении: приоритеты и проблемы. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011; 2: 77–83.
4. Трифонова Н.Ю., Габриелян А.Р., Бутрина В.И. Управление деловой карьерой многопрофильного стационара на современном этапе. *Клинический опыт двадцатки*. 2013; 4(20): 63–66.
5. Протопопов А.А., Еругина М.В., Коршевер Н.Г. и др. Методологические аспекты профессиональной подготовки организаторов здравоохранения. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8(1): 1017–1022.
6. Решетников В.А., Сквирская Г.П., Гаджаалиев Г.Ш., Сулькина Ф.А. Зарубежный опыт и его влияние на формирование отечественной модели подготовки кадров в области управления здравоохранением. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2016; 60(5): 240–244.
7. Решетников В.А., Сквирская Г.П., Сырцова Л.Е. и др. Концептуальные подходы к подготовке специалистов в области управления здравоохранением. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2013; 6: 9–14.
8. Паниотто В., Максименко В., Харченко Н. *Статистический анализ социологических данных*. Киев: Издательский дом «КМ Академия»; 2004: 270.
9. Тимофеев Д.А. *Физиологические аспекты первичной специализации военных врачей на послевузовском этапе обучения*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов; 2002: 38.

10. Аверина Е.А. Формирование ключевых компетенций в организациях здравоохранения. *Известия Санкт-Петербургского университета экономики и финансов*. 2012; 6. URL: www.cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-klyuchevykh-kompetentsiy-v-organizatsiyah-zdravookhraneniya#ixzz3Yd1QepWz (дата обращения: 21.09.2018).
11. Богдан Н.Н., Гончарова Н.В. Влияние обучения на формирование управленческих компетенций руководителей медицинских организаций. *Медицина и образование в Сибири: электронный научный журнал*. 2015; 5. URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_25124894_30419137.pdf. (дата обращения: 21.09.2018).
12. Найговзина Н.Б., Конаныхина А.К., Кочубей А.В. Задачи подготовки и непрерывного профессионального развития административно-управленческих кадров здравоохранения в системе дополнительного профессионального образования. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2016; 60(1): 35–40.
13. Сафронов В.В. Метод ветвей и границ в прямой и обратной задачах оптимального распределения времени на изучение цикла дисциплин. *Информационные технологии*. 2010; 4: 62–64.
14. Бешелев С.Д., Гурвич Ф.Г. *Математико-статистические методы экспертных оценок*. М.: Статистика; 1976: 263.
15. Кошевой О.С., Голосова Е.С., Сеидов Ш.Г. Организация экспертного опроса с привлечением специалистов органов государственного и муниципального управления. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Общественные науки*. 2012; 1(21): 98–107.
16. Эйтингон В.Н., Кравец М.А., Панкратова Н.П., Давнис В.В. *Методы организации экспертизы и обработки экспертных оценок в менеджменте*. Воронеж: Изд-во ВГУ; 2004: 44.
17. Еругина М.В., Коршевер Н.Г., Завалева Е.В., Матвеева Е.С., Пышкина Т.В. Управление адаптацией выпускников медицинских вузов к условиям самостоятельной профессиональной деятельности: исследование и оптимизация. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014; 10(1): 15–21.
18. Korshever N.G., Sidelnikov S.A. Intersectoral cooperation in the sphere of public health care: ways of optimization. *Russian Open Medical Journal*. 2017; 6(3): e0308. DOI: 10.15275/rusomj.2017.0308

References

1. Gabrielyan A.R., Chernyshev A.V. Creation necessity of carrier business management system in multi-field hospital. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2013; 18(6): 3342–3343 (In Russ.).
2. Kulagin A.V., Bogdan N.N. Relation to career of principals of health care as factor professional development. *Meditcina i Obrazovanie v Sibiri*. 2014; 3. Accessed from: www.ngmu.ru/cozo/mos/ (accessed: 21.09.2018) (In Russ.).
3. Manerova O.A. Professional advancement and career in healthcare: priorities and problems. *Meditinskije Tekhnologii. Otsenka i Vybor*. 2011; 2: 77–83 (In Russ.).
4. Trifonova N.Yu., Gabrielyan A.R., Butrina V.I. Management of business career of a versatile hospital at the present stage. *Klinicheskij Opyt Dvadsatki*. 2013; 4(20): 63–66 (In Russ.).
5. Protopopov A.A., Eругина М.В., Коршевер Н.Г. et al. Methodological aspects of health care professionals training. *Saratovskij Nauchno-Meditinskij Zhurnal*. 2012; 8(1): 1017–1022 (In Russ.).
6. Reshetnikov V.A., Skvirskaya G.P., Gadzhaaliev G.Sh., Sulkina F.A. The foreign experience and its impact on development of national model of manpower training in the field of health care management. *Zdravookhranenie Rossijskoj Federatsii*. 2016; 60(5): 240–244 (In Russ.).
7. Reshetnikov V.A., Skvirskaya G.P., Syrtsova L.E. et al. The conceptual handlings of training of specialists in the field of health management. *Zdravookhranenie Rossijskoj Federatsii*. 2013; 6: 9–14 (In Russ.).
8. Paniotto V., Maksimenko V., Kharchenko N. *Statisticheskii analiz sotsiologicheskikh dannykh*. Kiev: "KM Akademiya"; 2004: 270 (In Russ.).
9. Timofeev D.A. *Physiological aspects of the primary specialization of military doctors at the postgraduate training*: Extended abstract of PhD dissertation (Medicine). Saratov; 2002: 38 (In Russ.).
10. Averina E.A. Creation key competence in medical organizations. *Izvestia Sankt-Peterburgskogo Gosudarstvennogo Ekonomicheskogo Universiteta*. 2012; 6. Accessed from: www.cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-klyuchevykh-kompetentsiy-v-organizatsiyah-zdravookhraneniya#ixzz3Yd1QepWz (accessed: 21.09.2018) (In Russ.).
11. Bogdan N.N., Goncharova N.V. Influence of training on formation of administrative competences at principals of medical organizations. *Meditcina i Obrazovanie v Sibiri*. 2015; 5. Accessed from: www.elibrary.ru/download/elibrary_25124894_30419137.pdf (accessed: 21.09.2018) (In Russ.).
12. Naygovzina N.B., Konanykhina A.K., Kochubey A.V. The tasks of training and continuous professional development of administrative managerial health personnel in the system of supplementary professional education. *Zdravookhranenie Rossijskoj Federatsii*. 2016; 60(1): 35–40 (In Russ.).
13. Safronov V.V. The method of branches and boundaries in the direct and inverse problems of optimal time

- distribution for the study of the cycle discipline. *Informatsionnye Tekhnologii*. 2010; 4: 62–64 (In Russ.).
14. Beshelev S.D., Gurvich F.G. *Matematiko-statisticheskie metody ehkspertnykh otsenok*. M.: Statistika; 1976: 263 (In Russ.).
15. Koshevoy O.S., Golosova E.S., Seidov S.G. Organization of expert survey involving specialists from state and municipal authorities. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeny. Povolzhsky Region. Obshchestvennye Nauki*. 2012; 1(21): 98–107 (In Russ.).
16. Ehjtingon V.N., Kravets M.A., Pankratova N.P., Davnis V.V. *Metody organizatsii ehkspertizy i obrabotki ehkspertnykh otsenok v menedzhmente*. Voronezh: VGU; 2004: 44 (In Russ.).
17. Erugina M.V., Korshever N.G., Zavaleva E.V., Matveeva E.S., Pyshkina T.V. Management of adaptation of graduates of medical schools to conditions of independent professional activity: research and optimization. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2014; 10(1): 15–21 (In Russ., English abstract).
18. Korshever N.G., Sidelnikov S.A. Intersectoral cooperation in the sphere of public health care: ways of optimization. *Russian Open Medical Journal*. 2017; 6(3): e0308. DOI: 10.15275/rusomj.2017.0308

Контактная информация / Corresponding author

Якушина Ирина Ивановна; тел.: +7 (905) 719-95-90; SPIN: 5666-3696; ORCID: 0000-0002-6818-0840

e-mail: iryakushina@yandex.ru

Irina I. Yakushina; tel.: +7 (905) 719-95-90; SPIN: 5666-3696; ORCID: 0000-0002-6818-0840

e-mail: iryakushina@yandex.ru

ПОКАЗАТЕЛИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА, ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ, ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

Е. И. Соколова^{1,*}, И. И. Куценко², Е. И. Кравцова², С. К. Батмен²

¹ Клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Зиповская, д. 4/1, г. Краснодар, 350072, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель. Выявить особенности цитокинового статуса и состояния про- и антиоксидантных систем у пациенток позднего репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами и определить их роль в изменении овариального резерва.

Материалы и методы. Проведено обследование 89 пациенток с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ). Группа контроля — 35 условно здоровых пациенток, поступивших на хирургическую стерилизацию. Забор периферической крови осуществляли перед операцией, перитонеальной жидкости — интраоперационно. В периферической крови и перитонеальной жидкости определялся уровень содержания цитокинов, производился расчет провоспалительного индекса (ПВИ), оценивалось содержание продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность. Проведен анализ параметров овариального резерва.

Результаты. У пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте наблюдается снижение овариального резерва при сохраненном гормональном фоне. Наличие ЭКЯ сопровождается активацией перекисного окисления липидов как на системном, так и на местном уровне при выраженном угнетении звена антиоксидантной защиты. На системном и на местном уровнях у пациенток с ЭКЯ наблюдается дисбаланс в системе цитокинов с достоверно значимой активацией провоспалительного звена.

Заключение. Нарушение окислительного гомеостаза и активация иммунного воспаления, выявленные у пациенток позднего репродуктивного возраста с ЭКЯ, возможно, приводят к повреждению структурных компонентов клеток функциональной ткани яичника, тем самым снижая овариальный резерв.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников, поздний репродуктивный возраст, овариальный резерв, цитокиновый статус, про- и антиоксидантная система

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Батмен С.К. Показатели овариального резерва, про- и антиоксидантной системы, цитокинового статуса периферической крови и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриоидными кистами яичников. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 138–145. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-138-145>

Поступила 09.10.2018

Принята после доработки 26.12.2018

Опубликована 25.02.2019

INDICATORS OF OVARIAL RESERVE, PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM, CYTOKINE STATUS OF PERIPHERAL BLOOD AND PERITONEAL LIQUID IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS

Ekaterina I. Sokolova^{1,*}, Irina I. Kutsenko², Elena I. Kravtsova², Saïda K. Batmen²

¹ Hospital of the Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Zhepovskaya str., 4/1, Krasnodar, 350072, Russia

² Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

The aim of this work was to identify the characteristics of the cytokine status and state of the pro- and antioxidant systems in patients of late reproductive age with endometrioid cysts and determine their role in changing the ovarian reserve.

Materials and methods. A total of 89 patients with endometrioid ovarian cysts (EOC) were examined. The control group consisted of 35 healthy patients admitted for surgical sterilisation. Peripheral blood was collected before surgery, while the peritoneal fluid collection was performed intraoperatively. In peripheral blood and peritoneal fluid, the level of cytokines was determined. The calculation of the anti-inflammatory index was performed, along with the evaluation of the content of lipid peroxidation products and the antioxidant activity. The analysis of the ovarian reserve parameters was conducted.

Results. In patients of late reproductive age suffering from EOC, a decrease in the ovarian reserve is observed under the preserved hormonal background. The presence of EOC is accompanied by the activation of lipid peroxidation, both at the systemic and local levels, under a pronounced inhibition of the antioxidant defence link. At the systemic and local levels, patients with EOC experience an imbalance in the cytokine system with a significant activation of the pro-inflammatory component.

Conclusion. The disruption of oxidative homeostasis and activation of immune inflammation, detected in patients of late reproductive age with EOC, may lead to the damage of the structural cell components of the functional ovarian tissue, thereby reducing the ovarian reserve.

Keywords: endometrioid ovarian cysts, late reproductive age, ovarian reserve, cytokine status, pro- and antioxidant system

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

For citation: Sokolova E.I., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Batmen S.K. Indicators of Ovarial Reserve, Pro- and Antioxidant System, Cytokine Status of Peripheral Blood and Peritoneal Liquid in Patients with Endometrioid Ovarian Cysts. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 138–145. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-138-145>

Submitted 09.10.2018

Revised 26.12.2018

Published 25.02.2019

Введение

Увеличение частоты генитального эндометриоза в структуре гинекологической патологии на современном этапе приобрело особую значимость в связи болевым синдромом, ухудшением качества жизни женщин, отрицательным влиянием на фертильность. Одним из наиболее часто встречающихся форм генитального эндометриоза является эндометриозное поражение яичников, в том числе с формированием кист [1]. По мнению многих зарубежных и отечественных авторов, эндометриозные кисты яичников (ЭКЯ) негативно влияют на функциональное состояние яичников и на качество ооцитов, снижая овариальный резерв и увеличивая частоту возникновения бесплодия [2, 3].

Известно, что после установления регулярного менструального цикла реализация репродуктивных планов «биологическими часами» организма женщины запрограммирована на третье десятилетие жизни, в четвертом десятилетии овариальный резерв (ОР) снижается на 25–50%, а после 43 лет 90% женщин теряют фертильность, в основном за счет его истощения [4, 5]. Помимо нарушения фертильности снижение овариального резерва сопровождается повышением риска развития остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, психологических дисфункций и нарушением метаболического статуса. Патологические факторы, к которым относят заболевания соматического и гинекологического профиля, хронические стрессы, интоксикации и ятрогенные факторы оказывают негативное влияние на исходно заложенный овариальный резерв, что приводит к преждевременному его истощению с формированием патологического климакса и инфертильности. В целом снижение овариального резерва у пациенток с ЭКЯ подтверждено эхографическими, гистологическими, а также биохимическими критериями. При наличии эндометриозной кисты в одном или обоих яичниках авторы отмечают уменьшение количества фолликулов с развитием атрезии, снижение антимюллерова гормона, ингибина-β, кроме того, выявлены изменения во внутрифолликулярной среде и в гранулезных клетках, в том числе уменьшение экспрессии ароматазы p450 и повышение уровня внутриклеточных свободных радикалов, дисбаланс в системе интерлейкинов [6, 7].

Однако недостаточно изученной остается проблема состояния овариального резерва у пациенток позднего репродуктивного возраста, в том числе и с нереализованным деторождением. Известно, что иммунные и биохимические процессы являются основой

интегративной регуляции организма, обеспечивающей поддержание системы гомеостаза. Несмотря на множество исследований, выявивших многие важные факторы и механизмы этиологии и патогенеза генитального эндометриоза и эндометриозных кист яичников [8, 9], изучение функционального сопряжения и взаиморегуляции иммунной, биохимической и репродуктивной систем у пациенток с ЭКЯ, тем более в позднем репродуктивном возрасте, является, несомненно, актуальным. Нарушение межсистемных взаимодействий может послужить патогенетической основой прогностических, лечебных и профилактических методов курации ЭКЯ, в том числе и с целью сохранения овариального резерва у данных пациенток.

Цель исследования: выявить особенности цитокинового статуса и состояния про- и антиоксидантных систем у пациенток позднего репродуктивного возраста с эндометриозными кистами и определить их роль в изменении овариального резерва.

Материалы и методы

Проведено обследование 89 пациенток с ЭКЯ, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Группой контроля явились 35 условно здоровых женщин, поступивших на хирургическую стерилизацию. Определение принадлежности к стадии репродуктивного возраста для контрольной группы проводилось по критериям Рабочей группы по стадиям старения репродуктивной системы (STRAW+10).

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964). Все пациентки подписали добровольное согласие на проводимое исследование.

Критерии включения: пациентки в возрасте 36–45 лет с наличием односторонней эндометриозной кисты яичника размером 4–7 см; условно здоровые женщины, поступившие для проведения хирургической стерилизации.

Критерии исключения: пациентки в возрасте меньше 36 и больше 45 лет и/или выходившие за рамки позднего репродуктивного периода по критериям STRAW+10; пациентки с другими доброкачественными опухолями яичников, кроме эндометриозных кист; другая гинекологическая патология: пациентки с подозрением на малигнизацию (данные УЗИ, ПГИ и цитологиче-

ского исследования; показатели СА-125 более 35 Ед/мл; наличиеотягощенного наследственного анамнеза); рецидив эндометриозной кисты яичника; наличие тяжелой соматической патологии или любой экстрагенитальной патологии в стадии обострения.

Всем пациенткам на дооперационном этапе определяли параметры фолликулярного резерва (АМГ, эстрадиол, ФСГ, ингибин-β) с помощью соответствующих тест-систем на иммунохимическом анализаторе Access/Dxl. Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с определением размера кисты, подсчета фолликулов, определения объема здорового яичника и здоровой ткани пораженного яичника выполнялось на аппарате экспертного класса Toshiba Arlio 500 с помощью трансвагинального конвексного датчика с частотой 5 и 6,5 мГц в режимах серой шкалы. Забор периферической крови проводили на дооперационном этапе, забор перитонеальной жидкости осуществлялся во время операции непосредственно перед началом манипуляций. Определяли уровни содержания цитокинов (TNF-α, IL1β, IL6, IL2, IL10, IL8, RAIL) методом ИФА (ASCENT, Финляндия) и использованием панели моноклональных антител (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия, Ростов-на-Дону). Проводился расчет провоспалительного индекса (ПВИ), отражающего баланс про- и противовоспалительных цитокинов, как отношение IL6/IL10. Изучено содержание продуктов перекисного окисления липидов в периферической крови и перитонеальной жидкости: диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот, малонового диальдегида (МДА), антиоксидантная система оценивалась по активности супероксиддисмутазы (СОД) по соответствующим методикам, оценивали уровень молекул средней массы (МСМ). Использовалась длина волны 280 нм (определение фракции МСМ, обусловленной накоплением биологически активных веществ). Для вычисления оптической плотности в ультрафиолетовой области спектра использовался спектрофотометр Beckman DU-800 (США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 10. Достоверность различий параметрических данных оценивали по критерию Стьюдента. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ основных анамnestических данных и соматического статуса об-

следованных женщин не выявил значимых достоверных различий внутри основной группы. Средний возраст пациенток составил $38,3 \pm 2,4$ года. ИМТ у пациенток с ЭКЯ и в группе контроля достоверно не различался ($28,31 \pm 2,33$ и $27,71 \pm 2,51$ кг/м² соответственно), $p = 0,109$. Выявлено, что средний возраст менархе у пациенток с ЭКЯ составил $13,1 \pm 0,6$ года, в группе контроля — $12,9 \pm 0,23$ года ($p = 0,391$). Менструальный цикл пациентки определяли как регулярный с длиной $28,3 \pm 2,3$ дня в основной и $27,9 \pm 3,2$ дня в группе контроля ($p = 0,285$). Основной жалобой пациенток был болевой синдром различной степени выраженности — у 72 (80,8%), у 67 (75,3%) пациенток выявлена диспареуния, у 56 (62,9%) — дисменорея, бесплодие первичное или вторичное отмечалось у 35 (39,3%) пациенток. Размер кист колебался от 40 до 70 мм ($48,6 \pm 7,1$ мм в среднем), что обеспечило основное показание к оперативному лечению.

Параметры овариального резерва в исследуемых группах представлены в табл. 1. При анализе ультразвуковых параметров овариального резерва число антральных фолликулов (ЧАФ) в основной группе составило $0,6 \pm 0,6$ (0; 3) на стороне поражения, $6,3 \pm 2,6$ (0; 12) фолликула в здоровом яичнике, что статистически значимо отличалось от ЧАФ в группе контроля ($9,2 \pm 1,4$ фолликула (6; 12), $p < 0,05$).

Уровень АМГ в основной группе у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте был статистически значимо ниже группы контроля ($4,7 \pm 2,8$ нг/мл против $7,6 \pm 1,6$ нг/мл, $p < 0,05$), хотя и находился в пределах референсных значений для данной возрастной группы (POSEIDON stratification, 2016). Содержание ингибина-β также было статистически значимо снижено, $p < 0,05$ (табл. 1). При этом уровни эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона у пациенток основной и контрольной группы статистически значимо не различались и соответствовали референсным значениям, $p > 0,1$.

Результаты оценки показателей перекисного окисления липидов у пациенток с ЭКЯ выявили, что в сыворотке периферической крови исходно по сравнению с группой контроля были статистически достоверно повышены уровни диеновых конъюгатов и малонового диальдегида ($9,4 \pm 1,3$ и $30,8 \pm 2,9$ мкмоль/л против $4,2 \pm 0,6$ и $10,4 \pm 0,9$ мкмоль/л в группе контроля соответственно, $p < 0,005$). Исследование антиоксидантных свойств периферической крови по активности СОД и уровню α-токоферола показало статистически значимое уменьшение уровня данных параметров при ЭКЯ по сравнению со здоровыми женщинами (СОД — $6,8 \pm 1,0$ против $12,2 \pm 1,3$ ед/мг

Таблица 1. Сравнительная характеристика овариального резерва у пациенток с ЭКЯ и в группе контроля, $M \pm m$
Table 1. Comparative characteristics of the ovarian reserve in EOC patients and in the control group, $M \pm m$

Параметры овариального резерва	Основная группа, n=89	Группа контроля, n=35
Количество антральных фолликулов в здоровом яичнике	6,3±2,6*	9,2±1,4
Количество антральных фолликулов в пораженном яичнике	0,6±0,6	-
ФСГ, мМЕ/л	6,8±1,3	6,9±1,9
Эстрадиол, пмоль/л	289,4±19,4	293,6±68,7
АМГ, нг/мл	4,7±2,8*	7,6±1,6
Ингибин В, пг/мл	71,8±27,1*	96,6±13,5

Примечание: * — $p < 0,005$.

Note: * — $p < 0,005$.

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов сыворотки крови в основной и контрольной группах, $M \pm m$
Table 2. Indicators of blood serum lipid peroxidation in the main and control groups, $M \pm m$

Показатели	ДК, мкмоль/л	МДА, мкмоль/л	СОД, ед/мл	МДА/СОД, у.е	α-токоферол, мг/мл	МСМ, E280, у. е. ОП
Основная группа, n=89	9,4±1,3*	30,8±2,9*	6,8±1,3*	4,5±1,2	15,1±1,9*	0,27±0,02
Группа контроля, n=35	4,2±0,6	10,4±0,9	12,2±1,3	1,2±0,9	21,6±2,1	0,24±0,05

Примечание: * — $p < 0,005$.

Note: * — $p < 0,005$.

Таблица 3. Показатели перекисного окисления липидов перитонеальной жидкости в основной и контрольной группах, $M \pm m$
Table 3. Indicators of peritoneal fluid lipid peroxidation in the main and control groups, $M \pm m$

Показатели	ДК, Ед/мл	МДА, мкмоль/л	СОД, ед/мл	МДА/СОД, у. е.	МСМ, E280, у. е. ОП
Основная группа, n=89	4,1±0,5*	7,8±1,1*	5,3±1,0*	1,5±0,9	0,38±0,09*
Группа контроля, n=35	0,65±1,1	3,6±0,8	7,5±0,6	0,5±0,02	0,03±0,02

Примечание: символ * соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в контроле ($p < 0,005$).

Note: * — statistically significant difference in the indicators as compared to the mean values in the control group ($p < 0,005$).

в контроле и α-токоферол — 15,1±1,9 против 21,6±2,1 мг/мл в контроле), $p < 0,005$. Содержание молекул средней массы (МСМ) в периферической крови при измерении на длине волны 280 нм в основной и контрольной группах статистически достоверно не различалось, $p > 0,1$ (табл. 2).

При анализе показателей перекисного окисления липидов в перитонеальной жидкости наблюдались те же тенденции. Статистически значимо по сравнению с контрольной группой было увеличено содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, (4,1±0,5 ед/мл и 7,8±1,1 мкмоль/л против

0,65±1,1 ед/мл и 3,6±0,8 мкмоль/л в группе контроля соответственно, $p < 0,005$), содержание СОД было уменьшено — 5,3±1,0 против 7,5±0,6 ед/мл. Однако содержание молекул средней массы (маркер эндооксидации) в перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ было статистически значимо увеличено: 0,38±0,09 против 0,03±0,02 Е280, у. е. ОП в контрольной группе (табл. 3).

При анализе показателей цитокинового статуса обнаружено, что у пациенток с ЭКЯ (основная группа) имеется статистически высокозначимое повышенное содержание уровня

провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-6) в периферической крови по сравнению с контрольной группой, $p < 0,001$ (табл. 4). Напротив, содержание противовоспалительных цитокинов (RAIL, IL-10) периферической крови

было статистически значимо снижено ($p < 0,001$). Уровень регуляторного цитокина IL2 был статистически значимо увеличен у пациенток основной группы ($3,6 \pm 1,2$ пг/мл) относительно группы контроля ($2,8 \pm 0,2$ пг/мл), $p < 0,05$.

Таблица 4. Показатели цитокинового статуса периферической крови в основной и контрольной группах, $M \pm m$
Table 4. Indicators of the cytokine status of peripheral blood in the main and control groups, $M \pm m$

	IL10, пг/мл	IL6, пг/мл	IL8, пг/мл	IL2, пг/мл	IL1 β , пг/мл	РАИЛ, пг/мл	TNF- α , пг/мл
Основная группа, n=89	$8,9 \pm 1,3^*$	$82,5 \pm 6,9^*$	$64,0 \pm 8,3^*$	$3,6 \pm 1,2^*$	$97,5 \pm 15,3^*$	$287, \pm 21,3^*$	$4,5 \pm 1,4^*$
Группа контроля, n=35	$13,4 \pm 1,1$	$38,1 \pm 8,8$	$28,7 \pm 2,2$	$2,8 \pm 0,2$	$66,9 \pm 5,3$	$367,6 \pm 63,3$	$1,1 \pm 1,1$

Примечание: * — $p < 0,005$.

Note: * — $p < 0,005$.

Наиболее показательным при анализе результатов исследования цитокинового профиля является расчет провоспалительного индекса, отражающего баланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов. Статистически достоверная разница в величине ПВИ позволила наглядно демонстрировать статистически значимые различия баланса про- и противовоспалительных цитокинов между основной груп-

пой (пациентки с ЭКЯ) — $9,5 \pm 1,9$ у. е. и группой контроля — $2,8 \pm 0,8$ у. е., $p < 0,001$ (рис. 1).

Цитокиновый статус перитонеальной жидкости также подтверждает наличие провоспалительного дисбаланса в системе цитокинов на местном уровне. Так, уровень IL6 был статистически значимо увеличен относительно группы контроля ($28,6 \pm 5,3$ против $10,8 \pm 2,8$ пг/мл), $p < 0,005$ (табл. 5).

Таблица 5. Показатели цитокинового статуса перитонеальной жидкости в основной и контрольной группах, $M \pm m$
Table 5. Indicators of the cytokine status of peritoneal fluid in the main and control groups, $M \pm m$

	IL10, пкг/мл	IL6, пкг/мл	IL2, пкг/мл	TNF- α , пг/мл
Основная группа, n=89	$10,2 \pm 1,4$	$28,6 \pm 5,3$	$6,5 \pm 2,1$	$7,1 \pm 1,6$
Группа контроля, n=35	$9,2 \pm 1,4$	$10,8 \pm 2,8$	$4,4 \pm 1,6$	$1,9 \pm 0,7$

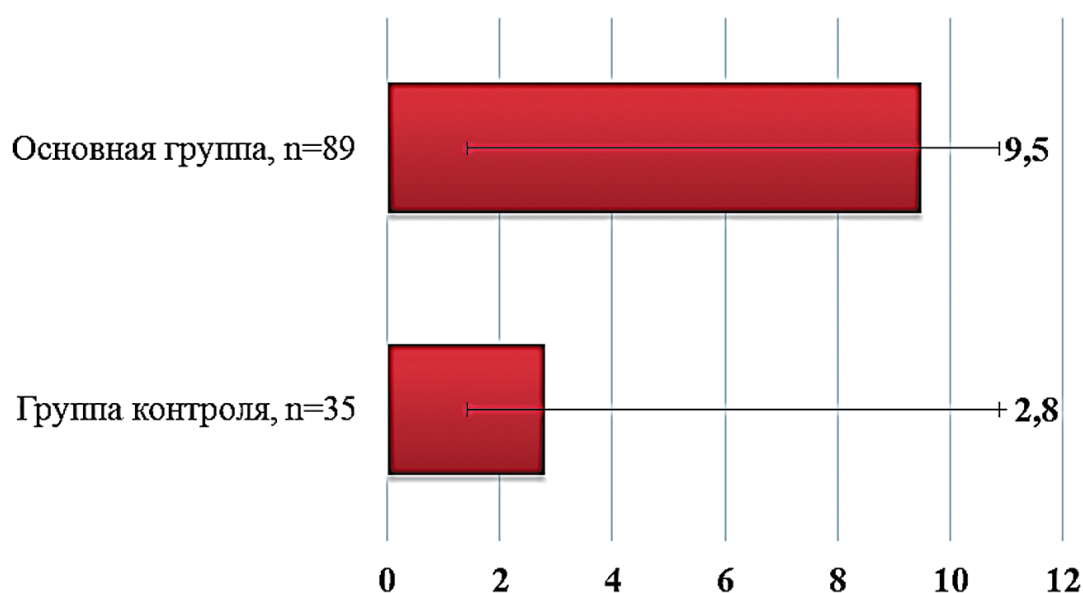


Рис. 1. Провоспалительный индекс периферической крови в основной и контрольной группах, $M \pm m$.
Fig. 1. Pro-inflammatory index of peripheral blood in the main and control groups, $M \pm m$.

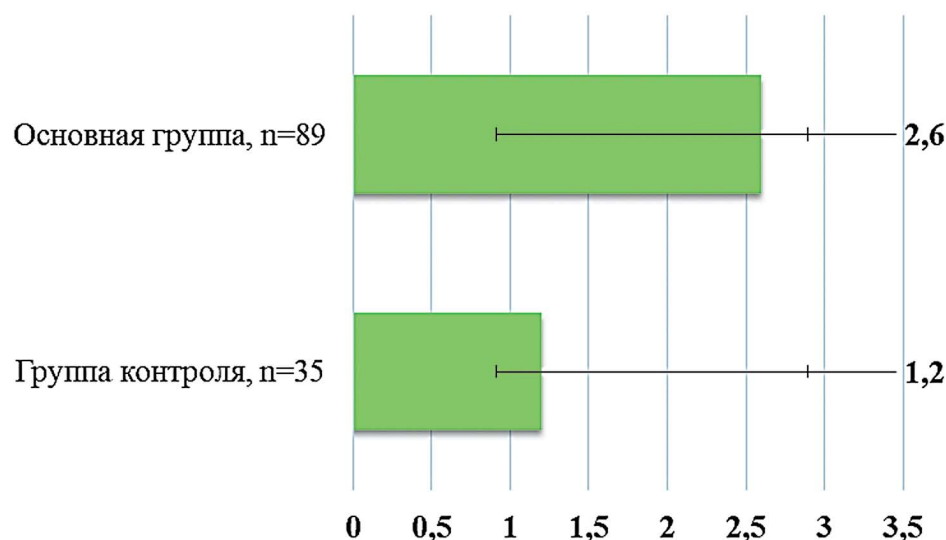


Рис. 2. Провоспалительный индекс перитонеальной жидкости в основной и контрольной группах, $M \pm m$.
 Fig. 2. Pro-inflammatory index of the peritoneal fluid in the main and control groups, $M \pm m$.

Уровень TNF- α был статистически значимо и максимально увеличенным по модулю относительно группы контроля ($7,1 \pm 1,6$ против $1,9 \pm 0,7$ пг/мл), $p < 0,005$. ПВИ в перитонеальной жидкости у больных с ЭКЯ по сравнению с группой контроля был увеличен более чем в 2 раза (рис. 2).

Заключение

Таким образом, у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте наблюдается снижение овариального резерва, характеризующегося уменьшением количества антральных фолликулов как в пораженном, так и в здоровом яичнике, снижением АМГ и ингибина- β , при сохраненном центральном и периферическом гормональном фоне. Возникновение эндометриoidных кист яичников сопровождается дисбалансом в работе основных звеньев антиоксидантной системы. Наряду с активацией перекисного окисления липидов как на системном, так и на местном уровне наблюда-

ется угнетение звена антиоксидантной защиты с повышением показателя МДА/СОД в 3 раза по сравнению с контрольной группой как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости. Цитокиновый баланс пациенток с ЭКЯ характеризуется выраженной активацией провоспалительного звена как на системном, так и на местном уровне, при этом уровень регуляторного цитокина IL2, несмотря на статистически достоверное возрастание в группе пациенток с ЭКЯ, существенно отстает по модулю прироста от пула цитокинов провоспалительного звена. Логично предположить, что процесс снижения овариального резерва при возникновении эндометриoidной кисты непосредственно связан с выявленным дисбалансом в иммунной и биохимической системах организма пациенток. Нарушение окислительного гомеостаза и активация иммунного воспаления, вероятно, приводят к повреждению структурных компонентов клеток функциональной ткани яичника и, как следствие, нарушению их функций.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатурова А.В. Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018; 24(2): 28–33. DOI: 10.17116/gero201824228-33
2. Кузemenская М.Л., Поддубная Т.И. Эндометриоз яичников как причина бесплодия у женщин (обзор литературы). *Научная дискуссия: вопросы медицины*. 2016; 5(36): 39–47.
3. Павлов Р.В., Аксененко В.А., Сельков С.А., Айла-мазян Э.К. Особенности клеточного состава перитонеальной жидкости и обмена цитокинов у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2009; 1: 36–40.
4. Ермолова Н.В. Значение нарушений процессов клеточной регуляции в развитии нарушенного генитального эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008; 8(3): 33–36.
5. Ищенко А.И., Жуманова Е.Н., Ищенко А.А. и др. Новые концепции органосохраняющего лечения аденомиоза. *Акушерство и гинекология*. 2013; 12: 86–91.

6. Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Демура Т.А., Файзуллина Н.М., Овакимян А.С., Адамян Л.В. Морфологический субстрат и патогенетические механизмы синдрома тазовой боли при эндометриозе. *Архив патологии*. 2014; (76)6: 37–43. DOI: 10.17116/patol201678320-25
7. Борисова А.В., Козаченко А.В., Стародубцева Н.Л. и др. Сравнительный анализ молекулярного состава эктопического и эутопического эндометрия методами масс-спектрометрии и иммуногистохимии у пациентов с наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2017; 23(1): 54–60. DOI: 10.17116/gergo201723154-60
8. Калинина Е.А., Зубарева Т.М., Волкунович Т.А., Малушко А.В., Комличенко Э.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И. Молекулярные методы диагностики гинекологических заболеваний. *Лечение и профилактика*. 2014; 2(10): 44–53.
9. Пономаренко И.В., Конева О.А., Алтухова О.Б. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2016; 19(240): 11–16.

References

1. Adamyan L.V., Martirosyan Ya.O., Asaturova A.V. Etiopathogenesis of endometriosis-associated infertility (a review). *Problemy Reproduktsii*. 2018; 24(2): 28–33 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201824228-33
2. Kuzemenskaya M.L., Poddubnaya T.I. Endometriosis of ovaries as a cause of women's infertility (review). *Nauchnaya Diskussiya: Voprosy Mediciny*. 2016; 5(36): 39–47 (In Russ., English abstract).
3. Pavlov R.V., Aksenenko V.A., Sel'kov S.A., Ailamazyan E.K. Features of cellular composition of peritoneal liquid and exchange of tsitokin at women with external genital endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2009; 1: 36–40 (In Russ.).
4. Ermolova N.V. Value of violations of processes of cellular regulation in development of the broken genital endometriosis. *Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2008; 8(3): 33–36 (In Engl., Russ. abstract).
5. Ishchenko A.I., Zhumanova E.N., Ishchenko A.A. et al. New concepts of organsparing treatment for adenomyosis. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2013; 12: 86–91 (In Russ., English abstract).
6. Kogan E.A., Paramonova N.B., Demura T.A., Faizulina N.M., Ovakimyan A.S., Adamyan L.V. The morphological substrate and pathogenetic mechanisms of pelvic pain syndrome in endometriosis. *Arkhir Patologii*. 2014; 76(6): 37–43. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/patol201678320-25
7. Borisova A.V., Kozachenko A.V., Starodubceva N.L. et al. Comparative analysis of the molecular composition of ectopic and eutopic endometrium evaluated by mass spectrometry and immunohistochemistry in endometriosis. *Problemy Reproduktsii*. 2017; 23(1): 54–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201723154-60
8. Kalinina E.A., Zubareva T.M., Volkunovich T.A., Malushko A.V., Komlichenko E.V., Sitkin S.I., Tkachenko E.I. The molecular methods of diagnostic of gynecological diseases. *Lechenie i Profilaktika*. 2014; 2(10): 44–53. (In Russ., English abstract).
9. Ponomarenko I.V., Koneva O.A., Altukhova O.B. Molekulyarnye osnovy etiopatogeneza i kliniki endometrioza. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2016; 19(240): 11–16 (In Russ.).

Контактная информация / Corresponding author

Соколова Екатерина Игоревна; тел.: +7 (861) 275-60-97, +7 (918) 419-11-16; ул. Российская, д. 72/1, кв. 103, г. Краснодар, 350901, Россия.

e-mail: Sokolovakat@rambler.ru

Ekaterina I. Sokolova; tel.: +7 (861) 275-60-97, +7 (918) 419-11-16; Rossiiskaya str., 72/1-103, Krasnodar, 350901, Russia.

e-mail: Sokolovakat@rambler.ru

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НА ЧАСТОТУ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ КРИТИЧЕСКИХ ИНЦИДЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

А. В. Стаканов^{1,2}, Т. С. Мусаева^{2,*}, В. В. Голубцов², А. Е. Мурунов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нахичеванский пер., д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель. Выявить особенности течения анестезии и структуру критического инцидента (КИ) у пациентов с различным функциональным состоянием (ФС) во время оперативных вмешательств, направленных на устранение острой толстокишечной непроходимости.

Материалы и методы. 146 пациентов, у которых выполнялись экстренные оперативные вмешательства, направленные на устранение острой толстокишечной непроходимости. На основании величины постоянного потенциала (ПП) были выделены 3 группы. Группа 1 (n=66) — величина ПП от -30 мВ и ниже — субкомпенсация по ФС. Группа 2 (n=44) со средними негативными значениями ПП от -15 до -29,9 мВ — компенсация по ФС. Группа 3 (n=36) с низкими отрицательными и положительными значениями ПП от -14,9 мВ и выше — декомпенсация по ФС. Была изучена связь ФС с частотой развития КИ. В число регистрируемых КИ вошли гемодинамические: гипотензия — гипертензия — брадикардия — аритмия — тахикардия; респираторные: гипоксемия — гиперкапния — потребность продленной искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде; метаболические: гипотермия — замедленное восстановление нейромышечной проводимости — замедленное послеоперационное пробуждение.

Результаты. Частота развития КИ отличается у пациентов с различным ФС. Гемодинамические КИ были отмечены во всех исследуемых группах, однако доля их у пациентов с высокими и низкими отрицательными и положительными значениями ПП была значимо выше. Их формирование сопровождалось нарушениями адекватного течения анестезии: гипокинетическим состоянием кровообращения и аэробного метаболизма. Также в данной группе отмечали увеличение частоты замедленного восстановления нейромышечной проводимости и замедленного послеоперационного пробуждения.

Заключение. Наиболее адекватным течением анестезии отличались пациенты со средними негативными значениями ПП.

Ключевые слова: постоянный потенциал, критический инцидент, острая толстокишечная непроходимость

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Стаканов А.В., Мусаева Т.С., Голубцов В.В., Мурунов А.Е. Влияние функционального состояния на частоту интраоперационных критических инцидентов у пациентов с острой толстокишечной непроходимостью. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 146–157. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-146-157>

Поступила 09.11.2018

Принята после доработки 15.01.2019

Опубликована 25.02.2019

EFFECT OF THE FUNCTIONAL CONDITION ON THE FREQUENCY OF INTRAOPERATIVE CRITICAL INCIDENTS IN PATIENTS WITH ACUTE COLONIC OBSTRUCTION

Andrei V. Stakanov^{1,2}, Tat'yana S. Musaeva^{2,*}, Vladislav V. Golubtsov²,
Aleksei E. Muronov²

¹ Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Nakhichevskiy lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

The aim of this study was to identify the distinctive features of the course of anesthesia and the structure of critical incidents (CI) in patients with various functional states (FS) during surgical interventions aimed at eliminating acute colonic obstruction.

Materials and methods. 146 patients having undergone emergency surgical interventions aimed at eliminating acute colonic obstruction were examined. On the basis of the constant potential (CP) value, 3 groups were identified. Group 1 (n=66) was characterized by the CP value of -30 mV and below (FS subcompensation). Group 2 (n=44) included patients with the average negative CP values from -15 to -29.9 mV (FS compensation). Group 3 (n=36) comprised patients with the low negative and positive CP values of -14.9 mV and above (FS decompensation). The connection of FS with the frequency of the CI development was studied. The recorded CI included hemodynamic: hypotension — hypertension — bradycardia — arrhythmia — tachycardia; respiratory: hypoxemia — hypercapnia — the need for a prolonged mechanical ventilation of lungs in the postoperative period; metabolic: hypothermia — retarded recovery of the neuromuscular conductivity — delayed postoperative awakening.

Results. CI occurrence is found to be different in patients with different FS. Hemodynamic CIs were noted in all the studied groups; however, their proportion in patients with high and low negative and positive CP values was significantly higher. Their formation was accompanied by violations of the adequate course of anesthesia, namely, the hypokinetic state of the blood circulation and aerobic metabolism. In addition, this group showed an increase in the frequency of a slow recovery of the neuromuscular conduction and delayed postoperative awakening.

Conclusion. The most adequate course of anesthesia has been observed in patients with moderate negative CP values.

Keywords: constant potential, critical incident, acute colonic obstruction

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

For citation: Stakanov A.V., Musaeva T.S., Golubtsov V.V., Muronov A.E. Effect of the Functional Condition on the Frequency of Intraoperative Critical Incidents in Patients with Acute Colonic Obstruction. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 146–157. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-146-157>

Submitted 09.11.2018

Revised 15.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

Обеспечение адекватной анестезиологической защиты у пациентов, оперируемых в связи с острой толстокишечной непроходимостью (ОТКН), является достаточно трудной задачей. Факторами, усложняющими стабильное течение анестезии, являются: пожилой и старческий возраст, онкологический процесс, наиболее часто являющийся причиной ОТКН у этой группы пациентов, кишечная недостаточность, преимущественно ответственная за выраженные патологические изменения физико-химического гомеостаза, экстренность оперативного вмешательства, выполняемого зачастую по жизненным показаниям [1–5]. Указанные изменения, наряду со степенью хирургической агрессии [6] и методом анестезиологического обеспечения [7, 8], способствуют трудности управления анестезией и формированию значительного числа периоперационных критических инцидентов (КИ), под которыми понимают: событие, ошибку человека либо поломку оборудования, которые при несвоевременном распознавании могли бы привести или привели к неблагоприятным последствиям от удлинения срока пребывания на больничной койке до летального исхода [2, 9–13].

Одним из ведущих факторов формирования КИ и их перехода в осложнение считают функциональное состояние (ФС) пациента [2, 9, 10, 14, 15]. Исследования, анализирующие результаты проведения обширных абдоминальных операций, особенно в гериатрии, демонстрируют противоречивые данные: от четкой связи частоты осложнений и возраста до полного ее отсутствия [2], что еще раз доказывает неоднородность нарушений функциональных резервов даже внутри этих возрастных групп. Поэтому прогнозирование течения

периоперационного периода у лиц преклонного возраста нуждается в индивидуальном подходе и поиске новых решений.

Цель — выявить особенности течения анестезии и структуру КИ у пациентов с различным функциональным состоянием во время оперативных вмешательств, направленных на устранение ОТКН.

Материал и методы исследования

В исследование вошли пациенты ($n=146$), у которых выполнялись экстренные оперативные вмешательства, направленные на устранение ОТКН. Критериями исключения пациентов из исследования были копростаз или заворот толстой кишки, а также опухолевый процесс в нижних отделах толстого кишечника. Риск анестезии оценивался с помощью классификации МНОАР.

При поступлении в анестезиолого-реанимационное отделение регистрировали постоянный потенциал (ПП) с помощью аппаратно-компьютерного комплекса «Телепат-104Р». На основании величины ПП были сформированы 3 группы [14, 16]: группа 1 ($n=66$) была представлена пациентами с высокими отрицательными величинами ПП от -30 мВ, что в соответствии с ранее проведенными исследованиями указывает на субкомпенсированное функциональное состояние (ФС). Группа 2 ($n=44$), в которой определялись значения ПП от -15 до $-29,9$ мВ, что расценивалось как компенсированное ФС. В третьей группе ($n=36$) декомпенсированное ФС соответствовало низким отрицательным, вплоть до положительных, значениям потенциала от $-14,99$ мВ.

Сравнительная характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп $M_e (0,25/0,75; \%)$

Table 1. Comparative characteristics of patients in the studied groups $M_e (0,25/0,75; \%)$

Параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Возраст пациентов, лет	69 (64/76)	71 (62/79)	73 (65/80)
Рост, см	167 (163/174)	166 (163/176)	164 (158/174)
Вес, кг	66 (58/75)	67 (60/72)	64 (56/70)
Пол, %	М — 36; Ж — 64	М — 40, Ж — 60	М — 38, Ж — 62
Длительность операции, час	2,3 (2,0/2,6)	2,3 (1,6/2,9)	2,2 (1,9/2,6)
Длительность анестезии, час	2,7 (2,4/3,1)	2,8 (2,1/3,3)	2,7 (2,1/3,3)

При поступлении в анестезиолого-реанимационное отделение в начале предоперационной подготовки наряду с катетеризацией

центральной вены, мочевого пузыря, зондированием верхних отделов ЖКТ всем пациентам катетеризировали эпидуральное пространство

(уровень Th8–Th10), куда после выполнения тест-дозы проводили непрерывную эпидуральную инфузию раствором 0,2% ропивакаина со скоростью 5 мл/час.

Несмотря на индивидуальные подходы к подготовке пациента к оперативному вмешательству, наряду с нормализацией транспорта кислорода [17] добивались следующих целевых параметров гемодинамики [18–21]: среднее артериальное давление (САД) более 70 мм рт. ст.; сердечный индекс (СИ) в пределах 2,5–3,5 л/мин/м², что считалось нормокинетическим критерием в интерпретации типа кровообращения; общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) от 1200 до 1600 дин·с/см⁵ и соответствовало нормотоническому критерию при описании типа кровообращения.

Обязательный кардиоваскулярный мониторинг в контексте интраоперационной безопасности [18, 22, 23] включал электрокардиограмму (ЭКГ), пульсоксиметрию (SpO₂), инвазивную регистрацию артериального давления (АД). Ударный объем (УО, мл) регистрировали постоянно с помощью метода оценки транзитного времени пульсовой волны, расчета СИ и ОПСС. Определяли фракционную концентрацию кислорода (FiO₂) и углекислого газа (FiCO₂) во вдыхаемой и выдыхаемой (FetCO₂) газовой смеси, рассчитывали коэффициент утилизации кислорода (КУО₂), доставку и потребление кислорода (DO₂ и VO₂). Контроль миоopleгии проводили с использованием монитора Nihon Kohden (Япония).

В случае появления признаков артериальной гипотензии назначались вазопрессорные препараты — норадреналин (НА).

Ключевым критерием для применения НА считалось снижение систолического АД от исходных величин на 20% и более или снижение САД менее 65 мм рт. ст. в условиях отсутствия эффекта, заключающегося в повышении значений указанных параметров выше «критических» уровней и увеличения ЦВД, от увеличения темпа инфузии (особенно на фоне сопутствующей нормо- или брадикардии). По УЗИ сердца определяли фракцию выброса (ФВ) как показатель насосной функции сердца, и если она приближалась к 40%, свидетельствуя о сердечной недостаточности, подключали инотропную поддержку добутамином.

В ходе исследования выделены шесть этапов: I — до транспортировки в операционную, II — после премедикации, III — индукция анестезии с интубацией трахеи, IV, V, VI — 1, 2 и 3-й часы анестезии соответственно.

Перед транспортировкой в операционную и проведением премедикации проводили регистрацию исходных параметров, отражающих состояние пациента. Внутривенная премедикация в операционной состояла в атропинизации пациента (доза — 0,007 мг на кг/МТ), а также превентивной аналгезии нестероидными противовоспалительными препаратами. Для индукции анестезии использовали фентанил, атракуриум, кетамин и лисстенон в общепринятой дозировке. На высоте эффектов описанных выше препаратов проводили интубацию трахеи и начинали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) кислородно-воздушной смесью с FiO₂ — 40%.

У всех пациентов использовали сочетанную анестезию (СА). Эпидуральная аналгезия как компонент СА смесью растворов, состоящей из 20 мл 0,375% ропивакаина со скоростью 10–12 мл/час начиналась за 30 минут до операции и поддерживалась в течение первого часа анестезии. На 2-м и 3-м часу анестезии скорость инфузии снижали до 6–8 и 4–6 мл/час соответственно. Одной из основных задач анестезии считали обеспечение адекватной антиноцицептивной защиты с минимальной фармакологической нагрузкой [10, 14].

Ретроспективно анализировали частоту интраоперационных КИ [24, 25]. В их число включали:

- Гемодинамические: гипотензия (снижение систолического АД на 20% ниже обычного, или <90 мм рт. ст.); гипертензия (подъем систолического АД на 20% выше обычного, или >160 мм рт. ст.); брадикардия (снижение ЧСС более чем на 20% от обычной, или <50 мин⁻¹); аритмия и тахикардия (повышение ЧСС более чем на 20% от обычной, или >100 мин⁻¹, и все случаи нарушения сердечного ритма) [26];
- Респираторные: гипоксемия (SpO₂<95%); гиперкапния (PaCO₂>45 мм рт. ст. или PETCO₂>40 мм рт. ст.); потребность в послеоперационной продленной ИВЛ (от нескольких часов до нескольких суток) [27];
- Метаболические: гипотермия (снижение центральной температуры тела ниже 36 °С); замедленное восстановление нейромышечной проводимости; замедленное послеоперационное пробуждение (восстановление сознания более чем через час после анестезии).

Остаточную медикаментозную седацию оценивали с помощью теста OAA/S после окончания операции. Методом электронейростимуляции в режиме TOF регистрировали восстановление нейромышечной проводимости.

Учитывая непараметрическое распределение вероятностей, для описания распределения вариантов использовали медианы (M_e), 25 и 75 перцентили. Групповые различия выявляли с помощью методов непараметрической статистики (Краскела — Уоллиса, Уилкоксона, χ^2). Достоверными различиями сравниваемых значений считали уровень вероятности $>95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Определенные на I этапе и оцениваемые в условиях интенсивной предоперационной подготовки параметры гемодинамики в группах имели тенденцию к гипокинетическому гипотоническому типу кровообращения ($\downarrow$ СИ и $\downarrow$ ОПСС) — в 3 группе, нормокинетическому

гипертоническому — в 1-й группе, нормокинетическому и нормотоническому типу кровообращения — во 2-й группе. На высоте премедикации отмечался рост СИ во 2-й группе, значения которого более чем у четверти ее представителей характеризовали переход к гиперкинетическому варианту паттерна кровообращения (табл. 2).

После индукции анестезии и интубации трахеи в целом данная динамика изменений СИ сохранялась у большинства представителей 1-й и 3-й групп, а более чем у половины исследованных лиц 2-й группы формировался гиперкинетический тип кровообращения. Такие изменения СИ сочетались с сохранением у 65–85% лиц 1-й группы гипертонического, 2-й — нормотонического и 3-й группы — гипотонического паттернов кровообращения (табл. 2).

Таблица 2. Показатели центральной гемодинамики, объема инфузионной терапии и диуреза на этапах исследования (M_e (p_{25-75}))

Table 2. Indices of central hemodynamics, volume of infusion therapy and diuresis at the stages of the study (M_e (p_{25-75}))

Этапы	Показатели	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=51)	Группа 3 (n=73)
I	СИ, л/мин $\times$ м ²	2,71 (2,42–3,68)	2,68 (2,34–2,92)	2,24 (1,86–2,48)
	ОПСС, дин $\times$ с $\times$ см ⁻⁵	1471 (1239–1688)	1311 (1054–1566)	1121 (798–1383)
II	СИ	3,19 (2,58–3,77)	3,64 (2,84–4,12) ^{1#}	2,12 (1,69–2,28) ²
	ОПСС	1384 (1144–1636)	1252 (1132–1514)	1086 (814–1437)
III	СИ	3,34 (2,73–3,73)	4,16 (3,02–4,71) ^{1#}	2,03 (1,80–2,54) ²
	ОПСС	1515 (1317–1843)	1142 (1046–1449) ¹	987 (730–1260) ¹
IV	СИ	2,86 (2,34–3,59) [#]	3,41 (2,66–3,95) ¹	2,28 (1,51–2,41) ²
	ОПСС	1689 (1495–1961)	1381 (1125–1558)	1173 (1039–1381)
	Инфузия, мл/кг	18,2 (15,1–21,3)	18,0 (15,4–19,6)	19,0 (16,6–22,1)
	Норадреналин доза, мкг/кг $\times$ мин	0,16 (0,08–0,24)	0,08 (0,03–0,12)	0,22 (0,14–0,29) ¹²
	Диурез, мл/кг	0,38 (0,22–0,64)	0,44 (0,26–0,92)	0,24 (0,12–0,46) ¹²
V	СИ	2,84 (2,42–3,30) [#]	3,42 (2,98–3,82) ¹	2,18 (1,60–2,42) ^{2#}
	ОПСС	1586 (1478–1962)	1254 (1072–1471) ^{1#}	1142 (1044–1352)
	Инфузия	12,6 (10,2–15,2) [*]	10,4 (9,2–13,8) [*]	15,6 (14,2–19,4) ¹²
	Норадреналин доза, мкг/кг $\times$ мин	0,14 (0,08–0,17)	0,08 (0,04–0,16)	0,24(0,16–0,32) ¹²
	Диурез	0,5 (0,3–0,9)	0,6 (0,4–1,2) [*]	0,4 (0,25–0,6) ^{12*}
VI	СИ	2,63 (2,17–3,35) [#]	3,52 (3,09–3,75) ^{1#}	2,17 (1,76–2,47) ¹²
	ОПСС	1485 (1310–1956)	1342 (1146–1649)	1052 (1010–1163) ^{1#}
	Инфузия	11,0 (8,5–14,3) [*]	12,0 (8,1–14,5)	14,5 (11,7–20,5)
	Норадреналин доза, мкг/кг $\times$ мин	0,12 (0,02–0,18)	0,09 (0,03–0,14)	0,24(0,12–0,31) ¹²
	Диурез	0,7 (0,4–1,3)	0,8 (0,5–1,7)	0,3 (0,1–0,8)

Примечание: межгрупповые различия по критерию Краскела — Уоллиса: 1 — $<0,05$ различия на этапе к 1-й группе; 2 — $<0,05$ различия на этапе ко 2-й группе; # — $<0,05$ различия внутри групп относительно I этапа.
Note: Intergroup differences according to the Kruskal — Wallis criterion: 1 — <0.05 differences at the stage to the 1st group; 2 — <0.05 differences at the stage to the 2nd group; # — <0.05 differences within groups relative to stage I.

В интраоперационном периоде во всех группах были зарегистрированы КИ (табл. 3). Однако достоверные различия были отмечены лишь по встречаемости периоперационной гипотензии. Наибольшее число пациентов с такими гемодинамическими проблемами было

зафиксировано в 3-й группе. Для всех групп было характерно сочетание нескольких КИ преимущественно у тех же лиц, которые переносили интраоперационную гипотензию, которая зачастую являлась начальным или возникала одновременным с каким-либо другим КИ.

Таблица 3. Частота периоперационных критических инцидентов, n (%)

Table 3. Frequency of perioperative critical incidents, n (%)

Инциденты	Группа 1 (n=66)	Группа 2 (n=44)	Группа 3 (n=36)
Гипотензия	34,8	10,5	66,7 ^{1,2}
Брадикардия	12,5	15,5	18,3
Тахикардия/Аритмия	12,1	11,4	13,9
Гипоксемия	6,1	4,5	8,3
Гиперкапния	9,1	6,8	11,1
Гипотермия	1,6	2,4	5,6
Замедленное восстановление нейромышечной проводимости	3,2	2,4	16,8 ^{1,2}
Замедленное послеоперационное пробуждение	12,1	9,1	19,4 ²

Примечание: ^{1,2} — $p<0,05$ (критерий χ^2), соответственно к 1-й и ко 2-й группам.

Note: ^{1,2} — $p<0,05$ (χ^2 criterion) differences to the 1st or 2nd group.

В первую очередь, для коррекции возникавшей гипотензии предпринимали попытку увеличения темпа инфузии коллоидов, которая была максимальна в 1 час анестезии (табл. 2). У большинства представителей 1-й и 2-й групп

и почти половины 3-й группы такая тактика позволяла стабилизировать параметры центральной гемодинамики. Однако у части пациентов для стабилизации потребовалось дозированное введение раствора НА (рис. 1).

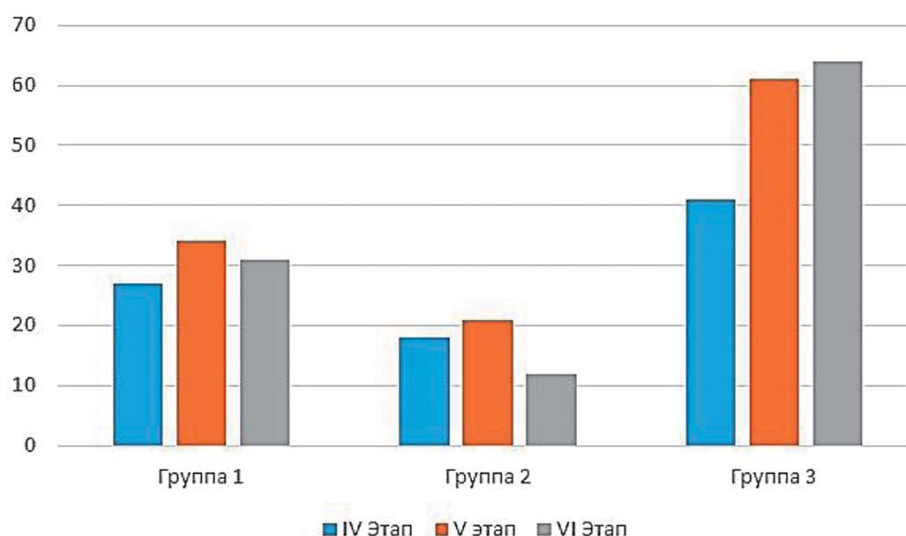


Рис. 1. Доля пациентов, потребовавших введения НА в интраоперационном периоде (стрелка — $p<0,05$, критерий χ^2).

Fig. 1. Proportion of patients requiring HA in the intraoperative period (arrow — $p<0.05$, χ^2 criterion).

В 1-й и 2-й группах наибольшая часть пациентов, требовавшая инфузии НА, была зарегистрирована на V, а в 3-й группе — на VI этапе. На всех этапах доза использованного НА была выше в 3-й группе, в ней же в 20% случаев возникла необходимость инотропной поддержки добутамином для увеличения контрактильной способности миокарда.

Используемая тактика в большинстве случаев позволяла обеспечивать т.н. стабильное течение анестезии, оцениваемое на основе величин параметров гемодинамики, газового состава крови, кислотно-основного состояния и метаболизма (табл. 2, 4).

Таблица 4. Состояние кислотно-основного баланса, газового состава, доставки, потребления кислорода и концентрации метаболитов в крови на этапах анестезии

Table 4. Acid-base balance, gas composition, delivery, oxygen consumption and concentration of metabolites in the blood at the stages of anesthesia

Этапы	Показатели	Группа 1 (n=66)	Группа 2 (n=44)	Группа 3 (n=36)
IV	pH _(a)	7,40 (7,36–7,43)	7,42 (7,39–7,43)	7,36 (7,33–7,39)
	SvO ₂ (%)	73 (70–78)	74 (71–76)	70 (63–78)
	DO ₂ , мл/мин·м ²	452 (348–583)	541 (450–609) ¹	441 (396–492)
	VO ₂ , мл/мин·м ²	136 (91–164)	154 (121–178)	137 (110–189)
	KУO ₂ (%)	27 (25–30)	28 (25–30)	33 (27–39)
	Глюкоза, ммоль/л	6,9 (6,0–7,7)	6,7 (5,8–7,1)	6,9 (5,1–8,7)
	Лактат, ммоль/л	1,3 (1,1–1,7)	1,2 (0,9–1,5)	1,4 (1,3–1,7) ²
V	pH _(a)	7,38 (7,37–7,41)	7,40 (7,39–7,42)	7,39 (7,31–7,45)
	SvO ₂ (%)	65 (63–71)	75 (72–76)	75 (72–81)
	DO ₂	437 (398–524)	528 (467–661)	444 (368–561) ²
	VO ₂	128 (108–143)	157 (119–188) ¹	136 (117–185)
	KУO ₂	34 (28–36)	27 (25–30)	35 (32–39)
	Глюкоза	7,8 (7,0–8,4)	6,6 (5,7–7,2)	8,2 (6,8–9,0)
	Лактат	1,8 (1,5–2,0)	1,3 (0,9–1,6)	1,8 (1,1–2,3)
VI	pH _(a)	7,37 (7,34–7,41)	7,42 (7,39–7,44)	7,39 (7,35–7,42)
	SvO ₂ (%)	68 (64–72)	73 (71–76)	81 (77–84)
	DO ₂	450 (398–565)	620 (569–682) ¹	439 (331–548) ²
	VO ₂	105 (97–135)	172 (165–180) ¹	111 (102–123) ²
	KУO ₂	33 (29–36)	28 (26–30)	29 (26–32) ¹
	Глюкоза	6,4 (5,4–6,9)	6,5 (5,8–7,6)	8,1 (6,4–9,2)
	Лактат	1,7 (1,5–2,2)	1,1 (0,9–1,1)	1,9 (1,7–2,6)

Примечание: межгрупповые различия по критерию Краскала — Уоллиса: 1 — <0,05 различия на этапе к 1-й группе; 2 — <0,05 различия на этапе ко 2-й группе.

Note: Intergroup differences according to the Kruskal — Wallis criterion: 1 — <0.05 differences at the stage to the 1st group; 2 — <0.05 differences at the stage to the 2nd group.

Тем не менее у представителей 1-й группы практически на всех этапах регистрировали нормокинетический тип кровообращения, поддержание которого осуществлялось за счет периферической вазоконстрикции. На этом фоне отмечали снижение величин DO₂ и диуреза до

0,5 мл/кг/час и менее. С 2-го часа анестезии темп диуреза нормализовался. Однако на протяжении всех часов анестезии у этих пациентов оставались сниженными DO₂ и VO₂. Указанные изменения не приводили к увеличению коэффициента экстракции кислорода, снижению са-

турации венозной крови и повышению уровня лактата, что, вероятно, могло являться косвенным отражением сохранения баланса между DO_2 и VO_2 у этих пациентов.

Во 2-й группе абсолютные значения СИ и ОПСС на фоне стабилизации АД с использованием инфузионной терапии и НА удавалось поддерживать в границах нормокинетического нормотонического паттерна. В течение 1-го часа анестезии практически у четверти представителей этой группы было отмечено снижение диуреза менее 0,4 мл/кг/час. Однако на протяжении всего течения анестезии отмечались приемлемые величины DO_2 , VO_2 и нормальные значения лактата. Как и в 1-й группе, стабилизации темпа диуреза удалось достичь на 2-м часе анестезии. В целом, основываясь на данных оценки параметров гемодинамики, кислотно-основного состояния, газового состава крови и маркеров метаболизма, представители данной группы характеризовались наиболее оптимальным течением анестезии.

Практически у всех пациентов 3-й группы, у которых с целью стабилизации параметров гемодинамики использовался НА, отмечался крайне низкий темп диуреза. У 25% представителей этой группы формировался гипокINETический гипотонический тип кровообращения. Несмотря на предпринимаемые действия, у 25% лиц сохранялся низкий темп диуреза и увеличение экстракции кислорода начиная с 1-го часа анестезии, что свидетельствовало о нарушении гемодинамического звена транспорта кислорода, однако на данном этапе сатурация венозной крови у большинства пациентов оставалась в пределах нормального диапазона. Данные изменения свидетельствуют, что в первый час анестезии снижение доставки кислорода сопровождалось увеличением его экстракции для сохранения баланса кислородтранспортной системы.

Однако, начиная со второго часа, у данной группы пациентов наблюдали снижение сатурации венозной крови ниже нормального диапазона и постепенное увеличение лактата крови, что свидетельствовало о нарушениях не только на уровне гемодинамического звена транспорта кислорода, но и на уровне его утилизации в тканях. Это подтверждалось увеличением сатурации венозной крови, указывающей на шунтирование крови на периферии на фоне повышения лактата крови. Течение анестезии в 3-й группе было самым неблагоприятным, так как под влиянием анестезии, несмотря на предпринимаемые действия, приносящие

результаты у большинства пациентов других групп, наблюдались нарушения во всех звеньях транспорта и утилизации кислорода. Таким образом, 3-я группа требует индивидуального подхода к проводимой терапии и потенциально имеет риск развития осложнений.

Наши результаты в части встречаемости различных КИ не противоречат данным других авторов — подтверждают превалирование респираторных и гемодинамических неблагоприятных событий [28–30]. Распределение КИ между нашими группами сходны с проведенными исследованиями у пожилых пациентов, где ранее было отмечено, что наиболее адекватно анестезия протекает в группе лиц с компенсированным функциональным состоянием при средних величинах ПП, а у пациентов с декомпенсацией при низких негативных значениях ПП частота возникновения КИ высока независимо от возраста [9], высока и послеоперационная составляющая кишечной дисфункции [31]. Дополнительно в нашем исследовании мы представили оценку кислородтранспортной функции и ее различия, наблюдаемые в интраоперационный период между группами, как это было проведено в недавнем исследовании R. Frago [32], где было продемонстрировано, что снижение сатурации венозной крови во время анестезии и в ранний послеоперационный период приводит к увеличению послеоперационных осложнений [33].

Было показано, что ScvO_2 является надежным параметром для оценки баланса между потреблением кислорода и его потребностью у пациентов в критическом состоянии [34, 35]. Относительно порога сатурации венозной крови во время анестезии, ниже которого происходит «задолженность кислорода», все еще ведутся дискуссии [35]. Однако в исследовании R. Frago [32] не определялся коэффициент экстракции кислорода, и поэтому не было дополнительно выделена группа пациентов с еще более неблагоприятным течением и высоким риском развития осложнений — группа с блоком микроциркуляции и шунтированием крови (3 группа) на основании повышения сатурации венозной крови на фоне повышенного лактата крови. Если бы не сочетание параметров лактата, сатурации венозной крови и коэффициента утилизации кислорода и анализ их динамических взаимодействий, можно было бы сделать ложный вывод (на основании повышения только сатурации венозной крови) о нормализации баланса между доставкой и потреблением кислорода в третьей группе.

Заключение

Частота развития КИ отличается у пациентов с различным ФС. Гемодинамические КИ были отмечены во всех исследуемых группах, однако доля их у пациентов с высокими и низкими отрицательными и положительными значениями ПП была значимо выше. Их формирование сопровождалось нарушениями адекватного тече-

ния анестезии: гипокинетическим состоянием кровообращения и аэробного метаболизма. Наиболее выраженными эти проявления были у лиц с низкими отрицательными и положительными значениями ПП и наиболее часто сопровождалось формированием других инцидентов в течение и на выходе из анестезии.

Список литературы

- Алиев С.А., Алиев Э.С., Зейналов Б.М. Дискуссионные вопросы хирургической тактики при обтурационной опухолевой непроходимости левой половины ободочной кишки. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2013; 172(6): 100–103.
- Вейлер Р.В., Дашевский С.П., Мусаева Т.С., Трембач Н.В. Влияние функционального состояния пациентов пожилого и старческого возраста на частоту интраоперационных критических инцидентов. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015; 12(5): 15–23.
- Рычагов Г.П., Попков О.В., Высоцкий Ф.М., Попков С.О. Результаты диагностики и оперативного лечения больных колоректальным раком, осложненным обтурационной кишечной непроходимостью во временном аспекте. *Хирургия Восточная Европа*. 2014; 3(11): 67–75.
- Шестопалов А.Е., Попова Т.С. *Патофизиология синдрома кишечной недостаточности*. В кн.: Гельфанд Б.Р., Заболотских И.Б., ред. *Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 451–463.
- Tzeng C.W., Cooper A.B., Vauthey J.N., Curley S.A., Aloia T.A. Predictors of morbidity and mortality after hepatectomy in elderly patients: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB (Oxford)*. 2014; 16(5): 459–468. DOI: 10.1111/hpb.12155
- Цыганков К.А., Щеголев А.В., Лахин Р.Е., Аверьянов Д.А. Прогноз развития критических инцидентов при плановых оперативных вмешательствах. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97(4): 555–560. DOI: 10.17750/KMJ2015-555
- Лебединский К.М., Шевкуленко Д.А. Гемодинамические осложнения и критические инциденты при центральных нейроаксиальных блокадах: эпидемиология и механизмы развития. *Анестезиология и реаниматология*. 2006; 4: 76–80.
- Kawagoe I., Tajima K., Kanai M., Kimura S., Mitsu-hata H. Comparison of intraoperative stress hormones release between propofol-remifentanyl anesthesia and propofol with epidural anesthesia during gynecological surgery. *Masui*. 2011; 60(4): 416–424.
- Вейлер Р.В., Мусаева Т.С., Трембач Н.В., Заболотских И.Б. Критические инциденты в течение комбинированной анестезии при обширных аб-
- доминальных операциях у пациентов пожилого и старческого возраста: роль предоперационного уровня бодрствования. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61(5): 352–356. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-5-352-356
- Стаканов А.В., Поцелуев Е.А. Гемодинамические аспекты у лиц с острой толстокишечной непроходимостью в зависимости от вида анестезии и функционального состояния. *Вестник интенсивной терапии*. 2010; S5: 139–145.
- Стаканов А.В., Трембач Н.В., Заболотских И.Б. Анестезиологическое обеспечение гериатрических пациентов при острой толстокишечной непроходимости. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2012; 9(2): 39–44.
- Li C.I., Lin C.H., Lin W.Y., Liu C.S., Chang C.K., Meng N.H. et al. Successful aging defined by health-related quality of life and its determinants in community-dwelling elders. *BMC Public Health*. 2014; 28(14): 1013. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1013
- Choi Y.J., Lee H.I., Ra H.J., Hwang D.Y., Kim T.K., Shim S.J. Perioperative risk assessment in patients aged 75 years or older: comparison between bilateral and unilateral total knee arthroplasty. *Knee. Surg. Relat. Res.* 2014; 26(4): 222–229. DOI: 10.5792/ksrr.2014.26.4.222
- Заболотских И.Б., Мусаева Т.С., Богданов Е.В., Голубцов В.В. Метод регистрации постоянного потенциала в периоперативной оценке нарушений водно-электролитного обмена. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 7(112): 61–67.
- Цыганков К.А., Щеголев А.В., Лахин Р.Е. Предоперационная оценка функционального статуса пациента. Современное состояние проблемы. *Вестник интенсивной терапии*. 2017; 3: 35–41.
- Илюхина В.А., Заболотских И.Б. Типология спонтанной и вызванной динамики сверхмедленных физиологических процессов, регистрируемых с поверхности головы и тела здорового и больного человека. *Кубанский научный медицинский вестник*. 1997; 1–3: 12–26.
- Бутров А.В. *Острая кишечная непроходимость*. В кн.: Гельфанд Б.Р., Заболотских И.Б., ред. *Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 650–656.

18. Киров М.Ю., Кузьков В.В., Лебединский К.М. *Мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии*. В кн.: Гельфанд Б.Р., Заболотских И.Б., ред. *Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 451–463.
19. Zabolotskikh I.B., Musaeva T.S., Kulinich O.V. Individual approach to perioperative fluid therapy based on the direct current potential levels in patients after major abdominal surgery. *Eur. J. Anaesth.* 2015; 32(S53): 260.
20. Feilhauer K., Hennig R., Lenz S., Königer J. Pancreatic resection in the elderly: Is the risk justified? *Chirurg.* 2015; 86(7): 670–675. DOI: 10.1007/s00104-014-2869-9
21. Perel A. Perioperative goal-directed therapy. *ICU Manag. Pract.* 2014/2015; 14(4).
22. Saugel B., Malbrain M.L., Perel A. Hemodynamic monitoring in the era of evidence-based medicine. *Crit. Care.* 2016; 20(1): 401. DOI: 10.1186/s13054-016-1534-8
23. Vincent J.L., Pelosi P., Pearse R. et al. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit. Care.* 2015; 19: 224. DOI: 10.1186/s13054-015-0932-7.
24. Cooper J.B., DeCesare R., D'Ambra M.N. An engineering critical incident: direct current burn from a neuromuscular stimulator. *Anesthesiology.* 1990; 73(1): 168–172.
25. Казакова Е.А. *Внутренний медицинский аудит на основе регистрации критических инцидентов в отделении анестезиологии многопрофильной клиники*. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2007: 20.
26. Cheung C.C., Martyn A., Campbell N. et al. Predictors of intraoperative hypotension and bradycardia. *Am. J. Med.* 2015; 128(5): 532–538. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.11.030
27. Dalesio N.M., McMichael D.H., Benke J.R. et al. Are nocturnal hypoxemia and hypercapnia associated with desaturation immediately after adenotonsillectomy? *Paediatr. Anaesth.* 2015; 25(8): 778–785. DOI: 10.1111/pan.12647
28. Лихванцев В.В. Критические инциденты при современных методах общей анестезии. *Клиническая анестезиология и реаниматология*. 2007; 4(4): 42.
29. Субботин В.В., Ситников А.В., Терехова Н.Н. Регистрстрация и анализ критических инцидентов как способ оценки вариантов общей анестезии в амбулаторной хирургической практике. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2009; 6(3): 51–57.
30. McGillicuddy E.A., Schuster K.M., Davis K.A., Longo W.E. Factors predicting morbidity and mortality in emergency colorectal procedures in elderly patients. *Arch. Surg.* 2009; 144(12): 1157–1162. DOI: 10.1001/archsurg.2009.203
31. Стаканов А.В., Мурунов А.Е., Поцелуев Е.А., Стаканов В.А. Алгоритм упреждения кишечной дисфункции в группах риска после колоректальных операций. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; S1: 114–126.
32. Frago R., Ramirez E., Millan M., Kreisler E., del Valle E., Biondo S. Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. *The Am. J. Surg.* 2014; 207(1): 127–138. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.07.027
33. Mikor A., Trásy D., Németh M.F. et al. Continuous central venous oxygen saturation assisted intraoperative hemodynamic management during major abdominal surgery: a randomized, controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15: 82–92. DOI: 10.1186/s12871-015-0064-2
34. Reinhart K., Kuhn H.J., Hartog C., Bredle D.L. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004; 30(8): 1572–1578. DOI: 10.1007/s00134-004-2337-y
35. Antonelli M., Levy M., Andrews P.J. et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management: International Consensus Conference, Paris, France, 27–28 April 2006. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 575–590. DOI: 10.1007/s00134-007-0531-4

References

1. Aliev S.A., Aliev E.S., Zeinalov B.M. Diskussionnye voprosy khirurgicheskoi taktiki pri obturatsionnoi opukholevoi neprokhodimosti levoi poloviny obochnoi kishki. *Vestnik Khirurgii im. I. I. Grekova.* 2013; 172(6): 100–103 (In Russ.).
2. Veiler R.V., Dashevskii S.P., Musaeva T.S., Trembach N.V. Vliyanie funktsional'nogo sostoyaniya patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta na chastotu intraoperatsionnykh kriticheskikh intsidentov. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2015; 12(5): 15–23 (In Russ.).
3. Rychagov G.P., Popkov O.V., Vysotsky F.M., Popkov S.O. The results of diagnostics and surgical treatment of patients with colorectal cancer, complicated by intestinal obstruction in the temporary aspect. *Khirurgiya Vostochnaya Evropa.* 2014; 3(11): 67–75 (In Russ., English abstract).
4. Shestopalov A.E., Popova T.S. *Patofiziologiya sindroma kishechnoi nedostatochnosti*. In: B.R. Gel'fand, I.B. Zabolotskikh, editors. *Intensivnaya terapiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie*. 2nd ed., revised and enlarged. M.: GEOTAR-Media; 2017: 451–463 (In Russ.).
5. Tzeng C.W., Cooper A.B., Vauthey J.N., Curley S.A., Aloia T.A. Predictors of morbidity and mortality af-

- ter hepatectomy in elderly patients: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB (Oxford)*. 2014; 16(5): 459–468. DOI: 10.1111/hpb.12155
6. Tsygankov K.A., Shchegolev A.V., Lakhin R.E., Avarianov D.A. Predicting critical incidents development during elective surgery. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2016; 97(4): 555–560. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17750/KMJ2015-555
 7. Lebedinskii K.M., Shevkulenko D.A. Gemodinamicheskie oslozhneniya i kriticheskie intsidenty pri tsentral'nykh neirotoksicheskikh blokadakh: epidemiologiya i mekhanizmy razvitiya. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2006; 4: 76–80 (In Russ.).
 8. Kawagoe I., Tajima K., Kanai M., Kimura S., Mitsuhashi H. Comparison of intraoperative stress hormones release between propofol-remifentanyl anesthesia and propofol with epidural anesthesia during gynecological surgery. *Masui*. 2011; 60(4): 416–424.
 9. Veyler R.V., Musaeva T.S., Trembach N.V., Zabolotskikh I.B. The critical incidents in the combined anesthesia during major abdominal surgery in elderly and older patients: role preoperative level of wakefulness. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2016; 61(5): 352–356 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-5-352-356
 10. Stakanov A.V., Potseluev E.A. Gemodinamicheskie aspekty u lits s ostroi tolstokishechnoi neprokhodimost'yu v zavisimosti ot vida anestezii i funktsional'nogo sostoyaniya. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2010; S5: 139–145 (In Russ.).
 11. Stakanov A.V., Trembach N.V., Zabolotskikh I.B. Anesteziologicheskoe obespechenie geriatricheskikh patsientov pri ostroi tolstokishechnoi neprokhodimosti. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2012; 9(2): 39–44 (In Russ.).
 12. Li C.I., Lin C.H., Lin W.Y., Liu C.S., Chang C.K., Meng N.H. et al. Successful aging defined by health-related quality of life and its determinants in community-dwelling elders. *BMC Public Health*. 2014; 28(14): 1013. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1013
 13. Choi Y.J., Lee H.I., Ra H.J., Hwang D.Y., Kim T.K., Shim S.J. Perioperative risk assessment in patients aged 75 years or older: comparison between bilateral and unilateral total knee arthroplasty. *Knee. Surg. Relat. Res.* 2014; 26(4): 222–229. DOI: 10.5792/ksrr.2014.26.4.222
 14. Zabolotskikh I.B., Musaeva T.S., Bogdanov E.V., Golubtsov V.V. Method of direct current potential registration in perioperative evaluation of water and electrolyte disturbances. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2009; 7(112): 61–67 (In Russ., English abstract).
 15. Tsygankov K.A., Shchegolev A.V., Lakhin R.E. Preoperative assessment of a patient's functional status. Current state of the problem. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2017; 3: 35–41 (In Russ.).
 16. Ilyukhina V.A., Zabolotskikh I.B. Tipologiya spontannoi i vyzvannoi dinamiki sverkhmedlennykh fiziologicheskikh protsessov, registriruemyykh s poverkhnosti golovy i tela zdorovogo i bol'nogo cheloveka. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 1997; 1–3: 12–26 (In Russ.).
 17. Butrov A.V. *Ostraya kishhechnaya neprokhodimost'*. In: B.R. Gel'fand, I.B. Zabolotskikh, editors. *Intensivnaya terapiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie*. 2nd ed., revised and enlarged. M.: GEOTAR-Media; 2017: 650–656 (In Russ.).
 18. Kirov M.Yu., Kuzkov V.V., Lebedinskii K.M. *Monitoring gemodinamiki v intensivnoi terapii*. In: B.R. Gel'fand, I.B. Zabolotskikh, editors. *Intensivnaya terapiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie*. 2nd ed., revised and enlarged. M.: GEOTAR-Media; 2017: 451–463 (In Russ.).
 19. Zabolotskikh I.B., Musaeva T.S., Kulinich O.V. Individual approach to perioperative fluid therapy based on the direct current potential levels in patients after major abdominal surgery. *Eur. J. Anaesth.* 2015; 32(S53): 260.
 20. Feilhauer K., Hennig R., Lenz S., Königer J. Pancreatic resection in the elderly: Is the risk justified? *Chirurg*. 2015; 86(7): 670–675. DOI: 10.1007/s00104-014-2869-9
 21. Perel A. Perioperative goal-directed therapy. *ICU Manag. Pract.* 2014/2015; 14(4).
 22. Saugel B., Malbrain M.L., Perel A. Hemodynamic monitoring in the era of evidence-based medicine. *Crit Care*. 2016; 20(1): 401. DOI: 10.1186/s13054-016-1534-8
 23. Vincent J.L., Pelosi P., Pearse R. et al. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit. Care*. 2015; 19: 224. DOI: 10.1186/s13054-015-0932-7.
 24. Cooper J.B., DeCesare R., D'Ambra M.N. An engineering critical incident: direct current burn from a neuromuscular stimulator. *Anesthesiology*. 1990; 73(1): 168–172.
 25. Kazakova E.A. Vnutrennii meditsinskii audit na osnove registratsii kriticheskikh intsidentov v otdelenii anestezologii mnogoprofil'noi kliniki: Extended abstract of PhD dissertation (Medicine). M.; 2007: 20 (In Russ.).
 26. Cheung C.C., Martyn A., Campbell N. et al. Predictors of intraoperative hypotension and bradycardia. *Am. J. Med.* 2015; 128(5): 532–538. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.11.030
 27. Dalesio N.M., McMichael D.H., Benke J.R. et al. Are nocturnal hypoxemia and hypercapnia associated with desaturation immediately after adenotonsillectomy? *Paediatr. Anaesth.* 2015; 25(8): 778–785. DOI: 10.1111/pan.12647
 28. Likhvantsev V.V. Kriticheskie intsidenty pri sovremennykh metodakh obshchei anestezii. *Klinicheskaya Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2007; 4(4): 42 (In Russ.).
 29. Subbotin V.V., Sitnikov A.V., Terekhova N.N. Registratsiya i analiz kriticheskikh intsidentov kak sposob otsenki variantov obshchei anestezii v ambulatornoi

- khirurgicheskoi praktike. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2009; 6(3): 51–57 (In Russ.).
30. McGillicuddy E.A., Schuster K.M., Davis K.A., Longo W.E. Factors predicting morbidity and mortality in emergency colorectal procedures in elderly patients. *Arch. Surg.* 2009; 144(12): 1157–1162. DOI: 10.1001/archsurg.2009.203
31. Stakanov A.V., Muronov A.E., Potseluev E.A., Stakanov V.A. Algoritm uprezhdeniya kishhechnoi disfunktsii v gruppakh riska posle kolorektal'nykh operatsii. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2016; S1: 114–126 (In Russ.).
32. Frago R., Ramirez E., Millan M., Kreisler E., del Valle E., Biondo S. Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. *The Am. J. Surg.* 2014; 207(1): 127–138. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.07.027
33. Mikor A., Trásy D., Németh M.F. et al. Continuous central venous oxygen saturation assisted intraoperative hemodynamic management during major abdominal surgery: a randomized, controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15: 82–92. DOI: 10.1186/s12871-015-0064-2
34. Reinhart K., Kuhn H.J., Hartog C., Bredle D.L. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004; 30(8):1572–1578. DOI: 10.1007/s00134-004-2337-y
35. Antonelli M., Levy M., Andrews P.J. et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management: International Consensus Conference, Paris, France, 27–28 April 2006. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 575–590. DOI: 10.1007/s00134-007-0531-4

Контактная информация / Corresponding author

Мусаева Татьяна Сергеевна; тел.: +7 (928) 208-43-16; ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия.

e-mail: musayeva_tanya@mail.ru

Tatiana S. Musaeva; tel.: +7 (928) 208-43-16; Krasnykh Partisan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia.

e-mail: musayeva_tanya@mail.ru

ВРОЖДЕННАЯ ХОЛЕСТЕАТОМА ВИСОЧНОЙ КОСТИ: ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ТАКТИКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И. А. Аникин¹, А. Д. Князев^{1,*}, Н. Н. Хамгушкеева¹, Т. А. Бокучава²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Бронницкая, д. 9, г. Санкт-Петербург, 190013, Россия

² Государственное областное бюджетное учреждение здравоохранения
«Мурманская областная клиническая больница им. П. А. Баяндина»,
ул. Академика Павлова, д. 6, г. Мурманск, 183032, Россия

Аннотация

В статье приведен краткий литературный обзор, посвященный врожденной холестеатоме височной кости. Представлены возможные теории развития данной патологии. Освещены критерии диагностики врожденной холестеатомы и проведен сравнительный анализ характеристик различных инструментальных методов исследования в ее верификации. Рассмотрены вопросы хирургической тактики ведения пациентов с данным заболеванием.

Сделано заключение, что в связи с редкой встречаемостью врожденной холестеатомы височной кости, присутствием различных теорий ее этиологии, отсутствием четких критериев определения и диагностики данная патология требует дальнейших исследований для установления полной природы заболевания и выявления групп риска его возникновения.

Ключевые слова: холестеатома, врожденная холестеатома, височная кость, этиология, диагностика, хирургическая тактика

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аникин И.А., Князев А.Д., Хамгушкеева Н.Н., Бокучава Т.А. Врожденная холестеатома височной кости: вопросы этиологии, тактики диагностики и лечения (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 158–167. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-158-167>

Поступила 22.11.2018

Принята после доработки 17.01.2019

Опубликована 25.02.2019

CONGENITAL CHOLESTEATOMA OF THE TEMPORAL BONE: ISSUES ASSOCIATED WITH ITS ETIOLOGY, DIAGNOSTICS AND TREATMENT (A LITERATURE REVIEW)

Igor' A. Anikin¹, Anton D. Knyazev^{1,*}, Natal'ya N. Khamgushkeeva¹, Tat'yana A. Bokuchava²

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech,
Bronnitskaya str., 9, Saint Petersburg, 190013, Russia

² Murmansk Regional Clinical Hospital n.a. P.A. Bayandin,
Academika Pavlova str., 6, Murmansk, 183032, Russia

Abstract

This article provides a brief literature review on congenital cholesteatoma of the temporal bone. Existing theories describing the development of this pathology are analysed. The diagnostic criteria of congenital cholesteatoma are presented, along with a comparative analysis of the characteristics of various instrumental research methods used in the verification of this disease. Issues involved with the surgical management of such patients are considered.

A conclusion is made that, due to the rare occurrence of the congenital cholesteatoma of the temporal bone, diverse theories of its etiology, the lack of clear criteria for its diagnostics, this pathology requires further research to elucidate the nature of the disease and identify the risk groups of its occurrence.

Keywords: cholesteatoma, congenital cholesteatoma, temporal bone, etiology, diagnosis, surgical tactics

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

For citation: Anikin I.A., Knyazev A.D., Khamgushkeeva N.N., Bokuchava T.A. Congenital Cholesteatoma of the Temporal Bone: Issues Associated with Its Etiology, Diagnostics and Treatment (A Literature Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 158–167. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-158-167>

Submitted 22.11.2018

Revised 17.01.2019

Published 25.02.2019

Холестеатома — опухолевидное образование, представляющее собой эпидермальную кисту, которая является результатом агрессивного роста ороговевающего плоскоклеточного эпителия [1–3].

В настоящее время принято классифицировать холестеатому височной кости на врожденную (первичную), приобретенную (вторичную), которая развивается вследствие врастания эпидермиса наружного слухового прохода в барабанную полость через перфорацию барабанной перепонки, и ятрогенную (третичную), вызванную механическим переносом клеток эпидермиса [4].

Врачам-клиницистам как взрослого, так и детского звена в своей практике чаще всего приходится встречаться с вторичной формой холестеатомы, являющейся осложнением хро-

нического эпитимпано-антрального гнойного среднего отита [5]. По этой причине настороженность в отношении первичной формы холестеатомы низкая, что может привести к поздней ее диагностике с развитием интра- и экстракраниальных осложнений или отсутствием верификации данного заболевания, которая отражается на ее статистических показателях.

Годовая заболеваемость холестеатомой височной кости составляет 3 на 100 000 детей, из них на врожденную форму приходится 10–28% случаев. Отмечается выраженное преобладание пациентов мужского пола и чаще верифицируется у детей в возрасте от 4,5–5 лет [5–8]. Однако в литературе имеются сообщения о врожденной холестеатоме височной кости, диагностированной у пациентов различных возрастных групп [9, 10]. К примеру, E. Sepehri

и M. Unge (2018) описали случай врожденной холестеатомы сосцевидного отростка у 87-летней женщины [9]. H.S. Cho et al. (2016) в своем ретроспективном исследовании хирургического лечения врожденной холестеатомы у 93 детей с 1997 по 2012 г. отметили выраженную тенденцию роста данной патологии [11].

Причины возникновения врожденной холестеатомы височной кости до сих пор не установлены, однако существует ряд теорий, объясняющих возможные процессы ее развития.

Одна из теорий, предложенная в 1854 г. R. Remak, предполагает, что дермоиды и другие опухолеподобные образования этой группы являются волосными фолликулами или их зачатками, дислоцировавшимися во время эмбрионального гистогенеза [12].

Согласно исследованию L. Ruedi (1978), существует теория эпителиальной миграции через микроперфорации барабанной перепонки плода (вследствие воспаления или других причин), которые бесследно заживают в постнатальной жизни [13]. Дальнейшие исследования выявили, что кератиноциты без сопутствующего воспалительного процесса фокально расплавляют базальную мембрану и внедряются в субэпителиальное пространство. В последующем эти клетки ороговевают и могут дать начало образованию холестеатомы в барабанной полости [14].

По данным K. Aimi (1983), внедрение эпителия наружного слухового прохода внутрь барабанной полости может происходить до окончания формирования фиброзного кольца [15].

C. Northrop et al. (1986), изучая кадаверные височные кости новорожденных на наличие чешуйчатых клеток амниотической жидкости в барабанной полости, отметили у некоторых из них жизнеспособность и возможность образовывать кератин. Данные клетки, по его мнению, являются причиной образования врожденной холестеатомы среднего уха [16].

Существует теория образования врожденной холестеатомы височной кости вследствие нарушения слияния 1–2-й жаберных дуг во время развития плода [17, 18], из их мезодермы также формируются структуры височной кости, в частности цепь слуховых косточек. Таким образом, отклонение в эмбриогенезе может привести к развитию сочетанных ушных патологий, что подтверждается научными работами, описывающими случаи врожденной холестеатомы в сочетании с врожденной аномалией развития височной кости [19–21]. К примеру, K. Bhavana

(2017) в своей работе указал на случаи врожденной атрезии наружного слухового прохода, сочетанной с врожденной холестеатомой среднего уха [22].

В исследованиях на эмбриональных височных костях R.W. Teed (1936) обнаружил эпидермоидное образование между медиальной поверхностью передне-верхнего квадранта барабанной перепонки и тимпанальным устьем слуховой трубы у плодов 22-й недели гестации [23]. Позже L. Michaels (1986) подтвердил наличие подобного образования в среднем ухе у плодов; по его данным, они наблюдались до 33-й недели внутриутробного развития [24]. Впоследствии были описаны случаи обнаружения его у детей после рождения, но достоверных данных о возможности кератинизации клеток эпидермоидного образования и дальнейшего превращения в холестеатому получено не было [25–27]. Однако M. J. Levenson (1986) отметил, что в подавляющем большинстве наблюдений первичная холестеатома среднего уха располагается за переднее-верхним квадрантом барабанной перепонки, что частично подтверждает данную теорию [28]. Преобладание данной локализации врожденной холестеатомы барабанной полости впоследствии отмечалось и другими исследователями [7, 29]. Стоит отметить, что данная теория является наиболее популярной на сегодняшний день.

M. Tos (2000), анализируя имеющиеся теории, приходит к выводу, что ни одна из них не может достоверно подтвердить врожденную этиологию холестеатомы височной кости. По его мнению, первичная холестеатома формируется после рождения вследствие воспалительных процессов в среднем ухе, которые приводят к ретракции натянутой части барабанной перепонки с последующей инвагинацией ороговевающего эпителия в барабанную полость. Отличает ее от приобретенной холестеатомы то, что впоследствии барабанная перепонка восстанавливается благодаря высокому репаративному потенциалу детского организма. При дальнейших осмотрах барабанная перепонка выглядит интактной, что, по мнению автора, создает заблуждение клиницистов о врожденной этиологии холестеатомы височной кости [8].

Однако в 2001 г. H. Kojima et al. подтвердили различия в строении ДНК врожденной и приобретенной холестеатомы среднего уха. Было выявлено, что теломеры ДНК врожденной холестеатомы короче приобретенной, теломеры последней соответствовали нормальному эпидермису наружного слухового прохода. Это указывает на более раннюю закладку клеток врожденной холестеатомы и свидетельствует

в пользу теории эмбрионального образования холестеатомы височной кости [29].

В. А. Jennings et al. (2017 г.) в своем обзоре пытались выявить возможные связи возникновения врожденной холестеатомы височной кости с различными генетическими аномалиями. Авторы приходят к выводу, что в настоящее время невозможно выявить определенные генетические факторы, подтверждающие данную связь. Однако частое сочетание врожденной холестеатомы височной кости и генетических заболеваний: синдромов Дауна, Тернера, аномалий развития различных отделов черепа; а также описанные случаи семей с несколькими поколениями, страдающими врожденной холестеатомой височной кости, и выявление данного заболевания у моно- и дизиготных близнецов, делают вероятным в дальнейшем идентифицировать гены врожденной холестеатомы [30].

Классификация врожденной холестеатомы височной кости вследствие ее редкой встречаемости, отсутствия четких критериев и различий в локализации с приобретенной холестеатомой височной кости в настоящее время отсутствует. По этой причине используются классификации, разработанные в первую очередь для приобретенной формы холестеатомы среднего уха.

W. P. Potsic et al. (2002) выделяют 4 этапа развития врожденной холестеатомы среднего уха:

- 1 этап: холестеатома ограничивается одним квадрантом барабанной полости, отсутствует поражение оссикулярной цепи и распространение холестеатомы в сосцевидный отросток височной кости;
- 2 этап: холестеатома распространяется за пределы одного квадранта барабанной полости, отсутствует поражение оссикулярной цепи и распространение холестеатомы в сосцевидный отросток височной кости;
- 3 этап: холестеатома поражает цепь слуховых косточек при отсутствии распространения в сосцевидный отросток височной кости;
- 4 этап: холестеатома распространяется в сосцевидный отросток височной кости.

В исследовании данных авторов выявлена положительная корреляционная связь между стадией заболевания и вероятностью послеоперационного рецидива холестеатомы среднего уха. К примеру, резидуальная холестеатома среднего уха диагностирована в 13% случаев при I стадии и в 67% на IV стадии [7].

В последнем совместном заявлении European Academy of Otolaryngology and Neurotology / Japan

Otological Society от 2017 г. для холестеатомы натянутой части барабанной перепонки, вторичной холестеатомы перфорации натянутой части барабанной перепонки, а также для врожденной холестеатомы среднего уха были выделены следующие стадии:

- 1 стадия: холестеатома, локализованная в барабанной полости;
- 2 стадия: холестеатома, вовлекающая два и более отдела височной кости, где выделяют труднодоступные отделы (S) (протимпанум и тимпанальный синус), барабанная полость (T), аттик (A), сосцевидный отросток (M);
- 3 стадия: холестеатома с экстракраниальными осложнениями (паралич мимической мускулатуры, фистула лабиринта, лабиринтит, заушный/скуловой/шейный абсцесс, заушный свищ, разрушение стенки наружного слухового прохода, адгезивный отит — тотальная адгезия натянутой части барабанной перепонки, разрушение крыши барабанной полости);
- 4 стадия: холестеатома с интракраниальными осложнениями (субдуральный/эпидуральный абсцесс, абсцесс головного мозга, менингит, тромбоз сигмовидного синуса, менингоцеле) [3].

При этом данная этапная система STAM не распространяется на холестеатому пирамиды височной кости.

М. J. Levenson и соавт. (1986) обозначают врожденную холестеатому среднего уха как новообразование перламутрово-белого цвета, располагающееся медиальнее неизменной барабанной перепонки с интактной натянутой и ненапрянутой ее частями, при отсутствии в анамнезе заболевания у пациента отореи, перфорации барабанной перепонки, предыдущих отоларингологических процедур, атрезии наружного слухового прохода, интрамембранозной и гигантской холестеатомы, при этом предыдущие истории развития у пациента острого среднего отита не являются причиной исключения данной патологии [28]. А. J. Gulya (2010), в отличие от М. J. Levenson, верифицирует врожденную холестеатому среднего уха при отсутствии в анамнезе заболеваний пациента острого среднего отита и наличие предшествующих операций, в том числе шунтирования барабанной перепонки [31].

Стоит отметить, что не все авторы придерживаются данных критериев по отношению к врожденной холестеатоме височной кости. Например, М. Sanna et al. (2011) отдельно выделяют холесте-

атому пирамиды височной кости, которая по своей природе чаще всего является врожденной [32]. Появление врожденной холестеатомы пирамиды височной кости объясняется сохранением эктодермального зачатка в пирамиде височной кости или в среднем ухе, имеет тенденцию к прогрессирующему росту и при массивном распространении может привести к костной эрозии верхушки пирамиды височной кости с развитием вне- и внутричерепных осложнений [33].

В литературе также имеются немногочисленные сообщения о локализации холестеатомы в толще барабанной перепонки. Н. Н. Ching et al. (2017) в своей работе пришли к выводу, что данную форму можно отнести к врожденной холестеатоме, так как в большей части описанных случаев пациенты имели неповрежденную барабанную перепонку, в анамнезе отсутствовали заболевания среднего уха и отоларингологические вмешательства. Также отмечалась положительная связь между возрастом детей и размером образования. Наличие данных о развитии холестеатомы из эпидермиса латеральное фиброзное кольцо свидетельствовало о низкой частоте распространения холестеатомы на структуры барабанной полости, что делает ее прогностически благоприятной [34].

Касаясь вопросов диагностики, стоит отметить, что для данной формы холестеатомы характерно бессимптомное течение. Таким образом, обследование пациентов зачастую происходит на этапе появления осложнений, таких как тугоухость, парез мимической мускулатуры, вестибулопатия, интра- и экстракраниальные осложнения [3, 11, 35, 36].

В. Е. Mostafa et al. (2018) в своей работе отмечают, что наиболее частой первичной жалобой пациента является снижение слуха — 60% случаев [6]. Пациент поздно отмечает данное изменение, так как кариозно-деструктивные изменения звукопроводящей системы среднего уха под воздействием медленно растущей врожденной формы холестеатомы и последующее снижение слуха происходят постепенно, также сказывается молодой возраст пациента [37]. Вторым по частоте первичным проявлением врожденной холестеатомы среднего уха является парез (паралич) мимической мускулатуры вследствие сдавления холестеатомой лицевого нерва. Жалобы на головокружение, периодическую головную боль, тинитус также могут быть манифестацией врожденной холестеатомы височной кости. [3, 35, 36].

К современным методам диагностики холестеатомы височной кости относят отоминокско-

пию, компьютерную томографию (КТ) височных костей, магнитно-резонансную томографию (МРТ) среднего уха в DWI режиме.

Рутинная отоминокскопия позволяет верифицировать врожденную холестеатому среднего уха как новообразование перламутрово-белого цвета, чаще располагающееся медиальнее передне-верхнего квадранта неизмененной барабанной перепонки [7, 28, 29]. Вторым по распространенности является расположение холестеатомы медиальнее задне-верхнего квадранта сохраненной барабанной перепонки [7, 38].

Компьютерная томография височных костей долгое время остается методикой выбора диагностики как врожденной, так и приобретенной холестеатомы [39]. Она незаменима для распознавания деструктивных изменений структур височной кости и определения расположения новообразования, что позволяет выбрать наиболее оптимальную тактику хирургического лечения [40, 41].

Для более точной диагностики врожденной холестеатомы височной кости в наши дни все шире применяется МРТ среднего уха. В стандартных режимах холестеатома визуализируется как гипоинтенсивное образование в T1 и гиперинтенсивное образование в T2 по сравнению с головным мозгом [41, 42]. На диффузно-взвешенных изображениях (DWI) холестеатома выглядит более ярко, чем другие патологические ткани, вследствие своей масляной консистенции, ограничивающей диффузию воды. По данным J. P. Vercruysse et al. (2006) методика имеет чувствительность 81% и специфичность 100% [43]. Ложноотрицательные результаты можно получить при размерах врожденной холестеатомы менее 5 мм. Не эхопланарные диффузно-взвешенные изображения (non-EPI DWI) позволяют визуализировать холестеатому >2 мм и, в свою очередь, имеют чувствительность 90%.

В настоящее время обсуждается вопрос о возможности использования DWI-PROPELLER — методики с большим контрастом и разрешающей способностью в диагностике холестеатомы. С ее помощью можно визуализировать образование менее 3 мм, однако длительная экспозиция, приводящая к появлениям артефактов движения, ставит под вопрос ее эффективность по сравнению с non-EPI DWI. Методика отсроченных постконтрастных T1 взвешенных изображений основана на том, что холестеатома не поглощает контрастное вещество и выглядит на томограммах менее ярко, чем слизистая, фиброзная, опухолевая или грануляционная ткань. Она имеет высокую чув-

ствительность — 90% и специфичность 100% при холестеатоме >3 мм, однако данное исследование непрактично в рутинной практике из-за длительности экспозиции. Однако оно может применяться в спорных случаях при рецидивах холестеатомы височной кости [39, 41, 43].

Лечение врожденной холестеатомы височной кости заключается в ее радикальном хирургическом удалении. Преобладание заболевания среди детской популяции накладывает необходимость выбора хирургической методики, позволяющей не только полностью удалить образование, но и максимально сохранить целостность анатомических структур височной кости [36, 38, 44–47].

В. Е. Mostafa et al. (2018) по результатам выполненных исследований пришли к выводу, что цели оперативного вмешательства должны быть расставлены следующим образом: во-первых, стоит уделить внимание полному удалению матрикса холестеатомы и детальной ревизии среднего уха и других пораженных холестеатомным процессом областей височных костей, во-вторых, сохранить и восстановить функцию лицевого нерва при его поражении, и только в-третьих сохранить и улучшить слух, которым можно, по мнению авторов, пренебречь при необходимости более полной санации височной кости [36].

В ходе анализа литературы были выявлены разночтения некоторых авторов по поводу необходимого объема оперативного вмешательства при врожденной форме холестеатомы височной кости. Так, в ряде статей отражаются мнения исследователей, что «закрытые» техники (с сохранением задней стенки слухового прохода) должны являться операцией выбора для пациентов детского возраста [38, 44]. В качестве аргументов приводятся следующие положения: височная кость пациентов находится еще в стадии роста и формирования, наличие трепанационной полости создает определенные трудности в качестве жизни ребенка (длительный период заживления после операции, постоянный уход за трепанационной полостью, необходимость избегать воздействия воды), данная техника имеет меньшие потенциалы дальнейшего восстановления слуха [45–47]. V. Darrouzet et al. (2002) в своем исследовании выявили, что только у 6,9% пациентов после проведенных операций по «закрытому» типу по поводу врожденной холестеатомы впоследствии необходимо было проведение радикальных общеполостных операций на среднем ухе

[38]. Однако по данным других авторов, рецидивы более часты и составляют 13–44% случаев [47, 48]. М. Tos в своих работах утверждал, что нет большой разницы со стороны возможного рецидива холестеатомы височной кости при «закрытых» и «открытых» методиках ее хирургического лечения [49].

Н. В. Завадский (2006) сформулировал абсолютные показания к открытой методике хирургического лечения холестеатомы височной кости: распространенная холестеатома, агрессивный инвазивный рост холестеатомы, единственно слышащее ухо, на котором необходима операция, отказ больного от повторной плановой операции при возможном рецидиве холестеатомы [50].

Y. Morita et al. (2017), анализируя случаи рецидива врожденной холестеатомы височной кости, приходят к выводу, что частота их развития зависит больше от стадии распространения холестеатомы в височной кости, а не от методики оперативного вмешательства. Поэтому важно своевременно выявить патологический процесс, а вмешательство должно подбираться индивидуально, учитывая не только необходимость полной санации височной кости, но и наименьший травматизм для ребенка [47].

В последнее время стали появляться данные о возможностях применения эндоскопических оперативных вмешательств для лечения холестеатомы среднего уха. Трансканальная эндоскопическая отохирургия (TEES) минимизирует операционные повреждения височной кости, а различные углы обзора эндоскопа позволяют провести ревизию труднодоступных отделов височной кости, что может снизить вероятность резидуальной холестеатомы [51, 52]. J. H. Park et al. (2018), применяя TEES при лечении детей с врожденной холестеатомой среднего уха, отметили рецидив образования в последующем только у 4% пациентов [51].

Заключение

Таким образом, в связи с редкой встречаемостью врожденной холестеатомы височной кости, присутствием различных теорий ее этиологии, отсутствием четких критериев определения и диагностики данная патология требует дальнейших исследований для установления полной природы заболевания и выявления групп риска его возникновения, что позволит в дальнейшем разработать детальные алгоритмы диагностики и лечения пациентов с врожденной холестеатомой височной кости.

Список литературы

1. Lin Y., Chen Y., Lu L.J., Qiao L., Qiu J.H. Primary cholesteatoma of petrous bone presenting as cervical fistula. *Auris Nasus Larynx*. 2009; 36(4): 466–469. DOI: 10.1016/j.anl.2008.09.006
2. Pandya Y., Piccirillo E., Mancini F., Sanna M. Management of complex cases of petrous bone cholesteatoma. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, Laryngology*. 2010; 119(8): 514–525. DOI: 10.1177/000348941011900803
3. Yung M., Tono T., Olszewska E., Yamamoto Y., Sudhoff H., Sakagami M. et al. EAONO/JOS Joint consensus statements on the definitions, classification and staging of middle ear cholesteatoma. *J. Int. Adv. Otol.* 2017; 13(1): 1–8. DOI: 10.5152/iao.2017.33633.
4. Аникин М.И., Канафьев Д.М., Аникин И.А., Бокучава Т.А. Холестеатома среднего уха: определение, вопросы классификации и этиопатогенеза (краткий обзор литературных данных). Часть I. *Российская оториноларингология*. 2016; 3(82): 115–124. DOI: 10.18692/1810-4800-2016-3-115-124
5. Милешина Н.А., Курбатова Е.В. Холестеатома наружного и среднего уха в детском возрасте. *Вестник оториноларингологии*. 2015; 1: 25–27. DOI: 10.17116/otorino201580125-27
6. Olszewska E., Wagner M., Bernal-Sprekelsen M., Ebmeyer J., Dazert S., Hildmann H. et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2004; 261(1): 6–24. DOI: 10.1007/s00405-003-0623-x
7. Potsic W.P., Samadi D.S., Marsh R.R., Wetmore R.F. A staging system for congenital cholesteatoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002; 128(9): 1009–1012. DOI: 10.1001/archotol.128.9.1009
8. Tos M. A new pathogenesis of mesotympanic (congenital) cholesteatoma. *Laryngoscope*. 2000; 110(11): 1890–1897. DOI: 10.1097/00005537-200011000-00023
9. Sepehri E., Unge M. Congenital mastoidal cholesteatoma in an 87-year old woman treated by watchful waiting. *OTO Open*. 2018; 2. DOI: 10.1177/2473974X18765700
10. Аникин И.А., Хамгушкеева Н.Н. Клинический случай удаления обтурирующих наружный слуховой проход экзостозов и врожденной холестеатомы. *Российская оториноларингология*. 2018; 6(97): 119–123.
11. Cho H.S., Kim H.G., Jung D.J., Jang J.H., Lee S.H., Lee K.Y. Clinical aspects and surgical outcomes of congenital cholesteatoma in 93 children: increasing trends of congenital cholesteatoma from 1997 through 2012. *J. Audiol. Otol.* 2016; 20(3): 168–173. DOI: 10.7874/jao.2016.20.3.168
12. Remak R. Ein beitrag zur entwicklungsgeschichte der krebshaften geschwulste. *Deutsche Klin.* 1854; 6: 170–175.
13. Ruedi L. Pathogenesis and surgical treatment of the middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1979; 361: 1–45.
14. Gersdorff M.C., Debaty M.E., Tomasi J.P. Pathophysiology of cholesteatom. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord)*. 2006; 127(3): 115–119.
15. Aimi K. Role of the tympanic ring in the pathogenesis of congenital cholesteatoma. *Laryngoscope*. 1983; 93(9): 1140–1146. DOI: 10.1288/00005537-198309000-00005
16. Northrop C., Piza J., Eavey R.D. Histological observations of amniotic fluid cellular content in the ear of neonates and infants. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1986; 11(2): 113–127. DOI: 10.1016/s0165-5876(86)80006-4
17. Paparella M.M., Rybak L. Congenital cholesteatoma. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 1978; 11(1): 113–120.
18. Выренков Ю. С., Кривошапов В. М. *Клиническое значение строения сосцевидного отростка у детей*. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та; 1983: 88.
19. Kansu L., Ozluoglu L.N. Congenital cholesteatoma together with ossicular chain anomaly. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology*. 2017; 274(2): 1179–1182. DOI: 10.1007/s00405-016-4132-0
20. Suetake M., Kobayashi T., Takasaka T. Bilateral congenital cholesteatomas associated with ossicular anomalies: a case report. *Am. J. Otol.* 1991; 12(2): 132–134.
21. Huang T.-S. Double intratemporal congenital cholesteatomas combined with ossicular anomalies. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1986; 95(4): 401–403. DOI: 10.1177/000348948609500415
22. Bhavana K. Our experience of treating wide spectrum of external ear canal atresia of different etiologies in pediatric patients. *Indian. J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017; 69(3): 363–369. DOI: 10.1007/s12070-017-1145-y
23. Teed R.W. Cholesteatoma verum tympani: its relationship to the first epibranchial placode. *Arch. Otolaryngol.* 1936; 24(4): 455–474. DOI: 10.1001/archotol.1936.00640050467004
24. Michaels L. An epidermoid formation in the developing middle ear; possible source of cholesteatoma. *J. Otolaryngol.* 1986; 15(3): 169–174.
25. Karmody C.S., Byahatti S.V., Blevins N., Valtonen H., Northrop C. The origin of congenital cholesteatoma. *Am. J. Otol.* 1998; 19(3): 292–297.
26. McGill T.J., Merchant S., Healy G.B., Friedman E.M. Congenital cholesteatoma of the middle ear in children: a clinical and histopathological report. *Laryngoscope*. 1991; 101 (6 Pt 1): 606–613. DOI: 10.1288/00005537-199106000-00006
27. Lim H.W., Yoon T.H., Kang W.S. Congenital cholesteatoma: clinical features and growth patterns. *Am. J. Otolaryngol.* 2012; 33(5): 538–542. DOI: 10.1016/j.amjoto.2012.01.001
28. Levenson M.J., Parisier S.C., Chute P. A review of twenty congenital cholesteatomas of the middle ear in children. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1986; 94(5): 560–567. DOI: 10.1177/019459988609400505

29. Kojima H., Miyazaki H., Shiwa M., Tanaka Y., Moriyama H. Molecular biological diagnosis of congenital and acquired cholesteatoma on the basis of differences in telomere length. *The Laryngoscope*. 2011; 11(5): 867–873. DOI: 10.1097/00005537-200105000-00021
30. Jennings B.A., Prinsley P., Philpott C., Willis G., Bhutta M.F. The genetics of cholesteatoma. A systematic review using narrative synthesis. *Clin. Otolaryngol*. 2018; 43(1): 55–67. DOI: 10.1111/coa.12900
31. Gulya A.J., Minor L.B., Glasscock M.E., Poe D.S. *Glasscock-Shambaugh Surgery of the ear*. PMPH–USA; 2010: 428.
32. Sanna M., Pandya Y., Mancini F., Sequino G., Piccirillo E. Petrous bone cholesteatoma: classification, management and review of the literature. *Audiol. Neurotol*. 2011; 16: 124–136. DOI: 10.1159/000315900
33. Moffat D., Jones S., Smith W. Petrous temporal bone cholesteatoma: a new classification and long-term surgical outcomes. *Skull Base*. 2008; 18(2): 107–115. DOI: 10.1055/s-2007-991112
34. Ching H.H., Spinner A.G., Ng M. Pediatric tympanic membrane cholesteatoma: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2017; 102: 21–27. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.08.027
35. Tabook S., Tawab H., Gopal N. Congenital cholesteatoma localized to the mastoid cavity and presenting as a mastoid abscess. *Case Rep. Otolaryngol*. 2015; 2015: 305494. DOI: 10.1155/2015/305494
36. Mostafa B.E., El Fiky L. Congenital cholesteatoma: the silent pathology. *ORL; J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec*. 2018; 80(2): 108–116. DOI: 10.1159/000490255
37. James A.L., Papsin B.C. Some considerations in congenital cholesteatoma. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2013; 21(5): 431–439. DOI: 10.1097/MOO.0b013e328364b457
38. Darrouzet V., Duclos J.-Y., Portmann D., Bebear J. Congenital middle ear cholesteatomas in children: our experience in 34 cases. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2002; 126(1): 34–40. DOI: 10.1067/mhn.2002.121514
39. Barath K., Huber A.M., Stampfl P., Varga Z., Kollias S. Neuroradiology of cholesteatomas. *Am. J. Neuroradiol*. 2011; 32(2): 221–229. DOI: 10.3174/ajnr.A2052
40. Castle J.T. Cholesteatoma pearls: practical points and update. *Head Neck Pathol*. 2018; 12(3): 419–429. DOI: 10.1007/s12105-018-0915-5
41. Buen F., Chu C.H., Ishiyama A. Middle ear lipoma mimicking a congenital cholesteatoma: A case report and review of the literature. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2018; 115: 110–113. DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.09.021
42. Дюннебир Э.А. *Лучевая диагностика: оториноларингология*. М.: МЕДпресс-информ; 2013: 360.
43. Vercruysse J.-P., De Foer B., Pouillon M., Somers T., Casselman J., Offeciers E. The value of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of primary acquired and residual cholesteatoma: a surgical verified study of 100 patients. *Eur. Radiol*. 2006; 16(7): 1461–1467. DOI: 10.1007/s00330-006-0160-2
44. Shohet J.A., De Jong A.L. The management of pediatric cholesteatoma. *Otolaryngol. Clin. N. Am*. 2002; 35(4): 841–851. DOI: 10.1016/s0030-6665(02)00052-x
45. Borysenko O., Sushko Y., Srybnyak I. *Hearing after three techniques of tympanoplasty*. In: Magnan J., Chays A., editors. *Proceedings of the Sixth International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery: Cannes, France, 29th June to 2nd July 2000*. Label production éd.; 2001: 745–750.
46. Vital V. Pediatric cholesteatoma: personal experience and review of the literature. *Otorhinolaryngol. Head Neck Surg*. 2011; 45: 5–14.
47. Morita Y., Takahashi K., Izumi S., Kubota Y., Ohshima S., Yamamoto Y. et al. Risk factors of recurrence in pediatric congenital cholesteatoma. *Otol. Neurotol*. 2017; 38(10): 1463–1469. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001587
48. Dodson E.E., Hashisaki G.T., Hobgood T.C., Lambert P.R. Intact canal wall mastoidectomy with tympanoplasty for cholesteatoma in children. *Laryngoscope*. 1998; 108(7): 977–983. DOI: 10.1097/00005537-199807000-00005
49. Tos M., Lau T. Late results of surgery in different cholesteatoma types. *ORL; J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec*. 1989; 51(1): 33–49. DOI: 10.1159/000276030
50. Завадский Н.В., Завадский А.В. Учение о холестеатоме среднего уха и прогресс отохирургии. *Журнал ушных, носовых та горловых хвороб*. 2006; 4: 27–41.
51. Park J.H., Ahn J., Moon I.J. Transcanal endoscopic ear surgery for congenital cholesteatoma. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol*. 2018; 11(4): 233–241. DOI: 10.21053/ceo.2018.00122
52. Kim B.J., Kim J.H., Park M.K., Lee J.H., Oh S.H., Suh M.W. Endoscopic visualization to the anterior surface of the malleus and tensor tympani tendon in congenital cholesteatoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2018; 275(5): 1069–1075. DOI: 10.1007/s00405-018-4917-4

References

1. Lin Y., Chen Y., Lu L.J., Qiao L., Qiu J.H. Primary cholesteatoma of petrous bone presenting as cervical fistula. *Auris Nasus Larynx*. 2009; 36(4): 466–469. DOI: 10.1016/j.anl.2008.09.006
2. Pandya Y., Piccirillo E., Mancini F., Sanna M. Management of complex cases of petrous bone cholesteatoma. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, Laryngology*. 2010; 119(8): 514–525. DOI: 10.1177/000348941011900803

3. Yung M., Tono T., Olszewska E., Yamamoto Y., Sudhoff H., Sakagami M. et al. EAONO/JOS Joint consensus statements on the definitions, classification and staging of middle ear cholesteatoma. *J. Int. Adv. Otol.* 2017; 13(1): 1–8. DOI: 10.5152/iao.2017.33633.
4. Anikin M.I., Kanaf'ev D.M., Anikin I.A., Bokuchava T.A. The middle ear cholesteatoma: definition, classification and etiopathogenesis issues (brief literature review). Part I. *Russian Otorhinolaryngology*. 2016; 3(82): 115–124 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18692/1810-4800-2016-3-115-124
5. Mileshina N.A., Kurbatova E.V. Cholesteatoma of the external and middle ear in the childhood. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015; 1: 25–27 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/otorino201580125-27
6. Olszewska E., Wagner M., Bernal-Sprekelsen M., Ebmeyer J., Dazert S., Hildmann H. et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2004; 261(1): 6–24. DOI: 10.1007/s00405-003-0623-x
7. Potsic W.P., Samadi D.S., Marsh R.R., Wetmore R.F. A staging system for congenital cholesteatoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002; 128(9): 1009–1012. DOI: 10.1001/archotol.128.9.1009
8. Tos M. A new pathogenesis of mesotympanic (congenital) cholesteatoma. *Laryngoscope*. 2000; 110(11): 1890–1897. DOI: 10.1097/00005537-200011000-00023
9. Sepehri E., Unge M. Congenital mastoidal cholesteatoma in an 87-year old woman treated by watchful waiting. *OTO Open*. 2018; 2. DOI: 10.1177/2473974X18765700
10. Anikin I.A., Khamgushkeeva N.N. Clinical case for removal of external auditory canal exostoses and congenital cholesteatoma of the middle ear. *Russian Otorhinolaryngology*. 2018; 6(97): 119–123 (In Russ., English abstract).
11. Cho H.S., Kim H.G., Jung D.J., Jang J.H., Lee S.H., Lee K.Y. Clinical aspects and surgical outcomes of congenital cholesteatoma in 93 children: increasing trends of congenital cholesteatoma from 1997 through 2012. *J. Audiol. Otol.* 2016; 20 (3): 168–173. DOI: 10.7874/jao.2016.20.3.168
12. Remak R. Ein beitrag zur entwicklungsgeschichte der krebshaften geschwulste. *Deutsche Klin.* 1854; 6: 170–175.
13. Ruedi L. Pathogenesis and surgical treatment of the middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1979; 361: 1–45.
14. Gersdorff M.C., Debaty M.E., Tomasi J.P. Pathophysiology of cholesteatom. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord)*. 2006; 127(3): 115–119.
15. Aimi K. Role of the tympanic ring in the pathogenesis of congenital cholesteatoma. *Laryngoscope*. 1983; 93(9): 1140–1146. DOI: 10.1288/00005537-198309000-00005
16. Northrop C., Piza J., Eavey R.D. Histological observations of amniotic fluid cellular content in the ear of neonates and infants. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1986; 11(2): 113–127. DOI: 10.1016/s0165-5876(86)80006-4
17. Paparella M.M., Rybak L. Congenital cholesteatoma. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 1978; 11(1): 113–120.
18. Vyrenkov Yu.S., Krivoschapov V.M. *Klinicheskoe znachenie stroeniya sostsevidnogo otrostka u detei*. Saratov: Izd-vo Sarat. un-ta; 1983: 88 (In Russ.).
19. Kansu L., Ozluoglu L.N. Congenital cholesteatoma together with ossicular chain anomaly. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology*. 2017; 274(2): 1179–1182. DOI: 10.1007/s00405-016-4132-0
20. Suetake M., Kobayashi T., Takasaka T. Bilateral congenital cholesteatomas associated with ossicular anomalies: a case report. *Am. J. Otol.* 1991; 12(2): 132–134.
21. Huang T.-S. Double intratemporal congenital cholesteatomas combined with ossicular anomalies. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1986; 95(4): 401–403. DOI: 10.1177/000348948609500415
22. Bhavana K. Our experience of treating wide spectrum of external ear canal atresia of different etiologies in pediatric patients. *Indian. J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017; 69(3): 363–369. DOI: 10.1007/s12070-017-1145-y
23. Teed R.W. Cholesteatoma verum tympani: its relationship to the first epibranchial placode. *Arch. Otolaryngol.* 1936; 24(4): 455–474. DOI: 10.1001/archotol.1936.00640050467004
24. Michaels L. An epidermoid formation in the developing middle ear; possible source of cholesteatoma. *J. Otolaryngol.* 1986; 15(3): 169–174.
25. Karmody C.S., Byahatti S.V., Blevins N., Valtonen H., Northrop C. The origin of congenital cholesteatoma. *Am. J. Otol.* 1998; 19(3): 292–297.
26. McGill T.J., Merchant S., Healy G.B., Friedman E.M. Congenital cholesteatoma of the middle ear in children: a clinical and histopathological report. *Laryngoscope*. 1991; 101 (6 Pt 1): 606–613. DOI: 10.1288/00005537-199106000-00006
27. Lim H.W., Yoon T.H., Kang W.S. Congenital cholesteatoma: clinical features and growth patterns. *Am. J. Otolaryngol.* 2012; 33(5): 538–542. DOI: 10.1016/j.amjoto.2012.01.001
28. Levenson M.J., Parisier S.C., Chute P. A review of twenty congenital cholesteatomas of the middle ear in children. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1986; 94(5): 560–567. DOI: 10.1177/019459988609400505
29. Kojima H., Miyazaki H., Shiwa M., Tanaka Y., Moriyama H. Molecular biological diagnosis of congenital and acquired cholesteatoma on the basis of differences in telomere length. *The Laryngoscope*. 2011; 11(5): 867–873. DOI: 10.1097/00005537-200105000-00021
30. Jennings B.A., Prinsley P., Philpott C., Willis G., Bhutta M.F. The genetics of cholesteatoma. A systematic review using narrative synthesis. *Clin. Otolaryngol.* 2018; 43(1): 55–67. DOI: 10.1111/coa.12900

31. Gulya A.J., Minor L.B., Glasscock M.E., Poe D.S. *Glasscock-Shambaugh Surgery of the ear*. PMPH-USA; 2010: 428.
32. Sanna M., Pandya Y., Mancini F., Sequino G., Piccirillo E. Petrous bone cholesteatoma: classification, management and review of the literature. *Audiol. Neurotol.* 2011; 16: 124–136. DOI: 10.1159/000315900
33. Moffat D., Jones S., Smith W. Petrous temporal bone cholesteatoma: a new classification and long-term surgical outcomes. *Skull Base.* 2008; 18(2): 107–115. DOI: 10.1055/s-2007-991112
34. Ching H.H., Spinner A.G., Ng M. Pediatric tympanic membrane cholesteatoma: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2017; 102: 21–27. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.08.027
35. Tabook S., Tawab H., Gopal N. Congenital cholesteatoma localized to the mastoid cavity and presenting as a mastoid abscess. *Case Rep Otolaryngol.* 2015. 2015: 305494. DOI: 10.1155/2015/305494
36. Mostafa B.E., El Fiky L. Congenital cholesteatoma: the silent pathology. *ORL; J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2018; 80(2): 108–116. DOI: 10.1159/000490255
37. James A.L., Papsin B.C. Some considerations in congenital cholesteatoma. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013; 21(5): 431–439. DOI: 10.1097/MOO.0b013e328364b457
38. Darrouzet V., Duclos J.-Y., Portmann D., Bebear J. Congenital middle ear cholesteatomas in children: our experience in 34 cases. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002; 126(1): 34–40. DOI: 10.1067/mhn.2002.121514
39. Barath K., Huber A.M., Stampfl P., Varga Z., Kollias S. Neuroradiology of cholesteatomas. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32(2): 221–229. DOI: 10.3174/ajnr.A2052
40. Castle J.T. Cholesteatoma pearls: practical points and update. *Head Neck Pathol.* 2018; 12(3): 419–429. DOI: 10.1007/s12105-018-0915-5
41. Buen F., Chu C.H., Ishiyama A. Middle ear lipoma mimicking a congenital cholesteatoma: A case report and review of the literature. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2018; 115: 110–113. DOI:10.1016/j.ijporl.2018.09.021
42. Dyunnebir E.A. *Luchevaya diagnostika: otorinolaringologiya*. Moscow: MEDpress-inform; 2013: 360 (In Russ.).
43. Vercruysse J.-P., De Foer B., Pouillon M., Somers T., Casselman J., Offeciers E. The value of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of primary acquired and residual cholesteatoma: a surgical verified study of 100 patients. *Eur. Radiol.* 2006; 16(7): 1461–1467. DOI: 10.1007/s00330-006-0160-2
44. Shohet J.A., De Jong A.L. The management of pediatric cholesteatoma. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2002; 35(4): 841–851. DOI: 10.1016/s0030-6665(02)00052-x
45. Borysenko O., Sushko Y., Srybnyak I. *Hearing after three techniques of tympanoplasty*. In: Magnan J., Chays A., editors. *Proceedings of the Sixth International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery: Cannes, France, 29th June to 2nd July 2000*. Label production éd.; 2001: 745–750.
46. Vital V. Pediatric cholesteatoma: personal experience and review of the literature. *Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2011; 45: 5–14.
47. Morita Y., Takahashi K., Izumi S., Kubota Y., Ohshima S., Yamamoto Y. et al. Risk factors of recurrence in pediatric congenital cholesteatoma. *Otol. Neurotol.* 2017; 38(10): 1463–1469. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001587
48. Dodson E.E., Hashisaki G.T., Hobgood T.C., Lambert P.R. Intact canal wall mastoidectomy with tympanoplasty for cholesteatoma in children. *Laryngoscope.* 1998; 108(7): 977–983. DOI: 10.1097/00005537-199807000-00005
49. Tos M., Lau T. Late results of surgery in different cholesteatoma types. *ORL; J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 1989; 51(1): 33–49. DOI: 10.1159/000276030
50. Zavadskii N.V., Zavadskii A.V. Uchenie o kholesteatome srednego ukha i progress otokhirurgii. *Zhurnal Vushnikh, Nosovikh Ta Gorlovikh Khvorob.* 2006; 4: 27–41 (in Russ.).
51. Park J.H., Ahn J., Moon I.J. Transcanal endoscopic ear surgery for congenital cholesteatoma. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2018; 11(4): 233–241. DOI: 10.21053/ceo.2018.00122
52. Kim B.J., Kim J.H., Park M.K., Lee J.H., Oh S.H., Suh M.W. Endoscopic visualization to the anterior surface of the malleus and tensor tympani tendon in congenital cholesteatoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2018; 275(5): 1069–1075. DOI: 10.1007/s00405-018-4917-4

Контактная информация / Corresponding author

Князев Антон Дмитриевич; тел.: +7 (911) 826-08-06; ул. Бронницкая, д. 9, г. Санкт-Петербург, 190013, Россия.

e-mail: kad94@inbox.ru

Anton D. Knyazev; tel.: +7 (911) 826-08-06; Bronnitskaya str., 9, Saint Petersburg, 190013, Russia.

e-mail: kad94@inbox.ru

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОСЛОЖНЕННОЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У БЕРЕМЕННЫХ

К. Д. Антинян², Е. С. Бабенко^{1,*}, В. М. Дурлештер¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

Аннотация

Цель. Осветить современные методы диагностики желчнокаменной болезни у беременных.

Результаты. Диагностика заболеваний у беременных весьма затруднительна и нередко продолжается длительное время, существенно ухудшая прогноз как для матери, так и для плода. УЗИ брюшной полости является «золотым стандартом» диагностики желчнокаменной болезни у беременных, позволяющим уточнить диагноз и скорректировать тактику лечения. Представлены возможности таких современных методов, как эндоскопическая ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная панкреатохолангиография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, лапароскопическая ультрасонография, применяемых в трудных диагностических случаях.

Заключение. Использование максимального спектра диагностических исследований у беременных позволяет установить диагноз в кратчайшие сроки, уменьшить частоту хирургических и связанных с ними перинатальных осложнений, способствует пролонгированию беременности и снижению показателей материнской и внутриутробной смертности.

Ключевые слова: беременность, острый калькулезный холецистит, холедохолитиаз, механическая желтуха, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная панкреатохолангиография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, компьютерная томография, лапароскопическая ультрасонография

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Антинян К.Д., Бабенко Е.С., Дурлештер В.М. Особенности диагностики осложненной желчнокаменной болезни у беременных. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 168–174. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-168-174>

Поступила 27.10.2018

Принята после доработки 15.01.2019

Опубликована 25.02.2019

DIAGNOSTIC FEATURES OF COMPLICATED CHOLELITHIASIS IN PREGNANT WOMEN

Karen D. Antinyan², Evgenii S. Babenko^{1,*}, Vladimir M. Durleshter¹

¹ *Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Krai,
Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia*

Abstract

The aim is to describe modern approaches used in the diagnostics of cholelithiasis in pregnant women.

Results. Cholelithiasis diagnostics in pregnant women is a rather difficult task, frequently taking a long time and significantly worsening the prognosis for both the mother and the fetus. Abdominal ultrasound is the “gold standard” for the diagnosis of cholelithiasis in pregnant women, allowing the diagnosis to be clarified and the treatment tactics to be adjusted. The possibilities of such modern methods as endoscopic ultrasound diagnostics, magnetic resonance cholangiopancreatography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and laparoscopic ultrasonography used in difficult diagnostic cases are presented.

Conclusion. The use of a maximal range of diagnostic studies in pregnant women makes it possible to establish the diagnosis as soon as possible and to reduce the frequency of surgical and related perinatal complications. As a result, the prolongation of pregnancy and a decrease in maternal and intrauterine mortality can be achieved.

Keywords: pregnancy, acute calculous cholecystitis, choledocholithiasis, obstructive jaundice, ultrasound diagnostics, magnetic resonance cholangiopancreatography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, computed tomography, laparoscopic ultrasonography

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

For citation: Antinyan K.D., Babenko E.S., Durleshter V.M. Diagnostic Features of Complicated Cholelithiasis in Pregnant Women. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 168–174. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-168-174>

Submitted 27.10.2018

Revised 15.01.2019

Published 25.02.2019

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — хроническое рецидивирующее гепатобилиарное заболевание, причиной которого является нарушение метаболизма холестерина, билирубина и желчных кислот, характеризуется образованием желчных камней в печеночном желчном протоке, общем желчном протоке или желчном пузыре [1–5].

Заболеваемость симптоматической ЖКБ во время беременности составляет от 0,05 до 8% [6]. Острый холецистит встречается 1:1600–10 000 женщин, как и у небеременных пациенток — 1–2%. Желчные камни присутствуют у от 3,5 до 10% беременных женщин [7]. Холедохолитиаз является причиной желтухи у 7% беременных, что нередко сопровождается панкреатитом, требующим неотложной медицинской помощи [8].

Частота острого панкреатита у беременных составляет 1:3000–1:10 000. Заболевание, как правило, связано с ЖКБ, метаболическим синдромом и чаще развивается в III триместре беременности [9].

Основной признак ЖКБ — приступы резкой боли в правом подреберье с характерной отдачей в правую лопатку (печеночная колика), обусловленные рефлексорно возникающими спазмами гладкой мускулатуры желчного пузыря и желчных протоков. Печеночная колика часто сопровождается рвотой, ознобом и повышением температуры тела. При пальпации определяется резкая болезненность в правом подреберье, особенно в области желчного пузыря. При миграции конкрементов в общий

желчный проток развивается механическая желтуха. При этом желчь совершенно не поступает в двенадцатиперстную кишку либо желтуха носит перемежающийся характер. Вначале появляется желтушное окрашивание белочной оболочки глаз, затем кожи [1, 2]. При механическом препятствии на уровне терминального отдела общего желчного протока можно пальпировать растянутый желчный пузырь в виде круглой опухоли. Приступ желчной колики может продолжаться несколько минут, часов или дней. После него остается чувство тяжести или небольшая боль в области правого подреберья. Желтуха может носить перемежающийся характер либо, при вклинении конкремента, упорно держаться [10].

Для установления точного диагноза и адекватного выбора тактики лечения важно объективно оценивать не только распространенность воспалительного процесса и степень деструктивных изменений стенки желчного пузыря, но и тяжесть состояния больного, а также риск возможных интра- и послеоперационных осложнений [11].

В решении этого вопроса может помочь использование адекватных и своевременных инструментальных и клиничко-лабораторных методов исследования. Диагностику необходимо проводить в предельно короткие сроки и начинать с менее инвазивных и безопасных методов [12].

Облучение во время раннего срока беременности может привести к спонтанному аборт, однако, если беременность продолжается, нет известных долгосрочных опасных последствий. Самый уязвимый период — 8–15 недель беременности, когда эффекты ионизирующего излучения на развивающийся плод могут привести к внутриутробному замедлению роста и поражению центральной нервной системы (микроцефалия, умственная отсталость). Через 15 недель развивающийся плод гораздо менее чувствителен к радиационным эффектам [12].

«Золотым стандартом» в диагностике желчнокаменной болезни у беременных является трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), способное с высокой чувствительностью (95%) выявить конкременты диаметром 2 мм [13]. Преимущества УЗИ в диагностике беременных:

- 1) лучевая нагрузка отсутствует;
- 2) скорое получение информации о состоянии органов брюшной полости;
- 3) возможность проведения исследования у постели пациентки;

4) вероятность многократного динамического наблюдения;

5) возможность дополнения инвазивной диагностикой;

6) возможность и диагностики, и лечения [14].

Главным эхографическим признаком хронического холецистита является неравномерное утолщение стенок более 3 мм, неровный внутренний контур желчного пузыря. Как правило, патологические изменения сильнее выражены в шейке желчного пузыря. При ультразвуковой холецистогграфии можно выявить камни в желчном пузыре и желчных протоках, представляющие собой структуры разного размера, за которыми следует ультразвуковая тень (камень, являясь эхоплотной структурой, полностью отражает ультразвуковые волны, поэтому подлежащие ткани не удается визуализировать). Существенной особенностью конкрементов представляется их способность передвигаться в нижнюю часть желчного пузыря при изменении положения тела или глубоком вдохе. Ультразвуковое исследование выявляет конкременты размером 0,2–0,3 см, а точность этого метода близка к 100% [15]. После желчегонного завтрака можно отметить снижение сократительной функции желчного пузыря [16].

Проблемы ультразвукового исследования у беременных состоят в смещении полых органов увеличенной маткой, что затрудняет исследование из-за экранирования ультразвуковых волн газом, содержащимся в их просвете. Нередко наблюдается уменьшение площади передней брюшной стенки, используемой для трансабдоминального сканирования органов брюшной полости [17].

Установлению диагноза помогает обнаружение конкрементов в желчном пузыре или общем желчном протоке с помощью ультразвукового исследования или компьютерной томографии области печени, желчного пузыря и печеночно-дуоденальной связи. Возможности холецистохолангиографии в настоящее время значительно ограничены, так как это исследование нежелательно проводить во время механической желтухи, и оно инвазивное, в отличие от сонографии [17, 18]. ЖКБ необходимо дифференцировать с острым гепатитом, циррозом печени, раком или эхинококкозом печени, дискинезией желчных ходов, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, почечной коликой, аппендицитом, непроходимостью кишечника и т.д. Инфаркт миокарда, протекающий с иррадиацией боли в надчревную область и правое подреберье, можно исключить,

выполнив ЭКГ. Иногда боль в правом подреберье вызывают заболевания правого легкого — нижнедолевая пневмония, базальный плеврит, подтверждаемые при рентгенографии органов грудной клетки [11].

При лабораторных исследованиях выявляют следующие изменения:

- увеличение уровня билирубина в сыворотке крови (как прямого, так и непрямого);
- увеличение активности аминотрансфераз;
- появление билирубина в моче (билирубинурия) [15].

При подозрении на присутствие камня в общем желчном протоке используются эндосонаграфия или магнитно-резонансная холангиопанкреатография [13].

Магнитно-резонансная томография — достаточно безопасное исследование у беременных, которое дает возможность не только с большой вероятностью установить наличие конкрементов, но и создать виртуальное объемное изображение желчных путей, а также протоковую систему поджелудочной железы. Существенными достоинствами МРТ являются проведение бесконтрастной холангиопанкреатографии с получением изображений в любой проекции, а также интенсивное контрастирование мягких тканей с получением трехмерных изображений желчевыводящих путей и отсутствие лучевой нагрузки [19].

Магнитно-резонансная томография с возможностью бесконтрастной холангиопанкреатографии (МРХПГ) — наиболее информативный метод оценки анатомо-морфологических особенностей и патологических изменений желчевыводящей системы, создающий детальные изображения панкреатогепатобилиарной системы. Использование МРХПГ позволяет верифицировать как большие дефекты наполнения, так и мелкие камни желчного пузыря, размером около 2 мм, оценить состояние желчных протоков, дифференцировать утолщение стенок и характер стриктур.

МРПХГ может использоваться как вторая линия инструментальной визуализации. Это может помочь беременным с подозрением на холедохолитиаз или внутрипеченочную билиарную гипертензию. Кроме того, МРПХГ может быть полезна при проведении дифференциальной диагностики между холедохолитиазом и внутрипеченочным холестазом беременных, потому что клиническая и биохимическая картина этих двух заболеваний перекрещиваются. При выполнении МРТ хорошо оценивается отек

поджелудочной железы, выявляется обструкция протоков поджелудочной железы, определяется парапанкреатическое воспаление [20].

МРПХГ не требует каких-либо контрастных инъекций и не имеет риска повреждения почек. Существует мало данных о безопасности МРТ в первом триместре беременности. Некоторые авторы высказывают озабоченность по поводу термического повреждения плода в первом триместре беременности. Также клаустрофобия остается основным барьером в использовании МРПХГ и МРТ [21, 25].

Проведение МРХПГ на ранних этапах диагностики у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей ведет к сокращению количества диагностических мероприятий перед постановкой точного диагноза и, как следствие, к более раннему началу лечения и сокращению сроков госпитализации.

Надежной методикой для обнаружения камней в желчных протоках является эндоскопическое ультразвуковое исследование, требующее дорогостоящего оборудования и внутривенной седации. Эндоскопическое ультразвуковое исследование не вызывает радиационного облучения и безопасно для проведения, кроме минимального риска, связанного с использованием седативных препаратов. Если обнаружен камень в общем желчном протоке, то РХПГ может быть проведена на фоне седативного эффекта после эндоскопического ультразвукового исследования. Эндоскопическое ультразвуковое исследование позволяет получать изображение стенки полых органов пищеварения и соседних органов, в частности поджелудочной железы, определять причину обструкции желчных путей при механической желтухе, а также проводить диагностику желчных камней, билиарного сладжа и холедохолитиаза.

КТ-сканирование брюшной полости является часто используемым методом визуализации при диагностике и оценке тяжести острого панкреатита среди взрослых. Однако КТ-сканирование брюшной полости не может быть предпочтительным способом визуализации во всех триместрах беременности ввиду радиационного риска для плода [21, 22].

Лапароскопическая ультрасонография представляет собой относительно новую область хирургической сонографии [23]. A. Dili et C. Bertrand (2017) приводят данные из 18 отчетов, 13 предполагаемых нерандомизированных исследований, 5 ретроспективных исследований и двух метаанализов, оценивающих точность лапароскопической ультрасонографии, причем один

анализ также оценивает финансовые затраты и продолжительность обследования. Было показано, что лапароскопическая ультрасонография обеспечивает высокочувствительное картирование анатомии поджелудочной железы у 92–100% пациентов с более высокой чувствительностью, большое количество проблем встречается при обследовании внутрипанкреатического сегмента желчных путей (73–98%). Идентификация вариаций кровоснабжения и билиарного тракта была зафиксирована в двух исследованиях. Хотя воспалительный процесс затруднял точность диагностики, лапароскопическая ультрасонография является предпочтительным методом у пациентов с неясной этиологией. Лапароскопическая ультрасонография может выполняться перед любым оперативным вмешательством. В двух исследованиях лапароскопическая ультрасонография предотвращала конверсию у 91% пациентов со сложной патологией [21, 24].

РХПГ с последующей ЭПСТ предоставляет возможность обнаружить разнообразные аномалии, стриктуры, камни билиарного тракта, уменьшить интоксикацию, но в то же время является травматичной и может спровоцировать такие осложнения, как кровотечение и реактивный панкреатит [11]. Метод диагностики позволяет четко выявлять уровень и характер изменений в желчных протоках и позволяет уточнить диагноз в 79–98% случаев. Общая точность РХПГ в диагностике холедохолитиаза — 89–93% [24]. Фетальное облучение является основной проблемой для РХПГ во время беременности. Фетальные риски наиболее высоки в течение первого триместра во время органогенеза, когда они считаются значимыми при пяти радах воздействия. Пороговые значения выше, а риски

ниже во втором и третьем триместрах беременности. В настоящее время имеется ряд научных публикаций, свидетельствующих, что проведение опытными эндоскопистами РХПГ в сочетании с ЭПСТ, литоэкстракцией и/или стентированием холедоха у беременных (с достаточной защитой плода от облучения и уменьшением времени флюороскопии) является безопасной и эффективной процедурой.

Таким образом, диагностика беременной женщины при болях в животе должна проводиться скрупулезным образом. Задержка в диагностике и вмешательстве только ухудшает материнские и перинатальные исходы. Визуализация у беременных женщин является сложной задачей и требует проведения тщательного анализа и соотношения рисков. Физиологические и анатомические изменения в различных органах, увеличенный объем матки вызывают сжатие или смещение окружающих внутренних органов, что приводит к серьезной диагностической проблеме для врачей. Также иногда имеет место недостаточная осведомленность о выборе способа визуализации для конкретного клинического случая. Диагностику следует проводить в максимально короткие сроки, начинать с менее инвазивных и более безопасных методов, а при необходимости применять весь современный диагностический арсенал. В настоящий момент не все стационары оснащены современным дорогостоящим диагностическим оборудованием, а также имеют в штате высококвалифицированных специалистов с опытом диагностики беременных. Ввиду этого больных данного профиля необходимо направлять в многопрофильные специализированные стационары, имеющие в своем составе родовспомогающие учреждения.

Список литературы

1. Ахмедов В.А. *Практическая гастроэнтерология. Руководство для врачей*. М.: ООО «МИА»; 2011: 416.
2. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. *Архив внутренней медицины*. 2016; 3(29): 30–35. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(3): 64–80. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
4. Петрова В.О. Желчнокаменная болезнь с развитием хронического калькулезного холецистита (клинический случай). *Форум молодых ученых*. 2017; 12(16): 1453–1457.
5. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Михеева П.С., Сучкова Е.В. Механизмы нарушений моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и их значение в развитии холелитиаза. *Архив внутренней медицины*. 2018; 8(1): 53–58. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-53-58
6. Nasijdis D., Tsilimigras D., Economopoulos K.P. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy: A systematic review of 590 patients. *Int. J. Surg.* 2016; 27: 165–175. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.01.070
7. Bouyou J., Gaujoux S., Marcellin L., Leconte M., Goffinet F., Chapron C. et al. Abdominal emergencies

- during pregnancy. *J. Visc. Surg.* 2015; 152 (6 Suppl): S105–115. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2015.09.017
8. Холлингворт Т., Подзолкова Н.М., редакторы *Акушерство и гинекология: дифференциальная диагностика от А до Я: руководство*. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 394.
 9. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. *Острый панкреатит*. М.: Профиль; 2007: 336.
 10. Стяжкина С.Н., Агазова А.Р., Салихова Г.С., Акимов А.А. Острый холецистит и панкреонекроз у беременных. *Наука и образование сегодня*. 2017; 1(12): 84–85.
 11. Хутаков Р.В., Саганов В.П., Раднаева Л.Д., Дамбаев Г.Ц., Хитрихеев В.Е., Доржиев Т.Э. Использование метода газовой хроматографии в диагностике и лечении больных острым холециститом (обзор литературы). *Вестник Бурятского государственного университета*. 2015; 12: 164–169.
 12. Кузьмин В.Н. Новый взгляд на проблему желтухи и холестаза у беременных в современном акушерстве. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 10(5): 71–76.
 13. Успенская Ю.Б., Шептулин А.А. Особенности патогенеза, диагностики и лечения желчнокаменной болезни при беременности. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(2): 111–116.
 14. Иванова Е.В. Эхографический мониторинг беременных при диагностике билиарного сладжа и контроле эффективности его лечения. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011; 6(5): 35–38.
 15. Агазова А.Р., Салихова Г.С. Желчнокаменная болезнь у беременных. *Научный журнал*. 2016; 11(12): 82–85.
 16. Трефилова М.А., Гафурова М.М. Хронический калькулезный холецистит беременных (клинический случай). *Синергия наук*. 2017; 11: 671–676.
 17. Черняева Ю.В., Федоришин Р.П. Возможности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике неотложных состояний у беременных. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2011; 12(3): 337–341.
 18. Трифонова Э.В., Сайфутдинова, Т.В., Сайфутдинов Р.Г. Гендерные различия клиники желчнокаменной болезни. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014; 1: 19–22.
 19. Pitchumoni C.S., Yegneswaran B. Acute pancreatitis in pregnancy. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(45): 5641–5646. DOI: 10.5772/27367
 20. Khandelwal A., Fasih N., Kielar A. Imaging of acute abdomen in pregnancy. *Radiol. Clin. North Am.* 2013; 51(6): 1005–1022. DOI: 10.1007/978-3-319-72995-4_23
 21. Dili A., Bertrand C. Laparoscopic ultrasonography as an alternative to intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(29): 5438–5450. DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5438
 22. Капралов Н.В., Шоломицкая И.А. *Инструментальные методы диагностики в гастроэнтерологии: учебно-методическое пособие*. Минск: БГМУ; 2015: 24 с.
 23. Короткевич А.Г., Ревницкая Ю.Ю., Лапароскопия у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010; 9(1): 45–50.
 24. Rábago L.R., Ortega A., Chico I., Collado D., Olivares A., Jose Luis Castro J.L. et al. Intraoperative ERCP: what role does it have in the era of laparoscopic cholecystectomy? *World J. Gastrointest. Endosc.* 2011; 3(12): 248–255. DOI: 10.4253/wjge.v3.i12.248
 25. Демина Е.И., Белова И.И., Бусин И.И. Особенности течения, диагностики и лечения хронического некалькулезного холецистита у беременных женщин. *Материалы выездного пленума НОГР «Новые горизонты гастроэнтерологии», Новосибирск, 23–24 ноября 2004*. М.: Анахарсис; 2004: 221–222.

References

1. Akhmedov V.A. *Prakticheskaya gastroenterologiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: ООО "MIA"; 2011: 416 (In Russ.).
2. Vakhrushev J.M., Khokhlacheva N.A. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. *Arkhir vnutrennei meditsiny*. 2016; 3(29): 30–35 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35
3. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Shulpekova Y.O., Trukhmanov A.S. et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26(3): 64–80 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
4. Petrova V.O. Gallstone disease chronic calculous cholecystitis (clinical case). *Forum Molodykh Uchenykh*. 2017; 12(16): 1453–1457 (In Russ., English abstract).
5. Vakhrushev Ya. M., Khokhlacheva N.A., Mikheeva P.S., Suchkova E.V. The mechanisms of the disorders of motor-evacuation function of gall bladder and their importance in the development of cholelithiasis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8(1): 53–58 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-53-58
6. Nasijdis D., Tsilimigras D., Economopoulos K.P. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy: A systematic review of 590 patients. *Int. J. Surg.* 2016; 27: 165–175. DOI: 10.1016/j.jisu.2016.01.070

7. Bouyou J., Gaujoux S., Marcellin L., Leconte M., Goffinet F., Chapron C. et al. Abdominal emergencies during pregnancy. *J. Visc. Surg.* 2015; 152 (6 Suppl): S105–115. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2015.09.017
8. Khollinguorta T., Podzolkova N.M., eds. (transl. from English) *Akusherstvo i ginekologiya: differentsial'naya diagnostika ot A do Ya: rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 394 (In Russ.).
9. Pugayev A.V., Achkasov E.E. *Ostryy pankreatit*. M.: Profil'; 2007: 336 (In Russ.).
10. Styazhkina S.N., Agazova A.R., Salikhova G.S., Akimov A.A. Ostryy kholetsistit i pankreonekroz u beremennykh. *Nauka i Obrazovaniye Segodnya*. 2017; 1(12): 84–85 (In Russ.).
11. Khutakov R.V., Saganov V.P., Radnaeva L.D., Dambaev G.Ts., Khitrikhev V.E., Dorzhiev T.E. Use of gas chromatography method in the diagnosis and treatment of patients with acute cholecystitis (a review of references). *Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2015; 12: 164–169 (In Russ., English abstract).
12. Kuz'min V.N. A new view of the problem of jaundice and cholestasis in pregnant women in modern obstetrics. *Rossiyskii Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2010; 10(5): 71–76 (In Russ., English abstract).
13. Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A. Features of pathogenesis, diagnostics and treatment of gallstone disease at pregnancy. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017; 27(2): 111–116 (In Russ., English abstract).
14. Ivanova Ye.V. Sonographic monitoring of pregnant women in biliary sludge diagnosis and treatment efficacy control. *Meditinskii Vestnik Bashkortostana*. 2011; 6(5): 35–38 (In Russ., English abstract).
15. Agazova A.R., Salikhova G.S. Zhelchnokamennaya bolezni' u beremennykh. *Nauchnyi Zhurnal*. 2016; 11(12): 82–85 (In Russ.).
16. Trefilova M.A., Gafurova M.M. Chronic calculous cholecystitis of pregnant women (clinical case). *Sinergiya Nauk*. 2017; 11: 671–676 (In Russ., English abstract).
17. Chernyayeva Yu.V., Fedorishin R.P. Ultrasound value in differential diagnostics of the urgent states in pregnancy. *Vestnik Neotlozhnoi i Vosstanovitel'noi Meditsiny*. 2011; 12(3): 337–341 (In Russ.).
18. Trifonova E.V., Saifutdinova, T.V., Saifutdinov R.G. Gender differences of clinical manifestations of gallstone disease. *Dal'nevostochnyi Meditsinskii Zhurnal*. 2014; 1: 19–22 (In Russ., English abstract).
19. Pitchumoni C.S., Yegneswaran B. Acute pancreatitis in pregnancy. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(45): 5641–5646. DOI: 10.5772/27367
20. Khandelwal A., Fasih N., Kielar A. Imaging of acute abdomen in pregnancy. *Radiol. Clin. North Am.* 2013; 51(6): 1005–1022. DOI: 10.1007/978-3-319-72995-4_23
21. Dili A., Bertrand C. Laparoscopic ultrasonography as an alternative to intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(29): 5438–5450. DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5438
22. Kapralov N.V., Sholomitskaya A. *Instrumental'nye metody diagnostiki v gastroenterologii: uchebno-metodicheskoe posobie*. Minsk: BGMU; 2015: 24 (In Russ.).
23. Korotkevich A.G., Revitskaya Yu.Yu. Laparoscopy in pregnant women. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2010; 9(1): 45–50 (In Russ., English abstract).
24. Rábago L.R., Ortega A., Chico I., Collado D., Olivares A., Jose Luis Castro J.L. et al. Intraoperative ERCP: what role does it have in the era of laparoscopic cholecystectomy? *World J. Gastrointest. Endosc.* 2011; 3(12): 248–255. DOI: 10.4253/wjge.v3.i12.248
25. Demina E.I., Belova I.I., Busin I.I. Osobennosti tehneniya, diagnostiki i lecheniya khronicheskogo nekal'kuleznogo kholetsistita u beremennykh zhenshchin. *Materials of the Exit Plenum of NOGR "New Horizons of Gastroenterology"*, Novosibirsk, November 23–24, 2004. M.: Anakharsis; 2004: 221–222 (In Russ.).

Контактная информация / Corresponding author

Бабенко Евгений Сергеевич; тел.: +7 (918) 112-23-03; ул. 1-я Линия поймы реки Кубань, д. 2, кв. 82, г. Краснодар, 350033, Россия.

e-mail: babenko@mail.ru

Evgeny S. Babenko; tel.: +7 (918) 112-23-03; 1-ya Liniya poimy reki Kuban str., 2-82, Krasnodar, 350033, Russia.

e-mail: babenko@mail.ru

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-175-186>

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

В. К. Зафираки^{1,*}, А. М. Намитоков², Е. Д. Космачева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

Аннотация

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — распространенное моногенное заболевание, которое встречается с частотой ~1:250 и характеризуется высоким содержанием в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ранним развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Несмотря на то что вопросы скрининга и диагностики СГХС хорошо разработаны, а современная гиполипидемическая терапия способна значительно улучшить прогноз, выявляемость этого заболевания остается крайне низкой. Отмечено, что представления о СГХС в последние годы претерпели существенные изменения под влиянием результатов недавно выполненных крупных эпидемиологических исследований, в том числе с верификацией диагноза СГХС при помощи генетических тестов. В статье детально обсуждаются клинические проявления, а также современные медикаментозные и экстракорпоральные методы лечения СГХС.

Заключение. Таким образом, СГХС, которая до появления современных гиполипидемических препаратов оставалась заболеванием с плохим прогнозом из-за рано развивающихся АССЗ и связанной с ними преждевременной смерти, в настоящее время поддается успешному лечению, хотя и не устраняющему генетический дефект, но позволяющему достичь практически такой же продолжительности жизни, как в общей популяции. Однако для реализации всех возможностей современного лечения этого серьезного заболевания необходима программа скрининга таких больных, принятая на государственном уровне.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, гиполипидемическая терапия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зафираки В.К., Намитоков А.М., Космачева Е.Д. Семейная гиперхолестеринемия: проблемы диагностики и возможности терапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 175–186. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-175-186>

Поступила 03.12.2018

Принята после доработки 17.01.2019

Опубликована 25.02.2019

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: DIAGNOSTIC ISSUES AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES

Vitalii K. Zafiraki^{1,*}, Alim M. Namitokov², Elena D. Kosmacheva²

¹ *Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Mitrofanova Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Health of the Krasnodar Krai, 1 Maya str., 67, Krasnodar, 350086, Russia*

Abstract

Familial hypercholesterolemia (FHC) is a common monogenic disease that occurs with a frequency of ~1:250 and is characterised by a high content of low-density lipoprotein (LDL) in the blood. This disease leads to the early development of atherosclerotic cardiovascular diseases (ACVD). Although the screening and diagnostics issues concerned with FHC are well developed and the modern lipid-lowering therapy can significantly improve the prognosis, the detectability of this disease remains extremely low. In recent years, the concept of FHC has undergone significant changes under the influence of large epidemiological studies, including verification of the FHC diagnosis using genetic tests. The article is aimed at discussing the clinical manifestations of FHC, as well as modern medical and extracorporeal approaches to its treatment.

Conclusion. Until the advent of modern lipid-lowering drugs, FHC had remained to be a disease with a poor prognosis due to early ACVD and the associated premature death. Today, the disease is amenable to successful treatment, which, though not eliminating the genetic defect, allows almost the same life duration as in the general population to be achieved. However, all the possibilities of modern approaches to the treatment of this serious disease can be realized provided that a state-level screening program for such patients has been implemented.

Keywords: familial hypercholesterolemia, atherosclerotic cardiovascular diseases, lipid-lowering therapy

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

For citation: Zafiraki V.K., Namitokov A.M., Kosmacheva E.D. Familial Hypercholesterolemia: Diagnostic Issues and Therapeutic Possibilities. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 175–186. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-175-186>

Submitted 03.12.2018

Revised 17.01.2019

Published 25.02.2019

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — аутосомно-доминантное заболевание, связанное с генетическим дефектом в одном из трех генов, ответственных за рецепторное поглощение клетками циркулирующих в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП): ген рецептора ЛПНП (рЛПНП), ген аполипопротеина В100 и ген пропротеинконвертазы субтилизин-кексин 9-го типа (PCSK9) [1, 2]. ЛПНП содержат большое количество холестерина (ХС), в основном в виде его эфиров с жирными кислотами, поэтому фенотипически СГХС проявляется, прежде всего, увеличением в крови уровня холестерина, находящегося в липопротеинах низкой плотности (ХС ЛПНП).

Еще в 1938 году С. Müller описал сочетание ксантом, высокого уровня холестерина в крови и развившегося в молодом возрасте инфаркта миокарда [3], а в 1960 году А. К. Khachadurian и соавт. показали, что это заболевание, получившее название СГХС, имеет в своей основе мутацию лишь одного гена и наследуется аутосомно-доминантно [4]. В 70-е годы прошлого века М. S. Brown и J. L. Goldstein описали генетически обусловленный дефект рЛПНП в качестве причины СГХС [5]. За исследования в области метаболизма ХС и выяснение патофизиологической основы СГХС М. S. Brown и J. L. Goldstein в 1985 году были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Представления о СГХС как о редком заболевании в последние годы претерпели существенные изменения под влиянием результатов недавно выполненных крупных эпидемиологических исследований, в том числе с верификацией диагноза СГХС при помощи генетических тестов. Так, по данным крупнейшего исследования, выполненного в Дании, частота СГХС в общей популяции составляла ~1:200, а опубликованный в 2017 году в *British Medical Journal* метаанализ сообщает о частоте 1:250 [6, 7]. В России в настоящее время отсутствуют эпидемиологические данные по распространенности СГХС в целом по стране, однако крупный эпидемиологический проект ESSE-RF позволил установить высокий преваленс СГХС в Западной Сибири, составляющий 1:108 [8]. Следует подчеркнуть, что речь идет о частоте гетерозиготной СГХС (ГеСГХС), в то время как частота гомозиготной СГХС (ГоСГХС), по современным представлениям, составляет 1:160 000-1:300 000 [9]. Низкая выявляемость СГХС представляет собой распространенную проблему в большинстве стран мира. Так, например, в США, Канаде, Франции, Италии, Японии, Бразилии и многих других странах диагноз СГХС установлен не более чем

у 1% больных от предполагаемой их численности, исходя из данных о популяционной частоте СГХС. Однако в Нидерландах, Норвегии, Швейцарии и Великобритании случаи выявленной СГХС составляют от 12 до 71% от предполагаемой численности за счет действующих там активных программ скрининга [10].

Повышенный уровень ХС регистрируется при СГХС уже с рождения, в результате длительность экспозиции высоких концентраций ХС ко времени достижения больным среднего возраста оказывается во многих случаях достаточной для развития симптомных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) — ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, а также атеросклероза иных локализаций [11]. При ГоСГХС проявления атеросклеротических заболеваний могут наступить уже на втором десятилетии жизни и даже раньше — описания таких клинических случаев периодически появляются в медицинских публикациях [12–14].

По данным крупного регистра в Испании, включавшего 2732 взрослых и 206 детей, средний уровень ХС ЛПНП при ГеСГХС у взрослых составлял $6,67 \pm 1,92$ ммоль/л, у детей — $5,51 \pm 1,61$ ммоль/л [15]. В другом регистре у больных ГоСГХС с гомозиготностью по мутантному гену рЛПНП средний уровень ХС ЛПНП — $12,6 \pm 5,8$ ммоль/л [16].

Продолжительная экспозиция ХС ЛПНП в высоких концентрациях приводит к преждевременному развитию атеросклероза — вначале субклинического, а впоследствии и симптомного, причем ИБС является самым частым атеросклеротическим заболеванием при СГХС. По данным крупного регистра, в котором диагноз СГХС был подтвержден с помощью генетических тестов, частота АССЗ у больных ГеСГХС составляла 13% и была в три раза выше, чем у их родственников, не несущих патологических мутаций соответствующих генов [17].

До начала широкого применения статинов для лечения СГХС к 60-летнему возрасту фатальные и нефатальные коронарные события развивались примерно у 50% мужчин и 30% у женщин [18]. В статьях 15–20-летней давности сообщалось, что у больных ГеСГХС инфаркт миокарда (ИМ) развивается в среднем на 20 лет раньше, чем в общей популяции [19]. В настоящее время с появлением мощных гиполипидемических препаратов удалось значительно увеличить время до наступления первого сердечно-сосудистого события при СГХС

при условии, что пациент получает современную гиполипидемическую терапию. Если в исследовании, опубликованном в 1995 году, средний возраст появления ИБС у больных ГеСГХС составлял для мужчин $38,8 \pm 9,4$ года, а для женщин — $45,6 \pm 12,7$ года [20], то в настоящее время медиана возраста наступления первого сердечно-сосудистого события (в подавляющем большинстве случаев это острые и хронические формы ИБС) при ГеСГХС была 48 лет, а у родственников этих больных, не несущих патологических мутаций соответствующих генов, ответственных за развитие СГХС — 55 лет [17]. С учетом генетического характера данной патологии раннее развитие атеросклеротических заболеваний, по крайней мере у некоторых членов семьи пациента с подозрением на СГХС, является диагностически значимым.

Характерным именно для СГХС симптомом являются сухожильные ксантомы. Они представляют собой утолщения сухожилий за счет их инфильтрации пенстыми клетками, содержащими эфиры холестерина. Поражаются преимущественно сухожилия разгибателей. Наиболее часто сухожильные ксантомы располагаются в области ахилловых сухожилий и сухожилий разгибателей пальцев кисти, а также на коленях и локтях. Ксантомы могут встречаться и на коже — чаще при ГеСГХС, локализуясь на ягодицах, бедрах, кистях, коленях. Следует отметить, что ксантомы встречаются далеко не у всех больных СГХС, а частота их обнаружения увеличивается с возрастом. По данным одного из крупных современных регистров СГХС [15], ксантомы встречались у 14% больных с ГеСГХС, подтвержденной генетическими тестами, причем у детей ксантомы были особенно редки (у 0,5%). Таким образом, чувствительность этого симптома невысока и отсутствие ксантом не позволяет исключить диагноз СГХС. Имеются данные, что сухожильные ксантомы при СГХС связаны с более высоким уровнем ХС ЛПНП и более высоким сердечно-сосудистым риском [21].

Ксантелазмы — разновидность кожных ксантом, которые локализуются на веках. Ксантелазмы встречаются не только при СГХС, но и при некоторых других заболеваниях: первичном билиарном циррозе печени, хроническом холецистите, миеломной болезни, наследственной дисбеталипопротеинемии (III тип по классификации Д. Фредриксона). Поэтому они не рассматриваются в качестве диагностических критериев СГХС.

Еще один симптом СГХС — липоидная дуга роговицы, которая выглядит как белого цвета дуга или ободок вокруг радужки глаза. Однако диагностическое значение этот симптом имеет лишь в возрасте до 45 лет. У людей более старшего возраста этот феномен встречается достаточно часто и не имеет значения для диагностики СГХС.

При диагностике СГХС учитывают такие данные, как высокая концентрация ХС ЛПНП в крови, преждевременное развитие атеросклеротических заболеваний у пациента, раннее их возникновение у кого-либо из кровных родственников, кожные и сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы, а также подтверждение патологических мутаций с помощью генетических тестов, причем диагностическая значимость этих признаков разная. Все перечисленные выше признаки объединены в систему диагностических критериев Сети голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network criteria, сокращенно DLCN), оценивающую вес симптомов в баллах. Результатом применения этих диагностических критериев является оценка вероятности СГХС у пациента (табл. 1), измеряемая в градациях от определенной (более 8 баллов) до маловероятной (от 0 до 2 баллов). Важно отметить, что критерии DLCN должны применяться только с целью идентификации индексных случаев [10] (термин для обозначения больного СГХС, которому первому в семье с этим заболеванием установили этот диагноз).

Таблица 1. Критерии диагноза СГХС Сети голландских липидных клиник (DLCN)
Table 1. FHC diagnostic criteria of the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)

Группы признаков	Баллы
Семейный анамнез	
Раннее развитие ИБС (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин) у родственника 1 степени родства ИЛИ	1
Повышение уровня ХС ЛПНП >95-го перцентиля (для соответствующего возраста и пола в данной стране) у родственника 1 степени родства	1
Сухожильные ксантомы или липоидная дуга роговицы (до 45 лет) у родственника 1 степени родства ИЛИ	2

Продолжение таблицы 1

Дети до 18 лет с ХС ЛПНП >95-го перцентиля (для соответствующего возраста и пола в данной стране)	2
Клинический анамнез	
Раннее развитие ИБС (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин) у пациента	2
Раннее развитие (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин) ишемического инсульта или симптомного атеросклероза периферических артерий у пациента	1
Физикальное исследование	
Сухожильные ксантомы	6
Липоидная дуга роговицы в возрасте до 45 лет	4
Уровень ХС ЛПНП	
>8,5 ммоль/л	8
6,5–8,4 ммоль/л	5
5,0–6,4 ммоль/л	3
4,0–4,9 ммоль/л	1
Результаты генетического анализа	
Выявление функционально значимой мутации в генах рЛПНП, апоВ-100, PCSK9	8

У родственников индексного пациента фенотипический диагноз устанавливают на основании превышения пороговых уровней ХС ЛПНП с учетом их зависимости от возраста и пола. С этой целью используют биохимические критерии СГХС для родственников пробандов, рекомендованные британским Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи NICE (табл. 2) [22]. При наличии такой возможности родственникам 1-й степени родства следует выполнить генетическое тестирование для выявления факта наследования соответствующей мутации, если она выявлена у пробанда.

Заподозрить у пациента СГХС и рассматривать его в качестве кандидата для дальнейшего обследования с использованием критериев DLCN следует в следующих случаях [10]:

- общий ХС ≥ 8 ммоль/л или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л;
- раннее развитие ИБС (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин);
- сухожильные ксантомы;
- ранняя внезапная сердечная смерть у члена семьи.

Диапазоны уровней ХС ЛПНП при СГХС и ГХС другого происхождения (прежде всего полигенной) существенно перекрываются, что подчеркивает значимость генетических тестов для выделения больных СГХС из массы дру-

гих случаев ГХС, хотя применение критериев DLCN во многих случаях позволяет с высокой вероятностью идентифицировать больных СГХС и без использования дорогостоящих генетических тестов. Патологические мутации в генах рЛПНП, апоВ-100 или PCSK9 обнаруживают в 70–80% случаев «определенной» СГХС и в 20–40% случаев с менее отчетливыми фенотипическими проявлениями [23]. Если мутации в перечисленных выше генах не выявлены, это не позволяет категорически исключить диагноз СГХС, особенно в случаях ярко выраженного фенотипа.

Лечение

Основная задача лечения при СГХС — максимальное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ, инсульт, хронические формы ИБС, атеросклеротические заболевания периферических артерий, а также снижение сердечно-сосудистой смертности, что подразумевает воздействие на все модифицируемые факторы риска, основными среди которых являются ГХС, артериальная гипертензия и курение. Целевой уровень ХС ЛПНП для больных СГХС <2,6 ммоль/л и <1,8 ммоль/л (по российским рекомендациям даже <1,5 ммоль/л), если у пациента уже имеются АССЗ или сахарный диабет 2 типа [24]. Несмотря на проведение максимальной липидснижающей терапии, этих целевых уровней далеко не всегда удается достигнуть. Так, например, по данным очень крупного регистра

Таблица 2. Пороговые значения уровня ХС ЛПНП в плазме крови для диагностики СГХС у родственников 1 степени родства индексного пациента в зависимости от пола и возраста

Table 2. Age and gender-associated threshold values of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol for the FHC diagnosis in the first-degree relatives of an index patient

Женщины						Мужчины					
Возраст, лет						Возраст, лет					
0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	>55	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	>55
5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1
5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6
4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0

-  Вероятная
 Неопределенная
 Маловероятная

SAFEHEART, лишь у 11% больных СГХС через 5 лет после включения в регистр удавалось удерживать уровень ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л [25]. В этих случаях признается допустимым снижение уровня ХС ЛПНП по крайней мере на 50% от исходного. Взрослым пациентам с СГХС гиполипидемическая терапия должна быть назначена с момента установления диагноза, детям — в большинстве случаев с 8 лет. Пациент должен быть информирован, что лечение СГХС проводится пожизненно.

Статины при лечении СГХС являются терапией первой линии, причем важен выбор статина и его дозы: должны применяться современные мощные статины в максимально переносимых дозах: 40 мг/сут розувастатина или 80 мг/сут аторвастатина [10]. Ингибируя в гепатоцитах один из ферментов, участвующих в синтезе ХС — 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазу, статины приводят к дефициту ХС в клетках печени. В результате происходит активация гена, ответственного за синтез рЛПНП, что

приводит к увеличению количества рЛПНП на поверхности гепатоцитов и, соответственно, более активному рецепторному поглощению находящихся в крови ЛПНП. Поскольку при ГеСГХС половина образующихся рЛПНП функционально неполноценны из-за мутации в соответствующем гене, а при ГоСГХС — все рЛПНП дефектны, эффективность статинотерапии при СГХС оказывается ниже, чем в отсутствие этого заболевания: уровень ХС ЛПНП снижается примерно на 20% вместо 40–60%, как при полигенной ГХС [26]. Дополнительный гиполипидемический эффект статинов обусловлен снижением скорости синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, которые являются предшественниками ЛПНП [27]. Монотерапия статинами при СГХС очень редко позволяет достигнуть целевых уровней ХС ЛПНП, в результате резидуальный сердечно-сосудистый риск все еще остается высоким, поэтому почти всегда возникает необходимость в комбинированном гиполипидемическом лечении. Важно также отметить, что статины не снижают концентрацию в крови атерогенного липопротеина (а), который вносит значительный вклад в резидуальный риск [28].

Практически всегда больным СГХС дополнительно к статину требуется назначение эзетимиба — первого нестатинового гиполипидемического препарата с хорошей переносимостью, что выгодно отличает его от использовавшихся в течение долгого времени в дополнение к статинам ионообменным смолам и препаратам никотиновой кислоты. Эзетимиб ингибирует процесс всасывания холестерина в просвете кишечника, приводя к снижению поступления ХС в печень. В результате увеличивается экспрессия рЛПНП на поверхности гепатоцитов. Эзетимиб, назначенный дополнительно к статину при СГХС, дополнительно снижает ХС ЛПНП на 10–15% [29].

Недавно на фармацевтическом рынке были зарегистрированы, в том числе в России, представители нового класса гиполипидемических препаратов, ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин-кексин 9-го типа (PCSK9) алирокумаб и эволокумаб — антитела к белковой молекуле PCSK9. Белок PCSK9 синтезируется преимущественно в печени, связывается с рЛПНП на поверхности гепатоцита, что приводит к разрушению рЛПНП в лизосомах. Благодаря PCSK9 происходит регуляция количества рЛПНП, участвующих в поглощении ЛПНП. В связи с этим PCSK9 сделали фармакологической мишенью для воздействия на повышенные уровни ХС ЛПНП. Антитела к PCSK9 препят-

ствуют ее взаимодействию с рЛПНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к увеличению продолжительности жизни рЛПНП и, как следствие, их количества.

Алирокумаб и эволокумаб были изучены на разнообразных контингентах больных с ГХС в рамках двух крупных научных программ PRO-FICIO и ODISSEY, в том числе в клинических исследованиях, специально спланированных для изучения терапевтических эффектов у больных СГХС. Как показали результаты этих исследований, ингибиторы PCSK9 при СГХС способны значительно снижать концентрацию ХС ЛПНП дополнительно к уже достигнутому на фоне приема статинов уровню (в том числе в сочетании с эзетимибом) [30, 31]. Так, эволокумаб у больных с ГеСГХС, уже находящихся на подобранной гиполипидемической терапии, снижал уровень ХС ЛПНП еще на 61,3% от исходного. У больных ГоСГХС, которые обычно хуже отвечают на гиполипидемическую терапию из-за дефектности всех рЛПНП, эволокумаб позволил дополнительно снизить ХС ЛПНП на 23,1% [32]. Аналогичный эффект был получен у больных СГХС на фоне лечения алирокумабом: при ГеСГХС дополнительное снижение ХС ЛПНП составило 51,4–57,9%, а при ГоСГХС — от 21,7 до 63,9%, в зависимости от варианта мутации [33, 34]. Исходя из этих данных считается, что порядка 80% больных СГХС смогут на такой комбинированной современной терапии достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП. Кроме того, выяснилось, что ингибиторы PCSK9 способны также снижать уровень проатерогенного липопротеина (а), что находится за пределами возможностей статинов и эзетимиба. Так, у больных ГеСГХС эволокумаб снизил концентрацию липопротеина (а) на 28,2–31,6%, а алирокумаб — на 17,7–20,3% [30, 33].

Результаты применения ингибиторов PCSK9 у больных СГХС подытожили Рекомендации экспертов Национальной липидной ассоциации США в 2017 г. [35]. Один из разделов этого документа содержит рекомендации по ведению больных полигенной ГХС, ГеСГХС и ГоСГХС с уровнем ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл (4,9 ммоль/л) на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов в сочетании с эзетимибом или без него. Назначение ингибиторов PCSK9 у лиц с фенотипом СГХС в отсутствие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) следует рассмотреть в следующих случаях.

1. У пациентов 40–79 лет, у которых нет неконтролируемых факторов риска АССЗ или других дополнительных ключевых маркеров высокого риска, при уровне ХС

ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л или ХС неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л на фоне максимальной гиполипидемической терапии.

- У пациентов 40–79 лет при наличии либо неконтролируемых факторов риска АССЗ, дополнительных ключевых маркеров высокого риска, либо генетически подтвержденной СГХС при уровне ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л или ХС неЛПВП $\geq 2,6$ ммоль/л, а также у пациентов 18–39 лет при уровне ХС ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л или ХС неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л.
- У пациентов с ГоСГХС при неизвестном генотипе либо с дефектом функции рЛПНП при уровне ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л или ХС неЛПВП $\geq 2,6$ ммоль/л.

К ключевым маркерам высокого риска эксперты отнесли неконтролируемую АГ, сахарный диабет, курение и семейный анамнез ранних ААСЗ, а также индекс коронарного кальция ≥ 300 единиц Агатстона; липопротеин (а) ≥ 50 мг/дл; высокочувствительный С-реактивный белок ≥ 2 мг/л; хроническую болезнь почек при соотношении альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г.

Перспективным направлением в лечении СГХС является применение недавно появившегося класса препаратов на основе малой интерферирующей РНК. Препарат этого класса инклизирин, взаимодействуя с матричной РНК гена PCSK9, приводит к ее разрушению. В результате не происходит процесс трансляции матричной РНК на рибосомах и приостанавливается синтез кодируемого ею белка [36]. Необычным свойством инклизирин является очень большая длительность его гиполипидемического эффекта, позволяющая вводить препарат дважды в год. В настоящее время выполнены клинические исследования I и II фазы, планируется изучение препарата в рамках исследований III фазы, в том числе у больных СГХС.

Ломитапид и мипомерсен — лекарственные препараты, не зарегистрированные в России, имеющие в качестве показания к назначению ГоСГХС. Ломитапид, являясь ингибитором микросомального триглицерид-переносащего белка, снижает синтез апоВ-содержащих липопротеинов в печени и в тонкой кишке. Такой механизм действия не зависит от функционирования рЛПНП, что обосновывает применение

ломитапида при ГоСГХС [37]. Мипомерсен — гиполипидемический препарат, блокирующий синтез аполипопротеина В100, является представителем класса антисмысловых олигонуклеотидов [38]. Применяется в качестве дополнительной терапии при лечении ГоСГХС.

Аферез ЛПНП является немедикаментозным методом лечения, позволяющим избирательно удалять из крови атерогенные липопротеины. Применяется для лечения тех больных СГХС, у которых на фоне максимальной гиполипидемической медикаментозной терапии не удается достичь значимого снижения ХС ЛПНП — преимущественно при ГоСГХС. Рассматривать пациента в качестве кандидата для проведения афереза ЛПНП следует в случаях, когда, несмотря на максимальную гиполипидемическую терапию, уровень ХС ЛПНП $> 7,8$ ммоль/л при ГоСГХС, а также при ГеСГХС с ХС ЛПНП $> 5,2$ – $7,8$ ммоль/л на фоне дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска, либо если у больного ГеСГХС уровень ХС ЛПНП $> 4,1$ ммоль/л и при этом имеется ИБС, другие АССЗ или сахарный диабет [39]. Женщины с СГХС при отмене гиполипидемической терапии во время беременности также должны рассматриваться в качестве кандидатов для выполнения афереза ЛПНП. Ограничивает применение данного метода лечения очень высокая его стоимость и крайне небольшое количество центров, способных выполнять аферез ЛПНП.

Заключение

Таким образом, СГХС, которая до появления современных гиполипидемических препаратов оставалась заболеванием с плохим прогнозом из-за рано развивающихся АССЗ и связанной с ними преждевременной смерти, в настоящее время поддается успешному лечению, хотя и не устраняющему генетический дефект, но позволяющему достичь практически такой же продолжительности жизни, как в общей популяции. Однако для реализации всех возможностей современного лечения этого серьезного заболевания необходима принятая на государственном уровне программа скрининга таких больных, поскольку выявляемость СГХС в России, как и в большинстве других стран, остается крайне низкой.

Список литературы

- Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J., O'Connor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2013; 34(13): 962–971. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd015
- Iacocca M.A., Chora J.R., Carrié A. et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum. Mutat.* 2018; 39(11): 1631–1640. DOI: 10.1002/humu.23634

3. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *J. Int. Med.* 1938; 95(S89): 75–84. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1938.tb19279.x
4. Khachadurian A.K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am. J. Med.* 1964; 37: 402–407.
5. Brown M.S., Goldstein J.L. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science.* 1976; 191(4223): 150–154.
6. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart J.* 2016; 37(17): 1384–1394. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw028
7. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D. et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2017; 7(9): e016461. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016461
8. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0181148. DOI: 10.1371/journal.pone.0181148
9. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J. European atherosclerosis society consensus panel on familial hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014; 35(32): 2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274
10. Nordestgaard B.G., Chapman M.J. Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2013; 34(45): 3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx273
11. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2017; 38(32): 2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
12. Widhalm K., Binder C.B., Kreissl A. et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 2011; 158(1): 167.
13. Ekici F., Özçobanoğlu S., Kardelen F. Premature coronary artery disease due to homozygous familial hypercholesterolemia in a 12-year-old girl. *Balkan Med. J.* 2018; 35(2): 208–211. DOI: 10.4274/balkanmedj.2017.0490
14. Nemati M. H., Astaneh B., Joubeh B. Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 57(2): 94–97.
15. Bourbon M., Alves A.C., Alonso R. et al. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis.* 2017; 262: 8–13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis
16. Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart J.* 2015; 36(9): 560–565. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu058
17. Perez de Isla L., Alonso R., Mata R. et al. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: insights from the SAFEHEART registry (Spanish familial hypercholesterolaemia cohort study). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36(9): 2004–2010. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307514
18. Slack J. Risks of ischaemic heart disease in familial hyperlipidemic states. *Lancet.* 1969; 2(7635): 1380–1382.
19. Hopkins P., Stephenson S., Wu L.L. et al. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87(5): 547–553.
20. Ferrières J., Lambert J., Lussier-Cacan S., Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation.* 1995; 92(3): 290–295.
21. Civeira F., Castillo S., Alonso R. et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25(9): 1960–1965. DOI: 10.1161/01.ATV.0000177811.14176.2b
22. Starr B., Hadfield S.G., Hutten B.A. et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008; 46(6): 791–803. DOI: 10.1515/CCLM.2008.135
23. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S. et al. What is the utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 2008; 19(4): 362–368. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32830636e5
24. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий. При участии: Европейской ассоциации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации (ЕАСРР). Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Российский кардиологический жур-*

- нал. 2017; 5(145): 7–77. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
25. Perez de Isla L., Alonso R., Watts G. et al. Attainment of LDL-cholesterol treatments goals in patients with familial hypercholesterolemia. 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67(11): 1278–1285. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.008
 26. Raal F.J., Hovingh G.K., Catapano A.L. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 483–492. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859
 27. Raal F.J., Pappu A.S., Illingworth D.R. et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2000; 150(2): 421–428.
 28. Alonso R., Andres E., Mata N. et al. Lipoprotein (a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(19): 1982–1989. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.063
 29. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S. et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1431–1443. DOI: 10.1056/NEJMoa0800742
 30. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9965): 331–340. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4
 31. Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langslet G. et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2015; 36(43): 2996–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv370
 32. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J. et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9965): 341–350. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X
 33. Kastelein J.J., Robinson J.G., Farnier M. et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: Design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014; 28(3): 281–289. DOI: 10.1007/s10557-014-6523-z
 34. Hartgers M.L., Defesche J.C., Langslet G. et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2018; 12(2): 390–396. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.12.008
 35. Orringer C.E., Jacobson T.A., Saseen J.J. et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J. Clin. Lipidol.* 2017; 11(4): 880–890. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.05.001
 36. Ray K.K., Landmesser U., Leiter L.A. et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(15): 1430–1440. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
 37. Blom D.J., Aversa M.R., Meagher E.A. et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2017; 136(3): 332–335. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208
 38. Santos R.D., Duell P.B., East C. et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur. Heart J.* 2015; 36(9): 566–575.
 39. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 171(3): 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025

References

1. Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J., O'Connor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2013; 34(13): 962–971. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv015
2. Iacocca M.A., Chora J.R., Carrié A. et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum. Mutat.* 2018; 39(11): 1631–1640. DOI: 10.1002/humu.23634
3. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *J. Int. Med.* 1938; 95(S89): 75–84. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1938.tb19279.x
4. Khachadurian A.K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am. J. Med.* 1964; 37: 402–407.
5. Brown M.S., Goldstein J.L. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science.* 1976; 191(4223): 150–154.
6. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart J.* 2016; 37(17): 1384–1394. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv028
7. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D. et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2017; 7(9): e016461. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016461

8. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0181148. DOI: 10.1371/journal.pone.0181148
9. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J. European atherosclerosis society consensus panel on familial hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014; 35(32): 2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274
10. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2013; 34(45): 3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs273
11. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2017; 38(32): 2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
12. Widhalm K., Binder C.B., Kreissl A. et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 2011; 158(1): 167.
13. Ekici F., Özçobanoğlu S., Kardelen F. Premature coronary artery disease due to homozygous familial hypercholesterolemia in a 12-year-old girl. *Balkan Med. J.* 2018; 35(2): 208–211. DOI: 10.4274/balkan-medj.2017.0490
14. Nemati M. H., Astaneh B., Joubbeh B. Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 57(2): 94–97.
15. Bourbon M., Alves A.C., Alonso R. et al. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis*. 2017; 262: 8–13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis
16. Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart J.* 2015; 36(9): 560–565. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu058
17. Perez de Isla L., Alonso R., Mata R. et al. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: insights from the SAFEHEART registry (Spanish familial hypercholesterolaemia cohort study). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36(9): 2004–2010. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307514
18. Slack J. Risks of ischaemic heart disease in familial hyperlipidemic states. *Lancet*. 1969; 2(7635): 1380–1382.
19. Hopkins P., Stephenson S., Wu L.L. et al. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87(5): 547–553.
20. Ferrières J., Lambert J., Lussier-Cacan S., Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation*. 1995; 92(3): 290–295.
21. Civeira F., Castillo S., Alonso R. et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25(9): 1960–1965. DOI: 10.1161/01.ATV.0000177811.14176.2b
22. Starr B., Hadfield S.G., Hutten B.A. et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008; 46(6): 791–803. DOI: 10.1515/CCLM.2008.135
23. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S. et al. What is the utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 2008; 19(4): 362–368. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32830636e5
24. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Russ. J. Cardiol.* 2017; 5(145): 7–77 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
25. Perez de Isla L., Alonso R., Watts G. et al. Attainment of LDL-cholesterol treatments goals in patients with familial hypercholesterolemia. 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67(11): 1278–1285. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.008
26. Raal F.J., Hovingh G.K., Catapano A.L. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 483–492. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859
27. Raal F.J., Pappu A.S., Illingworth D.R. et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2000; 150(2): 421–428.
28. Alonso R., Andres E., Mata N. et al. Lipoprotein (a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(19): 1982–1989. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.063
29. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S. et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholester-

- olemia, *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1431–1443. DOI: 10.1056/NEJMoa0800742
30. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9965): 331–340. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4
 31. Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langslet G. et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia, *Eur. Heart J.* 2015; 36(43): 2996–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv370
 32. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J. et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9965): 341–350. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X
 33. Kastelein J.J., Robinson J.G., Farnier M. et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: Design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014; 28(3): 281–289. DOI: 10.1007/s10557-014-6523-z
 34. Hartgers M.L., Defesche J.C., Langslet G. et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2018; 12(2): 390–396. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.12.008
 35. Orringer C.E., Jacobson T.A., Saseen J.J. et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J. Clin. Lipidol.* 2017; 11(4): 880–890. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.05.001
 36. Ray K.K., Landmesser U., Leiter L.A. et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(15): 1430–1440. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
 37. Blom D.J., Aversa M.R., Meagher E.A. et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2017; 136(3): 332–335. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208
 38. Santos R.D., Duell P.B., East C. et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur. Heart J.* 2015; 36(9): 566–575.
 39. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 171(3): 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025

Контактная информация / Corresponding author

Зафираки Виталий Константинович; тел.: +7 (861) 222-00-13, +7 (918) 133-85-50; ул. Станкостроительная, д. 5, кв. 46, г. Краснодар, 350007, Россия.

e-mail: vzaphir@mail.ru

Vitalii K. Zafiraki; tel.: +7 (861) 222-00-13, +7 (918) 133-85-50; Stankostroitel'naya str., 5-46, Krasnodar, 350007, Russia.

e-mail: vzaphir@mail.ru

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-187-195>

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТРОМБОЗАХ ВЕН СЕТЧАТКИ

Е. В. Кабардина¹, И. П. Шурыгина^{2,*}

¹ Государственное бюджетное учреждение Ростовской области
«Ростовская областная клиническая больница»,
ул. Благодатная, д. 170, г. Ростов-на-Дону, 344015, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

Аннотация

Цель. Представить современную концепцию тромбоза вен сетчатки.

В обзоре литературы тромбоз вен сетчатки рассматривается как заболевание с многообразием клинических форм, типов течения, осложнений и чаще неблагоприятным прогнозом в плане сохранения зрительных функций. Четко прослеживается связь сосудистой патологии глаза с соматическими заболеваниями и цереброваскулярной патологией.

Заключение. Анализ научных источников показывает, что недостаточно изучены аспекты ишемии сетчатки и необходима разработка эффективных схем лечебно-реабилитационных мероприятий, включая лекарственные препараты для интравитреального применения.

Ключевые слова: тромбоз вен сетчатки, эпидемиология, патогенез, клиника, лечение

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кабардина Е.В., Шурыгина И.П. Современные представления о тромбозах вен сетчатки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 187–195. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-187-195>

Поступила 05.09.2018

Принята после доработки 23.11.2018

Опубликована 25.02.2019

CONTEMPORARY VIEW OF RETINAL VEIN THROMBOSES

Ekaterina V. Kabardina¹, Irina P. Shurygina^{2,*}

¹ Rostov Regional Clinical Hospital,
Blagodatnaya str., 170, Rostov-on-Don, 344015, Russia

² Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Nakhichevan lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

The aim of this work was to elucidate the modern concept of retinal vein thrombosis.

In the literature review, the retinal vein thrombosis is considered as a disease with a variety of clinical forms, course types, complications and frequently an unfavourable prognosis in terms of the preservation of visual functions. There is a clear connection between eye vascular pathologies, somatic diseases and cerebrovascular pathologies.

Conclusion. The analysis of scientific sources has shown that many aspects of retinal ischemia are yet to be understood. Of particular importance is the development of effective treatment and rehabilitation schemes, including drugs for intravitreal use.

Keywords: retinal vein thrombosis, epidemiology, pathogenesis, clinic, treatment

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

For citation: Kabardina E.V., Shurygina I.P. Contemporary View of Retinal Vein Thromboses. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 187–195. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-187-195>

Submitted 05.09.2018

Revised 23.11.2018

Published 25.02.2019

Одной из ведущих причин слепоты и слабовидения является тромбоз вен сетчатки. По данным статистических исследований, тромбоз вен сетчатки регистрируется около 2,14 на 1000 человек у лиц старше 40 лет, а у лиц старше 60 лет этот показатель равняется 5,36 на 1000 человек [1]. Частота встречаемости тромбоза ветвей центральной вены сетчатки (ВЦВС) (4,42 на 1000 человек) превышает распространенность тромбоза центральной вены сетчатки (ЦВС) (0,8 на 1000 человек) [2]. В среднем наибольшую группу пациентов с тромбозом вен сетчатки составляют больные 51,4–65,2 года. Что касается европейских стран, Азии, Соединенных Штатов Америки и Австралии, то там показатель распространенности тромбоза вен сетчатки мало различается с нашими показателями: для белого населения он составляет 3,7 на 1000 человек, для чернокожего населения — 3,9 на 1000 человек, для азиатов — 5,7 на 1000 человек, и самый высокий показатель в Испании — 6,9 на 1000 человек [2]. Полового предпочтения не отмечается, однако по наблюдениям некоторых авторов замечено, что чаще данным заболеванием страдают мужчины — в 60–66% случаев [3].

У больных с тромбозом вен сетчатки артериальная гипертензия имеется в 42–62% случаев, гипергликемия — в 13–34% случаев, гиперлипидемия — в 12,4–20,5% случаев, мигрень — в 9–25% случаев [4]. Тревожит тот факт, что у больных в отдаленном периоде (10–15 лет) после тромбоза вен сетчатки в 26% случаев регистрируется летальный исход от инфаркта миокарда, а в 5,3% случаев от инсульта или другой цереброваскулярной патологии [5].

У лиц с тромбозом ветвей ЦВС в течение четырех лет в 7% случаев отмечается ретробоз или тромбоз на парном глазу [6].

Патогенетические факторы тромбоза вен сетчатки

По данным авторов, ключевыми звеньями патогенеза тромбоза вен сетчатки являются: из-

быточное давление вены в зоне артериовенозного перекреста, повреждение стенки сосуда, дегенеративные изменения сосудистой стенки и нарушения реологических свойств крови [4, 7–12]. Авторы механической теории патогенеза тромбоза вен сетчатки отмечают анатомические особенности области перекреста артерии и вены, где сосуды имеют общую адвентициальную оболочку и, соответственно, тесную взаимосвязь. Они считают, что механизм запуска тромбоза обусловлен компрессией вены артерией, что нарушает естественный ток крови по венозному сосуду и располагает к появлению турбулентности кровотока. Хотя считают, что этот факт не единственный в развитии сосудистой патологии сетчатки [12, 13].

Одни авторы установили, что гистологические изменения сосудистой стенки в месте артериовенозного перекреста чаще отсутствуют, а наблюдается лишь вдавление вены в слой нервных волокон сетчатки. По данным других авторов, в 90% случаев в области артериовенозного перекреста имеются дегенеративные изменения эндотелия и гипертрофия интимы вены, что тоже может быть одной из причин развития тромба [14, 15]. Ряд авторов отмечают, что у больных с тромбозом вен сетчатки часто выявляются расстройства реологии и вязкости крови [15].

Авторами отмечено, что окклюзия вен сетчатки не частная сосудистая проблема, а проявление общей сосудистой патологии организма. И здесь отводится немаловажная роль факторам риска развития тромбоза вен сетчатки. По данным многочисленных работ, в большинстве клинических случаев тромбоз вен сетчатки развивается на фоне гипертонической болезни и атеросклероза [3, 7–9, 12, 13].

К менее частым причинам возникновения тромбоза вен сетчатки относят первичные дегенеративные или воспалительные заболевания вен [7–10].

Клинические особенности развития тромбоза вен сетчатки

Авторами отмечено, что тромбоз вен сетчатки может встречаться одинаково часто как в правых, так и в левых глазах. Причем строение оптического аппарата глаза, длины глазного яблока не относится к факторам риска развития сосудистой патологии [16]. Ряд авторов отмечают частое развитие тромбоза вен сетчатки в осенне-зимний период [17], также авторы отмечают односторонний характер заболевания, и только примерно в 7% случаев он может развиваться на другом глазу в отдаленный период [18]. Неишемический тип тромбоза вен сетчатки встречается в 4 раза чаще, чем ишемический [4, 7]. В 66% случаев тромбоз наблюдается в верхне-височной ветви ЦВС, и гораздо реже поражается нижневисочная ветвь ЦВС. При поражении носовых ветвей ЦВС отсутствуют субъективные жалобы у больных, но зато гораздо чаще встречаются сосудистые осложнения: гемофтальм, развитие неоваскуляризации сетчатки и зрительного нерва и т. п. [7].

Длительность заболевания зависит от локализации тромбоза, степени тромбоза, эволюции тромбоза. Тромбоз вен сетчатки имеет несколько стадий развития, которые занимают около 5 недель. Первые 7 дней заболевания могут являться обратимыми и при своевременном лечении полностью нивелироваться. Если в пораженном сосуде в отсроченном периоде развиваются процессы пролиферации, то заболевание становится необратимым [7]. Авторы отмечают, что сосудистая патология протекает с развитием отека, повышением давления в окологосудистом пространстве, компрессией капилляров и ишемизацией сетчатки. В ответ на ишемию эндотелий начинает вырабатывать различные цитокины. Авторами отмечено, что при окклюзии вен сетчатки в зависимости от степени ишемии в стекловидном теле возрастает концентрация эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и интерлейкина 6 (IL-6) [19, 20]. Высокий уровень цитокинов способствует развитию пролиферативных изменений фибриллярных волокон стекловидного тела. Анатомической особенностью макулярной зоны являются прочные связи фибрилл стекловидного тела с клетками Мюллера и внутренней пограничной мембраной, что влечет в дальнейшем к развитию витреомакулярных тракций. Другими грозными осложнениями посттромботической ретинопатии являются кистозный макулярный отек и неоваскуляризация [4, 12, 18, 21, 22].

Как правило, тромбоз ветвей ЦВС имеет треугольную форму, один из углов которого

направлен к точке обструкции и локализуется в одном квадранте сетчатки, не переходя за ее горизонтальный меридиан. Через 1 месяц после перенесенного тромбоза могут наблюдаться разнообразные изменения — от отсутствия признаков перенесенного заболевания до пре-ретиального фиброза [4, 8, 21].

Посттромботической ретинопатией называют позднюю фазу тромбоза вен сетчатки. Кровоток в сетчатке восстанавливается при условии реканализации тромбированных сосудов или в случаях развития коллатералей и шунтов. Через 3 месяца после возникновения тромбоза вен отмечается появление коллатералей, которые соединяют дистальный и проксимальный концы сосуда. Шунты, которые образуются на диске зрительного нерва (ДЗН), выполняют функцию транспортировки крови из ретиальной системы сосудов в хориоидальную, что свидетельствует об относительно благоприятном прогнозе. С другой стороны, шунты, по мнению авторов, нарушают локальную ретиальную циркуляцию и способствуют дальнейшему ишемическому поражению сетчатки [7, 9, 23].

В научных работах отмечено, что если в окклюзированных сосудах кровотока не восстанавливается полностью, а развитие коллатеральной сосудистой сети бывает недостаточным для обеспечения адекватного кровотока, то в пораженной зоне образуются ишемические зоны, окруженные аневризматически измененными капиллярами. И как следствие, такие ишемические зоны способствуют развитию неоваскуляризации [24].

Современные аспекты обследования пациентов с тромбозом вен сетчатки

В последних научных публикациях большое внимание отводится своевременному и оптимальному обследованию пациентов с тромбозом вен сетчатки. В первую очередь обращается внимание на анамнестические данные, наличие сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, цереброваскулярной патологии, заболеваний крови и др. [7, 9, 23]. По мнению авторов, важно выяснить, принимает ли пациент какие-либо медикаменты в течение длительного времени.

При офтальмологическом обследовании важную диагностическую значимость имеет визометрия. В работах отмечено, что при поражении носовых ветвей центральной вены сетчатки, тромбозе ветвей второго и третьего порядка зрительные функции не страдают или снижаются незначительно. Для неишемического типа окклюзии ЦВС и ее ветвей характерна острота

зрения выше 0,1, напротив, для ишемического типа она обычно ниже 0,1 [4].

Авторы отмечают, что в первые часы тромбоза вен сетчатки тонометрические исследования констатируют снижение внутриглазного давления, и связывают этот факт с нарушением кровообращения в артериальном русле [8].

Для практикующих врачей большим подспорьем в плане постановки диагноза является офтальмоскопическая картина глазного дна, которая зависит от давности перенесенного тромбоза, степени выраженности и от типа тромбоза [8]. При претромбозе ЦВС, как правило, диск зрительного нерва имеет четкие границы, на ДЗН и по ходу сосудистых аркад располагаются единичные геморрагии. В макулярной области чаще наблюдается незначительный отек сетчатки. Неишемический тип тромбоза ЦВС характеризуется тем, что контуры ДЗН ступенчаты, вены расширены, извиты, неравномерного калибра. Отмечается большое количество мелких геморрагий, небольшие очаги плазморрагий. По ходу сосудистых аркад и в макулярной области чаще бывает умеренный отек сетчатки. Напротив, для ишемического типа тромбоза ЦВС диск зрительного нерва обычно имеет темно-красную окраску, контуры его значительно ступенчаты. Геморрагии имеют характерный вид «язычков» пламени, множество мелких и крупных кровоизлияний по всей поверхности сетчатки [4, 9]. Авторами отмечено, что офтальмоскопическая картина глазного дна различна при тромбозе височных ветвей ЦВС и определяется локализацией поражения сосуда [11].

Основными современными дополнительными методами обследования пациентов с поражением сосудистого русла сетчатки являются флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГД) и оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки.

С помощью ФАГД определяют в первую очередь локализацию, давность, степень тромбоза (полная или частичная), состояние венозной стенки, патологические изменения артериального русла, состояние капиллярной перфузии, наличие или отсутствие анастомозов, наличие неоваскуляризации, вовлеченность макулы, состояние ДЗН, кровообращение в сосудах хориоридеи [11].

С помощью ОКТ, которую приравнивают по своей информативности к гистологическим исследованиям [4, 25], определяют наличие макулярного отека, его вид, количественные и качественные характеристики макулярной зоны, связь задней гиаловидной мембраны стекловид-

ного тела с внутренней пограничной мембраной сетчатки, а также отслеживают динамику патологического процесса.

Для получения объективных критериев оценки функционального состояния органа зрения и динамики патологического процесса при тромбозе вен сетчатки чаще всего применяют электроретинографические исследования. По данным литературы, при тромбозе вен сетчатки амплитуда а-волны может не меняться, а амплитуда b-волны уменьшается. Авторами отмечено, что снижение амплитуды b-волны отражает выраженность ишемических процессов в сетчатке и является неблагоприятным прогностическим критерием относительно сохранения зрительных функций и развития неоваскуляризации сетчатки [26, 27].

Для оценки функционального состояния пигментного эпителия сетчатки при тромбозе вен сетчатки особенно информативным считают метод электроокулографии (ЭОГ) [4], который может регистрировать косвенные признаки ишемии сетчатки при сосудистой патологии [11]. Хотя ряд авторов отмечают, что ЭОГ может быть в пределах нормы у пациентов с тромбозом ветвей ЦВС [27].

В последние годы особое внимание при сосудистой патологии органа зрения обращено на исследование орбитального кровотока с использованием ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). В работе О. В. Чудиновой и соавт. (2004) [28] при окклюзии ЦВС были обнаружены существенные нарушения артериального кровотока в виде снижения систолической скорости кровотока и отсутствия диастолического компонента кровотока.

Т. Н. Киселева и соавт. (2004) [29] показали, что выполнение УЗДГ сосудов орбиты и сонных артерий позволяет определить выраженные изменения кровотока в сосудах глазничного бассейна и внутренней сонной артерии при остром и хроническом течении заболевания. Т. Н. Киселева и соавт. (2006) [23] считают, что ультразвуковое исследование глаза с использованием режима ЦДК также является важным диагностическим и прогностическим критерием определения ишемического типа тромбоза ЦВС. Авторами было выявлено выраженное снижение систолического компонента кровотока в ЦАС и ЦВС, а также значительное увеличение индекса резистентности в ГА по отношению к этим показателям на здоровом глазу.

Ю. А. Белый и соавт. (2011) [21] считают, что ультразвуковые критерии состояния гемодинамики глаза при полном тромбозе ЦВС могут

служить основой для определения типа течения заболевания при невозможности установить его по данным ФАГД, а также для выбора оптимальной тактики лечения.

Известно, что ишемические поражения органа зрения часто сопровождают стенотические и окклюзирующие поражения артерий каротидного и вертебробазилярного бассейнов [30]. По данным литературы, в 10–16% случаев ишемия оболочек глаза возникает на фоне патологической извитости позвоночных артерий в сочетании с сосудистой патологией головного мозга [31].

Интересен тот факт, что при обследовании пациентов с поражениями брахиоцефальных артерий отмечается снижение показателей скорости кровотока в сосудах глазного яблока, а именно повышение индекса резистентности в ЦАС и задних цилиарных артериях, исчезновение диастолической составляющей кровотока в одноименных сосудах [30]. По мнению ряда авторов, с помощью ЦДК возможно качественно проанализировать ретробульбарный кровоток у пациентов со стенозами и окклюзиями сонных артерий, ишемическими поражениями органа зрения, а также использовать метод для диагностики и оценки эффективности консервативного и хирургического лечения [32].

При сосудистой патологии органа зрения многие авторы подчеркивают важность применения транскраниальной доплерографии (ТКДГ) для количественной оценки интракраниальной гемодинамики [33]. По данным И. А. Кацнельсона и соавт. (1990), диагностическая информативность доплерографии при небольших стенозах составляет 45%, а при окклюзиях — 87%. Совпадение результатов исследований, полученных с помощью ультразвуковых методов, составляет 90–95%, что подтверждает высокую диагностическую информативность УЗДГ в оценке состояния глазничного анастомоза и сосудов виллизиева круга [8]. Применение ТКДГ является перспективным методом оценки мозгового кровообращения у больных с сочетанным поражением сосудов органа зрения и цереброваскулярной патологией.

Вопросы медицинской реабилитации больных с тромбозами вен сетчатки

В современном лечении тромбоза вен сетчатки существует несколько направлений.

В традиционном плане лечение тромбоза вен сетчатки в течение первой недели проводится лекарственными препаратами фибринолитической направленности [4, 7, 18, 22]. В последнее время препараты из группы непрямых актива-

торов плазминогена (стрептодеказа, целиаза) меньше используются в лечении тромбоза вен сетчатки [4].

J. N. Weiss и L. A. Вупое (2001) [34] предложили после катетеризации вены сетчатки непосредственное введение тканевого активатора плазминогена, полученного рекомбинантным путем (рТАП). Все действия направлены на получение необходимой концентрации препарата для успешного разрешения патологического состояния.

Также при тромбозе вен сетчатки используют препараты с антиагрегантными характеристиками [4, 9]. Ацетилсалициловая кислота считается антиагрегантом первого поколения, она блокирует синтез ТхА₂ (индуктора агрегации тромбоцитов). Клопидогрель (плавикс) и тиклопидин (тиклид) — антиагреганты второго поколения, которые блокируют АДФ-рецепторы тромбоцитов. Абсиксимаб — антиагрегант третьего поколения, который ингибирует IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов [4, 9].

T. Yamamoto и соавт. (2011) предложили сочетанное введение триамцинолона ацетонида (ТА) и активатора тканевого плазминогена (АТП). Проведенный авторами анализ клинических результатов показал, что после выполнения комбинированной интравитреальной инъекции ТА и АТП острота зрения повысилась на три строчки примерно у 50% пациентов, а толщина сетчатки уменьшилась почти в четыре раза без возникновения побочных эффектов [35].

Э. В. Бойко и соавт. (2003) предложил при лечении тромбоза вен сетчатки применять рекомбинантную проурокиназу (гемаза) путем введения препарата в субтенозовое пространство в сочетании с задней трепанацией склеры. Такая манипуляция, по мнению авторов, создает наибольшую концентрацию препарата внутри глаза, снижает риск осложнений, связанных с интраокулярными инъекциями лекарственных веществ [36].

Д. В. Петрачков и соавт. (2008) предложил эпиретинальное введение гемазы при тромбозе ЦВС и ее ветвей, что позволяет, по мнению автора, доставить необходимое количество препарата непосредственно к месту сосудистой катастрофы и добиться скорейшего разрешения заболевания [37].

Одним из классических методов лечения тромбоза вен сетчатки считается лазеркоагуляция тканей глазного дна (ЛТГД). Предложены различные виды лазерного вмешательства: по типу «решетки», по типу панретинальной ЛТГД.

В основном это лечение ишемического типа тромбоза ЦВС и ее ветвей, а также профилактика развития процессов неоваскуляризации сетчатки и ДЗН [4, 22].

А. Г. Шуко и соавт. (2011) при тромбозе ЦВС и ее ветвей применили транспупиллярную термотерапию ДЗН. Данный метод лечения позволяет, по мнению авторов, улучшить микроциркуляцию в области ДЗН и добиться стойкого улучшения зрительных функций [38].

С 2008 года в России для лечения посттромботического макулярного отека применяется интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза (ранибизумаба) [4].

В последние годы при посттромботическом макулярном отеке с лечебной целью используют интравитреальное введение имплантата с дексаметазоном 0,7 мг («Озурдекс»). Отмечена эффективность препарата при посттромботической ретинопатии, когда наблюдается хроническое воспаление, характеризующееся лейкостазом, повышенная экспрессия молекул адгезии и продукция цитокинов, увеличивающая проницаемость капилляров сетчатки [10, 40].

Осложнения тромбоза вен сетчатки

Основным осложнением после перенесенного тромбоза вен сетчатки является неоваскуляризация сетчатки и ДЗН [10].

Т. Н. Williamson (1996) отметил, что каждый пятый случай всех тромбозов ЦВС к 3–7 месяцу приводит к появлению новообразованных сосудов в радужной оболочке. Неоваскулярная глаукома наблюдается у 8% пациентов с окклюзией ЦВС [39].

Другими не менее грозными осложнениями тромбоза вен сетчатки бывают: гемофтальмы, витреоретинальные тракции, эпиретинальный фиброз, кистозная дегенерация макулярной области и макулярные разрывы [10, 11].

Заключение

Тромбоз вен сетчатки — заболевание с многообразием клинических форм, типов течения, осложнений, а также чаще с неблагоприятным прогнозом в плане сохранения зрительных функций. Четко прослеживается связь сосудистой патологии глаза с соматическими заболеваниями и цереброваскулярной патологией, что обуславливает трудность в определении тактических шагов диагностики и лечения. Анализ научных источников показал, что необходимо дальнейшее углубленное изучение патогенетических аспектов ишемии сетчатки и разработка эффективных схем лечебно-реабилитационных мероприятий, включая персонализированный подход к назначению лекарственных препаратов для интравитреального применения.

Список литературы

- David R., Zangwill L., Badarna M., Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica*. 1988; 197(2): 69–74. DOI: 10.1159/000309923
- Rogers S.L., McIntosh R.L., Lim L. et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010; 117(6): 1094–1101. DOI: 10.1016/j.optha.2010.01.058
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the beaver dam eye study. *Tr. Am. Ophth. Soc.* 2000; 98: 133–143. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00903-5
- Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. *Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение)*. СПб.: Изд-во «Н-Л»; 2010: 112.
- Cugati S., Wang J.J., Knudtson M.D. et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*. 2006; 114(3): 520–524. DOI: 10.1016/j.optha.2006.06.061
- Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am. J. Ophthalmol.* 1994; 117(4): 429–441. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)70001-7
- Астахов Ю.С., Петрищев Н.Н., Тульцева С.Н. и др. *Тромбоз вен сетчатки: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей*. СПб.: СПбГМУ; 2005: 60.
- Кацнельсон Л.А., Форфонова Т.И., Бунин А.Я. *Сосудистые заболевания глаза*. М.: Медицина; 1990: 272.
- Танковский В.Э. *Тромбоз вен сетчатки*. М.: Медицина; 2000: 263.
- Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Роль воспаления в патогенезе посттромботического макулярного отека. Современные направления медикаментозного лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2012; 5(4): 35–44.
- Тульцева С.Н., Куликов В.С., Ширяев И.В., Яровой Д.А. Окклюзия ветви центральной вены сетчатки. Патогенез, прогнозы зрительных функций, современные способы лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2009; 2(2): 30–40.

12. Christoffersen N.L., Larsen M. Pathophysiology and hemodynamic of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999; 106(11): 2054–2062. DOI: 10.1016/s0161-6420(99)90483-9
13. Zhao J., Sastry S.M., Sperduto R.D. et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1993; 100(3): 423–428. DOI: 10.1016/s0161-6420(93)31633-7
14. Cahill M.T., Kaiser P.K., Sears J.E. et al. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87: 1329–1332. DOI: 10.1136/bjo.87.11.1329
15. Frangieh G.T., Green W.R., Barraquer-Somers E., Finkelstein D. Histopathologic study of branch retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.* 1982; 100(7): 1132–1140. DOI: 10.1001/archophth.1982.01030040110020
16. Bandello F., Tavola A., Pierro L. et al. Axial length and refraction in retinal vein occlusions. *Ophthalmologica*. 1998; 212(2): 133–135. DOI: 10.1159/000027292
17. Lavin M.J., Dhillon B.J. Cyclic variation in onset of central retinal vein occlusion. *British. J. Ophthalmol.* 1987; 71: 18–20. DOI: 10.1136/bjo.71.1.18
18. Hayreh S.S. Retinal vein occlusion. *Indian J. Ophthalmol.* 1994; 42(3): 109–132.
19. Noma H., Funatsu H., Yamasaki M. et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140(2): 256–261. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.03.003
20. Noma H., Minamoto A., Funatsu H. et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006; 244(3): 309–315. DOI: 10.1007/s00417-004-1087-4
21. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Терещенко В.В., Башук В.В. Ультразвуковые критерии течения тромбоза центральной вены сетчатки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 1(124): 48–51.
22. Каменских Т.Г., Нугаева Н.Р., Сумарокова Е.С., Гилева Е.В. Результаты комплексной терапии тромбоза ветвей центральной вены сетчатки, осложненного кистозным макулярным отеком. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6(2): 20–23.
23. Киселева Т.Н., Кошечкина О.П., Будзинская М.В., Щеголева И.В., Кравчук Е.А. Значение цветового доплеровского картирования в диагностике окклюзионных поражений вен сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2006; 122(5): 4–7.
24. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С. Патология сетчатой оболочки глаза. *Российский медицинский журнал*. 1999; 3: 45–48.
25. Шурыгина И.П., Кабардина Е.В., Шуликова М.К., Борзилова Ю.А. Сравнительная оценка снижения зрительных функций и изменений морфометрических параметров макулярной области у пациентов с посттромботическим макулярным отеком. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 6(148): 100–103.
26. Шамшинова А.М., Зольникова И.В. Молекулярно-генетические основы патогенеза наследственных дистрофий сетчатки. *Медицинская генетика*. 2004; 3(4): 150–165.
27. Шамшинова А.М. Современная электроретинография. *Вестник офтальмологии*. 2006; 122(1): 47–51.
28. Чудинова О.В., Хокканен В.М. Ультразвуковая доплерография в офтальмологии. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2004; 5(4): 145–147.
29. Киселева Т.Н., Сашнина А.В., Гавриленко А.В., Куклин А.В. Возможности ультразвука в диагностике глазного ишемического синдрома. *Успехи современного естествознания*. 2004; 12: 48–49. URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=13780> (дата обращения: 31.12.2018).
30. Сашнина А.В. Современные методы диагностики ишемических поражений органа зрения при патологии брахиоцефальных артерий. *Вестник офтальмологии*. 2004; 120(4): 38–46.
31. Шурыгина И.П., Кабардина Е.В., Шуликова М.К., Щетинина О.П. Дифференцированный подход в лечении посттромботической ретинопатии с макулярным отеком. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 5(154): 123–126.
32. Шурыгина И.П., Кабардина Е.В., Шлык И.В., Шуликова М.К. Прогнозирование эффективности физиотерапевтического лечения глазной патологии по данным триплексного сканирования сосудов глаза и орбиты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 2(144): 130–132.
33. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. *Диагностика нарушений мозгового кровообращения (транскраниальная доплерография)*. М.: Медицина; 1996: 365.
34. Weiss J., Bynoe L. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2001; 108(12): 2249–2257. DOI: 10.1016/s0161-6420(01)00875-2
35. Ямамото Т., Камеи М., Саянаги К. и др. Одномоментная интравитреальная инъекция триамцинолона ацетонида и активатора тканевого плазминогена для лечения окклюзии центральной вены сетчатки: пилотное исследование. *Новое в офтальмологии*. 2011; 4: 16–17.
36. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г., Мартюшин С.В. Экспериментальное исследование фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы («Гемазы») радионуклидным методом. *Офтальмологический журнал*. 2003; 5: 66–70.
37. Петрачков Д.В., Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Наш опыт лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей с помощью

эпиретинального введения гемазы. *Офтальмохирургия*. 2008; 4: 32–34.

38. Щуко А.Г., Акуленко М.В., Пашковский А.А., Букина В.В. Применение транспиллярной термотерапии при острых сосудистых нарушениях сетчатки. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011; 6(82): 121–124.

References

- David. R., Zangwill L., Badarna M., Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica*. 1988; 197(2): 69–74. DOI: 10.1159/000309923
- Rogers S.L., McIntosh R.L., Lim L. et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010; 117(6): 1094–1101. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.058
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the beaver dam eye study. *Tr. Am. Ophth. Soc.* 2000; 98: 133–143. DOI: 10.1016/S0002-9394(01)00903-5
- Tul'tseva S.N., Astakhov Yu.S. *Okklyuzii ven setchatki (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie)*. Saint Petersburg: «N-L»; 2010: 112 (in Russ.).
- Cugati S., Wang J.J., Knudtson M. D. et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*. 2006; 114(3): 520–524. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.06.061
- Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am. J. Ophthalmol.* 1994; 117(4): 429–441. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)70001-7
- Astakhov Yu.S., Petrishchev N.N., Tul'tseva S.N. et al. *Tromboz ven setchatki: etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie: posobie dlya vrachei*. Saint Petersburg: SPbGMU; 2005: 60 (in Russ.).
- Katsnel'son L.A., Forofonova T.I., Bunin A.Ya. *Sosudistyie zabolevaniya glaza*. Moscow: Meditsina; 1990: 272 (in Russ.).
- Tankovskii V.E. *Tromboz ven setchatki*. Moscow: Meditsina; 2000: 263 (in Russ.).
- Tul'tseva S.N., Astakhov Yu.S. Rol' vospaleniya v patogeneze posttromboticheskogo makulyarnogo oteka. *Sovremennye napravleniya medikamentoznogo lecheniya. Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2012; 5(4): 35–44 (in Russ.).
- Tul'tseva S.N., Kulikov V.S., Shiryaev I.V., Yarovoi D.A. Okklyuziya vetvi tsentral'noi veny setchatki. Patogeneze, prognozy zritel'nykh funktsii, sovremennye sposoby lecheniya. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2009; 2(2): 30–40 (in Russ.).
- Christoffersen N.L., Larsen M. Pathophysiology and hemodynamic of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999; 106(11): 2054–2062. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90483-9
- Zhao J., Sastry S.M., Sperduto R.D. et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1993; 100(3): 423–428. DOI: 10.1016/S0161-6420(93)31633-7
- Cahill M.T., Kaiser P.K., Sears J.E. et al. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87: 1329–1332. DOI: 10.1136/bjo.87.11.1329
- Frangieh G.T., Green W.R., Barraquer-Somers E., Finkelstein D. Histopathologic study of branch retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.* 1982; 100(7): 1132–1140. DOI: 10.1001/archophth.1982.01030040110020
- Bandello F., Tavola A., Pierro L. et al. Axial length and refraction in retinal vein occlusions. *Ophthalmologica*. 1998; 212(2): 133–135. DOI: 10.1159/000027292
- Lavin M.J., Dhillon B.J. Cyclic variation in onset of central retinal vein occlusion. *British. J. Ophthalmol.* 1987; 71: 18–20. DOI: 10.1136/bjo.71.1.18
- Hayreh S.S. Retinal vein occlusion. *Indian J. Ophthalmol.* 1994; 42(3): 109–132.
- Noma H., Funatsu H., Yamasaki M. et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140(2): 256–261. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.03.003
- Noma H., Minamoto A., Funatsu H. et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006; 244(3): 309–315. DOI: 10.1007/s00417-004-1087-4
- Belyy Yu.A., Tereshchenko A.V., Teshchin V.V., Bashuk V.V. Ultrasound criteria of central retinal vein occlusion course. *Kubanskii Nauchnyy Medicinskii Vestnik*. 2011; 1(124): 48–51 (In Russ., English abstract).
- Kamenskikh T.G., Nugaeva N.R., Sumarokova E.S., Gileva E.V. The Results of Combination Therapy of Central Retinal Vein Branch Thrombosis complicated by Cystoid Macular Edema. *Rossiiskii Oftal'mologicheskii Zhurnal*. 2013; 6(2): 20–23 (In Russ., English abstract).
- Kiseleva T.N., Koshevaia O.P., Budzinskaia M.V., Shchegoleva I.V., Kravchuk E.A. Value of color doppler imaging in the diagnosis of occlusive retinal ve-

- nous lesions. *Vestnik Oftal'mologii*. 2006; 122(5): 4–7 (In Russ., English abstract).
24. Katsnel'son L.A., Lysenko V.S. Patologiya setchatki obolochki glaza. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal*. 1999; 3: 45–48 (In Russ.).
25. Shurygina I.P., Kabardina E.V., Shulikova M.K., Borzilova Y.A. Comparative evaluation of the decrease of visual functions and changes of morphometric parameters of macular area with the patients with post-thrombotic macular edema. *Kubanskii Nauchnyi Medicinskii Vestnik*. 2014; 6(148): 100–103 (In Russ., English abstract).
26. Shamshinova A.M., Zol'nikova I.V. Molekulyarno-geneticheskie osnovy patogeneza nasledstvennykh distrofiei setchatki. *Meditsinskaya Genetika*. 2004; 3(4): 150–165 (In Russ.).
27. Shamshinova A.M. Modern electroretinography. *Vestnik Oftal'mologii*. 2006; 122(1): 47–51 (In Russ., English abstract).
28. Chudinova O.V., Khokkanen V.M. Ul'trazvukovaya dopplerografiya v oftal'mologii. *RMZh. Klinicheskaya Oftal'mologiya*. 2004; 5(4): 145–147 (In Russ.).
29. Kiseleva T.N., Sashnina A.V., Gavrilenko A.V., Kuklin A.V. Vozmozhnosti ul'trazvuka v diagnostike glaznogo ishemicheskogo sindroma. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya*. 2004; 12: 48–49 (In Russ.). URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=13780> (accessed 31.12.2018).
30. Sashnina A.V. Sovremennye metody diagnostiki ishemicheskikh porazhenii organa zreniya pri patologii brakhiocefal'nykh arterii. *Vestnik Oftal'mologii*. 2004; 120(4): 38–46 (In Russ.).
31. Shurygina I.P., Kabardina E.V., Shulikova M.K., Shetina O.P. A differentiated approach in the treatment of post-thrombotic retinopathy with macular edema. *Kubanskii Nauchnyi Medicinskii Vestnik*. 2015; 5(154): 123–126 (In Russ., English abstract).
32. Shurygina I.P., Kabardina E.V., Shlyk I.V., Shulikova M.K. Prediction of the efficiency of physiotherapy treatment of eye pathology according to the data of triplex scanning of eye and orbit vessels. *Kubanskii Nauchnyi Medicinskii Vestnik*. 2014; 2(144): 130–132 (In Russ., English abstract).
33. Shakhnovich A.R., Shakhnovich V.A. *Diagnostika narushenii mozgovogo krovoobrashcheniya (transkraniyal'naya dopplerografiya)*. Moscow: Meditsina; 1996: 365 (in Russ.).
34. Weiss J., Bynoe L. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2001; 108(12): 2249–2257. DOI: 10.1016/s0161-6420(01)00875-2
35. Yamamoto T., Kamei M., Sayanagi K. et al. Odnomentnaya intravitreal'naya in'ektsiya triamtsinolona atsetonida i aktivatora tkanevogo plazminogena dlya lecheniya okklyuzii tsentral'noi veny setchatki: pilotnoe issledovanie. *Novoe v Oftal'mologii*. 2011; 4: 16–17 (In Russ.).
36. Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G., Martyushin S.V. Eksperimental'noe issledovanie farmakokinetiki rekombinantnoi prourokinazy ("Gemazy") radionuklidnym metodom. *Oftal'mologicheskii Zhurnal*. 2003; 5: 66–70 (In Russ.).
37. Petrachkov D.V., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. Nash opyt lecheniya tromboza tsentral'noi veny setchatki i ee vetvei s pomoshch'yu epiretinal'nogo vvedeniya gemazy. *Oftal'mokhirurgiya*. 2008; 4: 32–34 (In Russ.).
38. Shchuko A.G., Akulenko M.V., Pashkovsky A.A., Bukina V.V. Ranspupillar thermotherapy in treatment of acute vascular retinal disturbance. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011; 6(82): 121–124 (In Russ., English abstract).
39. Williamson T.H., Rumley A., Lowe G.D. Blood viscosity, coagulation and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.* 1996; 80: 203–208. DOI: 10.1136/bjo.80.3.203

Контактная информация / Corresponding author

Шурыгина Ирина Петровна; тел.: +7 (905) 429-77-58; пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия.

e-mail: ir.shur@yandex.ru

Irina P. Shurygina; tel.: +7 (905) 429-77-58; Nakhichevanskii lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

e-mail: ir.shur@yandex.ru

ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ИМЕЕТ ЛИ КОРОНАРНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ ПРЕВОСХОДСТВО НАД МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИЕЙ?

С. Г. Канорский*, Н. В. Смоленская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

В статье проанализированы результаты наиболее обсуждаемых рандомизированных исследований чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в сравнении с медикаментозной терапией (COURAGE и FAME 2) и имитацией ЧКВ (ORBITA) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Представлена информация о продолжающемся исследовании ISCHEMIA. Сопоставляются различные точки зрения на итоги важнейших исследовательских проектов ЧКВ, обсуждаются факторы, способные исказить результаты, и возможности устранения их влияния. Освещены основные положения американских (2017 года) и европейских (2018 года) Рекомендаций по реваскуляризации миокарда с фокусом на ЧКВ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, оптимальная медикаментозная терапия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Канорский С.Г., Смоленская Н.В. Лечение стабильной ишемической болезни сердца: имеет ли коронарное стентирование превосходство над медикаментозной терапией? *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 196–208. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-196-208>

Поступила 26.11.2018

Принята после доработки 28.01.2019

Опубликована 25.02.2019

TREATMENT OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE: IS CORONARY STENTING SUPERIOR OVER DRUG THERAPY?

Sergei G. Kanorskii*, Natal'ya V. Smolenskaya

Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

The results of the most discussed randomized trials of percutaneous coronary intervention (PCI) in comparison with drug therapy (COURAGE and FAME 2) and PCI imitation (ORBITA) in patients with stable coronary heart disease are analyzed. Information on the ongoing ISCHEMIA trial is presented. Different points of view are compared concerning the results of the most

important PCI research projects. Factors that can distort the results and the possibilities of their elimination are discussed. The main provisions of the American (2017) and European (2018) Guidelines on myocardial revascularization with a focus on PCI in patients with stable coronary heart disease are described.

Keywords: stable ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, optimal drug therapy

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

For citation: Kanorskii S.G., Smolenskaya N.V. Treatment of Stable Ischemic Heart Disease: Is Coronary Stenting Superior over Drug Therapy? *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 196–208. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-196-208>

Submitted 26.11.2018

Revised 28.01.2019

Published 25.02.2019

Andreas Roland Gruntzig разработал и впервые применил в 1977 году коронарную ангиопластику при стабильной ишемической болезни сердца (СИБС) в качестве менее травматичной альтернативы коронарному шунтированию (КШ). Коронарная ангиопластика со стентированием (чрескожное коронарное вмешательство — ЧКВ) в настоящее время признается преобладающим способом лечения при острых коронарных синдромах [1, 2]. Между тем реваскуляризация коронарных артерий при СИБС должна выполняться избирательно с учетом ряда особенностей конкретных пациентов, а не просто исходя из диагноза. Подчеркивая это различие, американские эксперты в 2017 году впервые подготовили отдельные тексты Рекомендаций по реваскуляризации миокарда у пациентов с острыми коронарными синдромами [3] и с СИБС [4]. В 2018 году появилась новая информация в отношении ЧКВ при СИБС, которая способна внести изменения в сложившиеся в рутинной практике стереотипы коронарной реваскуляризации.

В статье обсуждаются современные оценки возможностей влияния ЧКВ и медикаментозной терапии на клиническую симптоматику и прогноз у больных с СИБС.

В первые годы применения ЧКВ было широко распространено мнение о том, что открытие стенозированной артерии обеспечит отдаленное прогностическое преимущество даже при СИБС. То есть у страдающих стенокардией пациентов, имеющих более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти, после ЧКВ или КШ этот риск должен снижаться за счет восстановления кровотока через заблокированную артерию и предотвращения развития инфаркта миокарда (ИМ) в будущем. В последующем возникло сомнение в отношении такой

простой взаимосвязи, поскольку становилось все более очевидно, что ИМ чаще возникает в зоне кровоснабжения других, менее стенозированных артерий. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) стала рассматриваться скорее как системное заболевание и менее как проблема локального коронарного стеноза. Поэтому возросло понимание значимости положительных эффектов медикаментозной терапии, особенно статинов и аспирина.

Результаты наиболее обсуждаемых рандомизированных исследований чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Исследование COURAGE

Важной вехой в развитии представлений о соотношении прогностической роли ЧКВ и медикаментозного лечения СИБС является исследование COURAGE [5]. В проекте участвовали пациенты с СИБС, у которых достигалась стабилизация течения стенокардии на фоне назначенной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ). В исследование включали больных со стенозом по меньшей мере одной проксимальной эпикардальной коронарной артерии на $\geq 70\%$ и объективными признаками ишемии миокарда (существенная депрессия сегмента ST или инверсия зубца T на электрокардиограмме в покое или ишемия, индуцируемая физической нагрузкой или введением вазодилататора) либо с по меньшей мере одним коронарным стенозом на $\geq 80\%$ и классической стенокардией без провоцирующих ишемию тестов. Критерии исключения включали стабильную стенокардию IV функционального класса по классификации Канадского кардиологического общества, рефрактерную сердечную недостаточность, фракцию выброса левого желудочка менее 30%,

стеноз ствола левой коронарной артерии, реваскуляризацию в предшествующие 6 месяцев, не подходящую для ЧКВ коронарную анатомию.

Пациенты были рандомизированы для ЧКВ и ОМТ (группа ЧКВ, $n=1149$) или только ОМТ (группа ОМТ, $n=1138$). ОМТ включала антиромбоцитарную терапию: аспирин (от 81 до 325 мг в сутки) или клопидогрел 75 мг/сутки при непереносимости аспирина, комбинацию аспирина и клопидогрела после ЧКВ. Антиишемическая терапия в обеих группах включала метопролол длительного действия, амлодипин и изосорбида мононитрат в монотерапии или в комбинации. В качестве одного из средств вторичной профилактики применялись блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (лизиноприл или лозартан). Всем пациентам назначали интенсивную липидснижающую терапию симвастатином (в части случаев в комбинации с эзетимибом для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности). Для повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности предусматривались использование физических тренировок, ниацина замедленного высвобождения или фибратов. Очевидно, что современная вторичная профилактика у больных СИБС может проводиться с помощью более мощных препаратов, которые были недоступны при разработке дизайна COURAGE. Также при ЧКВ применялись непокрытые металлические стенты, тогда как в настоящее время широко применяются стенты с лекарственным покрытием.

Первичной конечной точкой являлась сумма исходов — смерть от любой причины или нефатальный ИМ. Вторичные конечные точки включали смерть, ИМ, инсульт и госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии без повышения биомаркеров некроза миокарда. Согласно гипотезе исследования, в течение 3 лет в группе ЧКВ следовало ожидать статистически значимого снижения частоты регистрации событий, включенных в первичную конечную точку, на 22%. Однако даже при медиане периода наблюдения 4,6 года суммарная частота смертельного исхода от любой причины и нефатального ИМ достоверно не различалась — 211 случаев в группе ЧКВ (19,0% больных) против 202 в группе ОМТ (18,5%) (относительный риск — ОР 1,05 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,87 до 1,27; $p=0,62$). Частота ИМ в период наблюдения составляла 13,2% против 12,3% (ОР 1,13 при 95% ДИ от 0,89 до 1,43; $p=0,33$), инсульта — 2,1% против 1,8% (ОР 1,56 при 95% ДИ от 0,80 до 3,04; $p=0,19$) в группах ЧКВ и ОМТ соответственно.

Лишь один исход, дополнительная реваскуляризация миокарда, встречался существенно реже в группе ЧКВ — 21,1% против 32,6% в группе ОМТ (ОР 0,60 при 95% ДИ от 0,51 до 0,71; $p<0,001$). В группе ЧКВ 77 пациентов по сравнению с 81 больным в группе ОМТ впоследствии подвергались КШ. Реваскуляризация проводилась в случаях, когда стенокардия не поддавалась максимальной медикаментозной терапии или при наблюдении объективных признаков прогрессирования ишемии во время нагрузочного тестирования по усмотрению врача. Среднее время до последующей реваскуляризации составляло 10,0 месяцев в группе ЧКВ и 10,8 — ОМТ. Статистически значимое превосходство ЧКВ по показателю свободы от стенокардии отмечалось в течение первых трех лет, но через 5 лет он составлял 74% в группе ЧКВ и 72% — ОМТ ($p=0,35$).

Уязвимые бляшки, дестабилизация которых приводит к возникновению острых коронарных синдромов, отличаются меньшим стенозированием просвета коронарных артерий, тонкой покрышкой, крупным липидным ядром, меньшим количеством гладкомышечных клеток и коллагена, но большим количеством макрофагов по сравнению со стабильными бляшками. Последние, напротив, отличаются толстой фиброзной покрышкой, небольшим липидным ядром, большим количеством гладкомышечных клеток и коллагена, меньшим количеством макрофагов, в большей степени суживают просвет коронарных артерий [6, 7]. Стабильные бляшки вызывают ишемию и симптомы стенокардии, легко обнаруживаются при коронарной ангиографии, но с меньшей вероятностью могут привести к острому коронарному синдрому. Следовательно, нестабильные коронарные поражения, которые приводят к ИМ, не обязательно сильно стенозируют артерии, а тяжелые стенозы не обязательно нестабильны. Фокусное вмешательство во время ЧКВ, даже в зоне выраженного стеноза коронарной артерии, в исследовании COURAGE не уменьшало риск смертельного исхода и ИМ, по-видимому, из-за того, что устраненные стенозы не могли вызвать острое коронарное событие. Кроме того, ОМТ оказывала системное корректирующее действие на факторы риска ишемических событий, снижала уязвимость бляшек.

Следует отметить, что у участников проекта COURAGE выявлялись выраженные стенозы не только одной (30% случаев), но также двух (39%) и трех (31%) коронарных артерий. Более того, у 31% обследованных в группе ЧКВ и 37% в группе ОМТ имелся стеноз левой передней нисходящей артерии. Интервенционные

кардиологи рассматривают такие поражения в качестве показания к реваскуляризации, что вызвало резкую критику результатов исследования с их стороны.

Сравнительно недорогие непокрытые металлические стенты, доступные при проведении исследования COURAGE, в последние годы вытесняются стентами с лекарственным покрытием, хотя доказательства прогностического преимущества последних противоречивы. В крупнейшем в истории рандомизированном исследовании NORSTENT пациентам с СИБС ($n=2636$) или острыми коронарными синдромами ($n=6377$) при ЧКВ имплантировали современные стенты, покрытые эверолимусом или зотаролимусом ($n=4504$), или непокрытые металлические стенты ($n=4509$). В среднем через 6 лет наблюдения первичная комбинированная конечная точка (смерть от любой причины и нефатальный ИМ) регистрировалась у 16,6% больных со стентами с лекарственным покрытием и у 17,1% — с голометаллическими стентами (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,88 до 1,09; $p=0,66$). При этом в группе стентов с лекарственным покрытием уменьшалась частота повторной реваскуляризации (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,69 до 0,85; $p<0,001$) и определенного тромбоза стента (0,8 и 1,2% соответственно; $p=0,0498$). При использовании опросника Seattle Angina Questionnaire не выявлено различий физического ограничения, частоты стенокардии и качества жизни в сопоставлявшихся группах [8].

Результаты COURAGE показали, что у пациентов с СИБС можно безопасно отложить проведение ЧКВ даже в случаях обширного многососудистого поражения и индуцируемой ишемии миокарда при условии назначения и реализации ОМТ. В качестве первоначальной тактики ОМТ без рутинного ЧКВ применима у большинства пациентов с СИБС. Однако примерно треть из этих больных в будущем потребует проведения реваскуляризации для коррекции симптомов или предупреждения развития острого коронарного синдрома. Позднее метаанализ 12 исследований с участием 7182 пациентов с СИБС также показал, что ЧКВ по сравнению с ОМТ не уменьшало риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и повторной реваскуляризации, хотя обеспечивало большую ремиссию стенокардии [9].

Авторы исследования COURAGE сообщили и о результатах оценки отдаленных исходов у 1211 пациентов с СИБС (53% от первоначальной популяции), медиана продолжительности наблюдения за которыми, позволявшая отсле-

живать выживаемость, составляла 11,9 года. В общей сложности зарегистрировано 284 случая смерти (25%) в группе ЧКВ плюс ОМТ и 277 (24%) в группе только ОМТ (скорректированный ОР 1,03 при 95% ДИ от 0,83 до 1,21; $p=0,76$) [10], что указывало на отсутствие различий выживаемости при двух способах лечения.

Казалось, что в итоге в кардиологическом сообществе должен был сложиться новый консенсус, согласно которому ЧКВ при СИБС не улучшает отдаленные исходы в сравнении с ОМТ, хотя ЧКВ превосходит ОМТ в способности облегчать симптомы. Но позиция многих интервенционных кардиологов заключалась в том, что пациенты с СИБС в конечном итоге нуждаются в ЧКВ, поэтому целесообразно выполнить его заранее.

Исследование FAME 2

Инвазивная коронарная ангиография является основным методом установления наличия ИБС и ее тяжести, но ассоциируется со специфическими нежелательными явлениями (индуцированная контрастом нефропатия, аллергические реакции и другие). Кроме того, верно оценить клиническую роль многих умеренных стенозов на основе визуальной оценки или количественной коронарографии без функциональных данных весьма затруднительно. Прогресс методов диагностики функции коронарного русла привел к разработке способа определения фракционного резерва кровотока (ФРК) — отношения кровотока миокарда в области стеноза к кровотоку на неизменном участке этой артерии. Инвазивное измерение ФРК проводится во время диагностической коронарной ангиографии при невозможности выполнения или не информативности неинвазивных тестов. При величине $\text{ФРК}>0,80$ отказ от необоснованной реваскуляризации миокарда вполне безопасен [11], но при $\text{ФРК}\leq 0,80$ коронарный стеноз признается функционально значимым, а реваскуляризация целесообразной.

Авторы исследования FAME 2 предположили, что у пациентов с СИБС определение ФРК позволит избежать ненужных процедур ЧКВ и значительно улучшит исходы при ее выполнении в дополнение к ОМТ у отобранных больных. Больных с по меньшей мере одним функционально значимым стенозом ($\text{ФРК}\leq 0,80$) после рандомизации подвергали ФРК-ориентированному ЧКВ плюс ОМТ (группа ЧКВ, $n=447$) или только ОМТ (группа ОМТ, $n=441$). Пациенты, у которых все стенозы имели $\text{ФРК}>0,80$, регистрировались и формировали группу наблюдения ($n=332$) на фоне приема ОМТ. В исследова-

ние планировали включить 1632 больных, но их набор был прекращен досрочно после включения 1220 человек (средний период наблюдения составлял 7 месяцев) из-за значительного превосходства в отношении частоты событий, составлявших первичную конечную точку (смерть, ИМ или экстренная реваскуляризация), в группе ЧКВ по сравнению с группой ОМТ — 4,3% против 12,7% (ОР 0,32 при 95% ДИ от 0,19 до 0,53; $p < 0,001$). Данное различие было обусловлено более низкой частотой экстренной реваскуляризации в группе ЧКВ, чем в группе ОМТ, — 1,6% против 11,1% (ОР 0,13 при 95% ДИ от 0,06 до 0,30; $p < 0,001$) при сходной частоте смертельных исходов и ИМ в сравнивавшихся группах. В группе наблюдения частота регистрации событий первичной конечной точки составляла всего 3,0%, подтверждая целесообразность отказа от ЧКВ при ФРК всех коронарных стенозов $> 0,80$ [12]. У пациентов данной группы, не включенных в рандомизированную часть исследования, наблюдалось снижение среднего функционального класса стенокардии на 77% через 30 дней. Данный эффект удивителен, поскольку в этот период антиангинальная терапия не изменялась, ЧКВ не выполнялось — пациенты не получали дополнительно ничего, кроме уверенности в благоприятном результате обследования [13].

Необходимо отметить, что проведение экстренной реваскуляризации у участников FAME 2 было обусловлено только клиническими представлениями о возникновении нестабильной стенокардии, не подкрепленными в каждом случае объективным повышением уровня маркеров некроза миокарда или электрокардиографическими изменениями. Такая экстренная реваскуляризация неизбежно становится «мягкой» конечной точкой, и критики данной работы выразили разочарование в связи с тем, что исследование не позволило уточнить влияние тактики, основанной на ФРК, на риск смерти или ИМ [14]. Защитники исследования, напротив, подчеркивали важность снижения риска нестабильной стенокардии, не уделяя внимания уязвимости этой конечной точки к эффектам плацебо (улучшение течения заболевания, вызванное верой в эффективность лечения) или посебо (ухудшение течения заболевания из-за негативного психологического настроения — действие, противоположное плацебо) и простоте устранения этой проблемы с помощью исследования с использованием имитации процедуры в контрольной группе.

По данным измерения ФРК у всех пациентов с СИБС, рандомизированных в FAME 2, имел-

ся гемодинамически значимый коронарный стеноз, который традиционно лечился бы с помощью ЧКВ. По существу, экспериментальной являлась группа ОМТ. Следовательно, пациенты и их врачи знали, что у половины участников работы остались «нелеченные» стенозы, а такое знание могло серьезно повлиять на их представления, приведя к гипердиагностике нестабильной стенокардии. Клиника стенокардии у пациентов, которые знают, что их коронарную артерию «исправили», значительно отличается от состояния больных, которых должным образом «не лечили». Это различие может приводить во втором случае к большему беспокойству, тревоге, способствующим усилению симптомов и более частой госпитализации в случае возникновения стенокардии. Врач, осматривающий пациента со стенокардией и известным функционально значимым стенозом, несомненно, более склонен диагностировать нестабильную стенокардию и выполнять ЧКВ, чем если известно, что стеноз был устранен [14]. В отсутствие слепого метода исследования есть все основания полагать, что на результаты FAME 2 заметно повлиял эффект посебо, который действовал как у пациентов, так и у врачей, приведя к увеличению частоты экстренной реваскуляризации в группе ОМТ.

В связи с ограниченными данными изучения ФРК при СИБС опубликованный в дальнейшем метаанализ [15] кроме трех проспективных включал четыре ретроспективных исследования ($n=49\,517$), результаты которых не совпадали и отличались высокой гетерогенностью. Однако авторы публикации пришли к заключению, что метаанализ однозначно поддерживает текущие рекомендации проводить ЧКВ при СИБС с учетом данных ФРК, подтверждающих гемодинамическую значимость стеноза.

В любом случае, принятие решения о проведении ЧКВ у больного с СИБС в современных условиях требует учета многих особенностей конкретного пациента. Американские Рекомендации по коронарной реваскуляризации у больных с СИБС [4] предлагают новые соответствующие критерии использования (appropriate use criteria — AUC). В документе представлены клинические сценарии для имитации типов пациентов с СИБС, встречающихся в повседневной практике. Эти сценарии включают информацию о клинических симптомах; уровне риска ИМ и смерти, оцениваемом с помощью неинвазивного тестирования; тяжести коронарного атеросклероза; учета сопутствующей патологии, а также результатов инвазивного определения ФРК и оценки количества баллов

по шкале SYNTAX. Клинические сценарии оцениваются по шкале от 1 до 9. Оценки от 7 до 9 указывают, что реваскуляризация считается подходящей для представленного клинического сценария, от 1 до 3 — реваскуляризация редко подходит для клинического сценария, от 4 до 6 — коронарная реваскуляризация может быть подходящей для клинического сценария. Обычно подходящими для реваскуляризации являются пациенты в клинических сценариях с выраженными симптомами, высоким риском неблагоприятного исхода, большой тяжестью коронарных поражений, получающие антиангинальную терапию. Некоторые требования данных Рекомендаций не выполняются (не могут быть выполнены) в рутинной практике, в частности в отношении проведения оценки ФРК.

Исследование ORBITA

Факт эффективности плацебо при СИБС достаточно хорошо известен. Обычно в качестве наиболее яркого примера приводится исследование проверки эффективности уже забытой операции перевязки внутренних грудных артерий при стенокардии. Авторы вмешательства исходили из представлений о том, что данная процедура приведет к частичному перенаправлению крови в коронарное русло и улучшению течения стенокардии. В середине XX века J. Mitchell и коллеги выполнили перевязку внутренних грудных артерий 50 пациентам, что привело к улучшению их состояния в 68% случаев, в том числе у 36% больных приступы стенокардии прекратились полностью [16]. Однако вскоре L. Cobb и коллеги подвергли этот многообещающий метод лечения проверке в рандомизированном двойном слепом исследовании. Пациентам выполняли надрезы, выделяли сосуды, но перевязывали их только в экспериментальной, но не в контрольной группе и в эти детали был посвящен только оперирующий хирург. Последующее наблюдение не выявило различий в частоте приступов стенокардии и переносимости физической нагрузки у больных сопоставлявшихся групп [17]. Результаты предыдущего исследования, в котором отсутствовала контрольная группа и не применялся слепой метод, оказались не состоятельными.

Хотя новые лекарственные препараты для лечения ИБС регулярно тестируются в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведение интервенционного лечения в большинстве рандомизированных исследований не было заслеплено. Это имеет важные последствия для получения достоверных научных данных и практической работы. Сегодня врачи и пациенты должны принимать решения

на основе неполной информации, больные могут подвергаться рискам, не оправдывающимся клинической выгодой, а широкое использование неэффективных или малоэффективных методов лечения означает, что ресурсы здравоохранения расходуются неэффективно. Значение контролируемых имитацией исследований в решении этих проблем возросло после переоценки предполагавшейся высокой результативности симпатической денервации почек у больных с резистентной артериальной гипертензией в исследовании SYMPPLICITY HTN-3 [18].

Учитывая ежегодное проведение около 500 000 процедур ЧКВ только в США [19], необходимо ответить на вопрос об истинном их влиянии у пациентов с СИБС. ORBITA — первое рандомизированное контролируемое исследование ЧКВ с использованием процедуры имитации в контрольной группе у больных СИБС, призванное предоставить такой ответ.

Уменьшение симптомов является основной целью ЧКВ при стабильной стенокардии и обычно наблюдается клинически. При этом отсутствуют доказательства из заслепленных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, которые подтверждали бы такой эффект. Исследование ORBITA, в котором ЧКВ сравнивалось с процедурой плацебо (имитацией ЧКВ) в отношении устранения стенокардии, проводилось в 5 исследовательских центрах Великобритании. В работу включали больных с тяжелыми ($\geq 70\%$) одностосудистыми коронарными стенозами. После регистрации пациентам оптимизировали медикаментозное лечение в течение 6 недель, в конце которого проводилось первое комплексное обследование (тесты с физической нагрузкой на тредмиле по Duke, анкетирование симптомов с применением опросников Seattle Angina Questionnaire, EQ-5D-5L, Heart QoL и стресс-эхокардиография с добутамином). Затем больных рандомизировали в отношении 1:1 для проведения ЧКВ или ее имитации. Через 6 недель выполнялось повторное комплексное обследование для окончательной оценки результатов лечения. Первичной конечной точкой являлась разница в увеличении времени выполнения физической нагрузки между группами (применялись стандартные критерии ее прекращения — симптомы стенокардии, ишемическая депрессия сегмента ST, чрезмерное повышение артериального давления, развитие аритмий сердца).

В проекте ORBITA зарегистрировано 230 пациентов с ишемическими симптомами. После фазы оптимизации лекарственной терапии с помощью автоматизированной онлайн-системы двойным

слепым способом были рандомизированы 200 больных: 105 для проведения ЧКВ и 95 — ее имитации. Средняя степень коронарного стеноза составляла 84,4%, ФРК — 0,69, моментальный резерв кровотока — 0,76. В результате лечения продолжительность нагрузки увеличивалась на 28,4 с в группе ЧКВ и на 11,8 с в группе имитации ЧКВ. В итоге не получено существенных различий по первичной конечной точке увеличения времени выполнения физической нагрузки между группами (ЧКВ минус плацебо 16,6 с при 95% ДИ от 8,9 до 42,0; $p=0,200$). При нагрузочных тестах не отмечалось и других различий, включая средние показатели времени до депрессии сегмента ST на 1 мм и пикового потребления кислорода; средний функциональный класс стенокардии также оказался сопоставимым [20].

По мнению авторов исследования, у пациентов с тяжелым стенозом одной коронарной артерии, получающих адекватное медикаментозное лечение стенокардии, ЧКВ не увеличивает продолжительность физической нагрузки больше, чем действие плацебо (имитации процедуры). Это произошло несмотря на «легкую задачу» для доказательства эффективности ЧКВ — превзойти плацебо по первичной конечной точке на 30 с, что меньше результативности, наблюдавшейся в исследованиях антиангинальных препаратов. Поэтому эффективность инвазивных процедур следует оценивать в плацебо-контролируемых исследованиях, что уже давно является стандартом для установления результативности фармакотерапии.

На первый взгляд, результаты исследования ORBITA представляются невероятными, так как стентирование коронарной артерии со стенозом в среднем 84% должно приносить немедленную клиническую и физиологическую пользу. Но между группами ЧКВ и ее имитации не наблюдалось существенных различий толерантности к физической нагрузке и клинической симптоматики, хотя индекс сократимости миокарда при стресс-эхокардиографии с добутамином в группе ЧКВ улучшался в значительно большей степени, подтверждая успешность процедуры реваскуляризации. Между тем после завершения проекта FAME 2, остановленного досрочно из-за несомненного превосходства тактики ФРК-ориентированной ЧКВ в сравнении с ОМТ, его критики подчеркнули возможность смещения суммы событий первичной конечной точки за счет субъективно оценивавшегося ее компонента — незапланированной реваскуляризации. Они высказались в пользу необходимости проведения исследования у пациентов с СИБС, исключаящего эффект placebo/nocebo, как это было сде-

лано 60 лет назад в отношении операции перевязки внутренних грудных артерий [21].

Критики исследования ORBITA указывали на необоснованность идеи замены ЧКВ ее имитацией; неудачный выбор первичной конечной точки; небольшое количество рандомизированных больных (всего 200 человек); включение в работу пациентов с низким риском ИМ и смерти, которых «и так обычно не стентировали»; короткую продолжительность наблюдения для оценки потенциальной выгоды ЧКВ (лишь 6 недель), хотя последнее фактически благоприятствовало группе ЧКВ из-за вероятности ухудшения проходимости стента со временем. Главные исследователи ORBITA R. Al-Lamee и D. Francis опубликовали ответы на эти наиболее часто задаваемые вопросы [22, 23]. Авторы сообщили, что дизайн работы с имитацией ЧКВ позволял избежать смещения при выборе способа лечения, а также частого перехода из группы в группу. Они напомнили, что большинство событий в исследовании FAME 2 «произошло вскоре после того, как врач объяснил больному, что выявлен гемодинамически значимый стеноз, который не был стентирован» [24]. Первичная конечная точка (продолжительность физической нагрузки на тредмиле) взята из рекомендаций Food and Drug Administration и European Medicines Agency для оценки антиангинальных препаратов. Размер выборки 200 пациентов был рассчитан для обнаружения увеличения времени выполнения физической нагрузки на 30 с по сравнению с плацебо. «Единственной причиной для проведения более крупного исследования могла быть убежденность в том, что выявление меньшего эффекта, не достигающего 30 с, являлось бы клинически значимым» — указали авторы. Доказательства ишемии не были критерием включения, «поскольку большинство ЧКВ во всем мире проводится на основании симптомов ишемии и ангиографически подтвержденной ИБС, причем приблизительно 90% ЧКВ выполняется без инвазивного измерения ФРК. Тем не менее у 94% пациентов в ORBITA имелись признаки ишемии. Исследование было разработано специально для больных с односторонним коронарным стенозом». Поскольку широко распространено мнение о том, что ЧКВ выгодно, было неэтично оставлять пациентов в неведении относительно их распределения в определенную группу в течение более 6 недель, тем более что у них имелись выраженные коронарные стенозы.

Авторы также поделились информацией о том, что в процессе одобрения исследования ORBITA Национальным комитетом по этике им были заданы три вопроса:

1. Возможно ли, что мы можем имплантировать ненужные стенты?
2. Существует ли риск выполнения процедуры ЧКВ?
3. Существуют ли отдаленные осложнения после ЧКВ?

Когда прозвучал утвердительный ответ инициаторов ORBITA на каждый из этих вопросов, им был задан заключительный четвертый вопрос о том, почему это исследование не было выполнено раньше, на который исследователи не ответили.

ORBITA — всего лишь небольшое, хотя и тщательно организованное исследование, но оно может иметь значительное влияние, поскольку ставит под сомнение одну из твердых позиций современной клинической кардиологии, предполагая, что ЧКВ при СИБС не оказывает существенного дополнительного эффекта в сравнении с имитацией процедуры. Оно способно заставить сообщество кардиологов рассмотреть и обсудить возможность того, что на протяжении своей 40-летней истории ЧКВ многие преимущества этой процедуры у больных с СИБС являлись результатом эффекта плацебо как у пациентов, так и у их кардиологов. Немецкий философ А. Schopenhauer сказал, что процесс принятия «истины» всегда проходит три стадии: сначала над ней смеются, затем ей жестко возражают и только потом истину принимают как очевидную».

Несмотря на ангиографическую тяжесть одностенных поражений коронарных артерий при СИБС, такие пациенты имеют сравнительно низкий риск ИМ и смерти (исключая проксимальный стеноз левой коронарной артерии). Их следует «снимать с операционного стола» и первоначально оценивать возможности ОМТ. Но на практике, когда пациент сообщает о боли в груди и принимается решение оценить коронарную ангиограмму, выявление выраженного стеноза обычно приводит к выполнению ЧКВ. Большинство пациентов также желают, чтобы такое поражение было реваскуляризировано. У подходящих для ЧКВ пациентов процедура оказывает как «истинное» антиангинальное действие, так и эффект плацебо. Врач должен использовать в клинической практике силу веры в выздоровление, но не должен позволять ей искажать результаты научных исследований.

Существует и другая категория пациентов с СИБС — больные старческого возраста, которые, напротив, склонны отказываться от реваскуляризации миокарда или получают такой отказ

из-за полиморбидности и «хрупкости». В таких случаях толерантность к физической нагрузке и качество жизни могут существенно улучшаться при осторожном повышении интенсивности антиангинальной терапии. От лечащего врача потребуются тщательный контроль переносимости новой схемы лечения на этапе титрования доз препаратов. В нашем исследовании у 107 больных пожилого и старческого возраста с СИБС стенокардия и/или безболевого ишемия миокарда сохранялась на фоне приема бисопролола в дозе 1,25–2,5 мг 1 раз в сутки (доза 5 мг/сутки вызывала побочные эффекты — атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотензия и другие). Добавление к бета-адреноблокатору ивабрадина (2,5–7,5 мг 2 раза в сутки) не устраняло стенокардию, в связи с чем после рандомизации применялся третий антиангинальный препарат: триметазидин (35 мг 2 раза в сутки, n=54) или ранолазин (500 мг 2 раза в сутки, n=53). Комплексное обследование в динамике через 6 месяцев показало существенное улучшение результатов теста с физической нагрузкой на тредмиле, эхокардиографических показателей систолической и диастолической функций левого желудочка, структурного и функционального состояния артерий, качества жизни больных в обеих группах. Применение триметазидина сопровождалось большим, в сравнении с ранолaziном, сокращением продолжительности безболевого депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы [25].

Исследование ISCHEMIA

Ожидалось, что окончательный ответ на вопрос о прогностическом влиянии первоначальной коронарной реваскуляризации (ЧКВ или КШ) в дополнение к ОМТ по сравнению с первоначальной консервативной стратегией с последующей реваскуляризацией при неэффективности ОМТ у больных с СИБС и подтвержденной при нагрузочных тестах ишемией миокарда должно дать исследование ISCHEMIA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01471522). В нем предполагалось устранить возможность преувеличения эффективности реваскуляризации, но не с помощью плацебо-контроля, а выбрав «жесткую» первичную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ), устойчивую к предвзятости. Важная цель исследования заключалась в том, чтобы преодолеть ограничения предыдущих подобных исследований. В начале 2018 года после завершения набора в проекте ISCHEMIA было рандомизировано 5179 пациентов, представление результатов работы запланировано на 2020 год. К сожалению для многих, 17 января

2018 года была внесена поправка на веб-сайт клинических исследований ClinicalTrials.gov, которая указывала, что первичная конечная точка ISCHEMIA изменена на сумму событий — сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, реанимация при остановке сердца или госпитализация из-за нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности [26]. Наибольшим ущербом для заявленной цели исследования является включение в первичную конечную точку госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности.

Затраты на проведение современных клинических исследований с очень большим количеством участников и длительным сроком наблюдения оказываются непомерно высокими. Для ускорения накопления необходимого количества регистрируемых осложнений у организаторов исследования возникает соблазн включить в первичную конечную точку более распространенные события, такие как госпитализация, а применительно к лечению СИБС — повторная реваскуляризация, тяжесть стенокардии, частота которых в значительной степени зависят от восприятия как пациента, так и врача.

Таким образом, при планировании и проведении рандомизированных исследований ЧКВ у больных с СИБС необходимо исключить влияние факторов, искажающих результаты. Симптомы важны, но не заслепленная их оценка при изучении процедуры ЧКВ вредна в не меньшей или даже большей степени, чем при исследовании лекарственных препаратов (эффект плацебо у первых выше). Без полного заслепления пациентов, исследователей и комитета экспертов, оценивающего конечные точки, зависящие от восприятия врача или больного, последние не должны включаться в композитную конечную точку. Использование плацебо-контроля при исследовании ЧКВ у больных с СИБС является этичным (данные о прогностическом превосходстве ЧКВ в сравнении с ОМТ отсутствуют) и достижимым, как показано в проекте ORBITA, а длительное наблюдение позволит оценить более широкий диапазон клинических исходов и окончательно определить роль ЧКВ в лечении СИБС.

Новые европейские Рекомендации по реваскуляризации миокарда (2018 год)

В тексте Рекомендаций по реваскуляризации миокарда, подготовленных экспертами Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии [27], обращают на себя внимание следующие положения, относящиеся к больным с СИБС.

- До реваскуляризации пациенты с СИБС должны получать медикаментозную терапию согласно Рекомендациям, ввиду ее доказанной пользы по снижению симптоматики и улучшению прогноза. Реваскуляризация, ЧКВ или КШ, может быть показана при наличии снижающих кровотоки коронарных стенозов в целях уменьшения ишемии миокарда и ее неблагоприятных клинических проявлений. Показания к реваскуляризации у пациентов с СИБС — сохранение симптомов, несмотря на лечение, или улучшение прогноза. Следовательно, реваскуляризация и лекарственная терапия рассматриваются как взаимодополняющие, а не как конкурирующие стратегии лечения.
- Стенокардия связана со снижением качества жизни, уменьшением физической выносливости, психологической депрессией и частыми обращениями к врачу. Реваскуляризация методом ЧКВ или КШ более эффективно купирует стенокардию, снижает количество антиангинальных препаратов, улучшает качество жизни и переносимость нагрузок, если сравнивать ее с только медикаментозной терапией.
- Ишемия, в частности возникающая при низкой нагрузке, имеет прогностическую значимость у больных СИБС. Реваскуляризация уменьшает ишемию более эффективно, чем только препараты. Выраженность, расположение и тяжесть обструкции артерии по данным инвазивной коронарной ангиографии или компьютерной томографии коронарных артерий являются важными прогностическими факторами в дополнение к оценке ишемии и функции левого желудочка.

В новых европейских Рекомендациях представлены показания к реваскуляризации у пациентов со стабильной стенокардией или безболевой ишемией миокарда.

Реваскуляризация миокарда с целью улучшения прогноза показана при:

- стенозе ствола левой коронарной артерии >50% (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);
- проксимальном стенозе передней нисходящей ветви левой коронарной артерии >50% (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);
- двух- или трехсосудистом поражении со стенозом >50% и нарушенной функцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 35\%$) (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);

- большой площади ишемии ($>10\%$ левого желудочка), выявляемой при функциональном тестировании или $\text{ФРК} < 0,75$ (класс рекомендаций I, уровень доказательности B);
- единственной оставшейся у пациента коронарной артерии со стенозом $>50\%$ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C).

Реваскуляризация миокарда с целью уменьшения симптомов показана при:

- гемодинамически значимом коронарном стенозе с ограничивающей стенокардией или эквивалентами стенокардии и недостаточным ответом на оптимизированную медикаментозную терапию (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

В новых Рекомендациях подчеркивается, что для принятия решения о проведении коронарной реваскуляризации с целью улучшения прогноза необходимы наличие документированной ишемии или гемодинамически значимого поражения, определяемого как $\text{ФРК} \leq 0,80$ или моментальный резерв кровотока $\leq 0,89$ или стеноз на $>90\%$ в крупной коронарной артерии, учет прогностической значимости поражения ($\text{ФРК} < 0,75$). Принимая решение о проведении коронарной реваскуляризации для уменьшения симптомов, предлагается принять во внимание приверженность пациента лечению и его пожелания в отношении интенсивности антиангинальной терапии.

Можно констатировать, что результаты современных рандомизированных клинических исследований отчасти противоречат Рекомендациям. Подтверждение этих результатов в будущем способно привести к пересмотру действующих стандартов терапии.

Заключение

Врачи и пациенты уверены, что ЧКВ обеспечивает симптоматическое облегчение при СИБС, продолжают предполагать, что ЧКВ снижает риск ИМ и смерти. Если вспомнить, что уровень смертности больных СИБС составляет около 2% в год, то, учитывая полученные до сих пор данные, нереально ожидать снижение относительного рис-

ка смерти $>10\%$ при проведении ЧКВ. Адекватно проведенное рандомизированное исследование для оценки влияния лечения на смертность потребует участия в нем более 150 000 пациентов с СИБС. Речь не идет о неэффективности ЧКВ, причина в том, что современная медикаментозная терапия СИБС успешно предотвращает большинство неблагоприятных исходов. Остается надежда на снижение риска ИМ у пациентов с СИБС, подвергавшихся ЧКВ, и соответствующие доказательства могут быть получены в продолжающемся проекте ISCHEMIA.

Недавно достаточно неожиданно подвергся сомнению ответ на, казалось, самый простой вопрос. В двойном слепом исследовании ORBITA влияние ЧКВ на первичную конечную точку, улучшение времени выполнения нагрузки на тредмиле в сравнении с плацебо, оказалось меньше ожидавшегося и не достигало статистической значимости. Эти данные вошли в противоречие с представлениями, сложившимися в клинической практике — устранение стенокардии после ЧКВ у $>90\%$ больных СИБС.

Критики ЧКВ поспешили интерпретировать результаты ORBITA в качестве доказательства того, что ЧКВ больше не следует регулярно проводить при стабильной стенокардии. Подобное заключение и итоги исследования ORBITA вызвали предсказуемую реакцию интервенционных кардиологов, многие годы рутинно выполнявших ЧКВ при СИБС. Однако необходимо признать, что ЧКВ не способно всегда устранять стенокардию у больных с положительным тестом на ишемию и тяжелым эпикардальным стенозом. Различие между успешным ЧКВ и разрешением ишемии по сравнению с имитацией процедуры, без влияния на ишемию, гораздо меньше, чем предполагалось. После устранения анатомического стеноза не исчезают другие механизмы ишемии (эндотелиальная дисфункция и другие). Зрелое понимание того, как проводить дальнейшую работу, заключается в прекращении отрицания необходимости двойных слепых исследований интервенционных вмешательств при СИБС под контролем плацебо, что давно является правилом при оценке эффективности антиангинальных препаратов.

Список литературы

1. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39(2): 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
2. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Man-

- agement of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37(3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
3. Patel M.R., Calhoon J.H., Dehmer G.J. et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(5): 570–591. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.034
 4. Patel M.R., Calhoon J.H., Dehmer G.J. et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(17): 2212–2241. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.001
 5. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(15): 1503–1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829
 6. Andrews J.P.M., Fayad Z.A., Dweck M.R. New methods to image unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2018; 272: 118–128. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.021
 7. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ. Res.* 2014; 114(12): 1852–1866. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721
 8. Bønaa K.H., Mannsverk J., Wiseth R. et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(13): 1242–1252. DOI: 10.1056/NEJMoa1607991
 9. Pursnani S., Korley F., Gopaul R. et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5(4): 476–490. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954
 10. Sedlis S.P., Hartigan P.M., Teo K.K. et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(20): 1937–1946. DOI: 10.1056/NEJMoa1505532
 11. Toth G., De Bruyne B., Casselman F. et al. Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2013; 128(13): 1405–1411. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002740
 12. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(11): 991–1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361
 13. Rajkumar C.A., Nijjer S.S., Cole G.D. et al. Moving the goalposts into unblinded territory: the larger lessons of DEFER and FAME 2 and their implications for shifting end points in ISCHEMIA. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2018; 11(3): e004665. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004665
 14. Boden W.E. Which is more enduring — FAME or COURAGE? *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(11): 1059–1061. DOI: 10.1056/NEJMMe1208620
 15. Zhang D., Lv S., Song X. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Heart*. 2015; 101(6): 455–462. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306578
 16. Kitchell J.R., Glover R.P., Kyle R.H. Bilateral internal mammary artery ligation for angina pectoris; preliminary clinical considerations. *Am. J. Cardiol.* 1958; 1(1): 46–50.
 17. Cobb L.A., Thomas G.I., Dillard D.H. et al. An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technic. *N. Engl. J. Med.* 1959; 260(22): 1115–1118.
 18. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(15): 1393–1401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670
 19. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(12): e67–e492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
 20. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10115): 31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9
 21. King S.B. 3rd, Dickert N.W., Miller F.G. Learning from FAME: the need for sham controls in trials of stable coronary disease. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014; 7(3): 342–344. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.02.001
 22. Al-Lamee R., Francis D.P. Swimming against the tide: insights from the ORBITA trial. *EuroIntervention*. 2017; 13(12): e1373–e1375. DOI: 10.4244/EIJV13I12A217
 23. Francis D.P., Al-Lamee R. Percutaneous coronary intervention for stable angina in ORBITA — Authors' reply. *Lancet*. 2018; 392(10141): 28–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31190-5
 24. De Bruyne B., Fearon W.F., Pijls N.H. et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(13): 1208–1217. DOI: 10.1056/NEJMoa1408758

25. Канорский С.Г., Смоленская Н.В. Трехкомпонентные комбинации антиангинальных препаратов в лечении больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения. *Терапевтический архив*. 2016; 88(12): 33–40. DOI: 10.17116/terarkh2016881233-40
26. Maron D.J., Hochman J.S., O'Brien S.M. et al. International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. *Am. Heart J.* 2018; 201: 124–135. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.04.011
27. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2018. Aug 25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394 [Epub ahead of print]

References

1. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39(2): 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
2. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37(3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
3. Patel M.R., Calhoon J.H., Dehmer G.J. et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(5): 570–591. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.034
4. Patel M.R., Calhoon J.H., Dehmer G.J. et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(17): 2212–2241. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.001
5. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(15): 1503–1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829
6. Andrews J.P.M., Fayad Z.A., Dweck M.R. New methods to image unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2018; 272: 118–128. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.021
7. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ. Res.* 2014; 114(12): 1852–1866. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721
8. Bønaa K.H., Mannsverk J., Wiseth R. et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(13): 1242–1252. DOI: 10.1056/NEJMoa1607991
9. Pursnani S., Korley F., Gopaul R. et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5(4): 476–490. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954
10. Sedlis S.P., Hartigan P.M., Teo K.K. et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(20): 1937–1946. DOI: 10.1056/NEJMoa1505532
11. Toth G., De Bruyne B., Casselman F. et al. Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2013; 128(13): 1405–1411. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002740
12. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(11): 991–1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361
13. Rajkumar C.A., Nijjer S.S., Cole G.D. et al. Moving the goalposts into unblinded territory: the larger lessons of DEFER and FAME 2 and their implications for shifting end points in ISCHEMIA. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2018; 11(3): e004665. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004665
14. Boden W.E. Which is more enduring — FAME or COURAGE? *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(11): 1059–1061. DOI: 10.1056/NEJMe1208620
15. Zhang D., Lv S., Song X. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Heart*. 2015; 101(6): 455–462. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306578
16. Kitchell J.R., Glover R.P., Kyle R.H. Bilateral internal mammary artery ligation for angina pectoris; preliminary clinical considerations. *Am. J. Cardiol.* 1958; 1(1): 46–50.

17. Cobb L.A., Thomas G.I., Dillard D.H. et al. An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technic. *N. Engl. J. Med.* 1959; 260(22): 1115–1118.
18. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(15): 1393–1401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670
19. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137(12): e67–e492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
20. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10115): 31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9
21. King S.B. 3rd, Dickert N.W., Miller F.G. Learning from FAME: the need for sham controls in trials of stable coronary disease. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014; 7(3): 342–344. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.02.001
22. Al-Lamee R., Francis D.P. Swimming against the tide: insights from the ORBITA trial. *EuroIntervention.* 2017; 13(12): e1373–e1375. DOI: 10.4244/EIJV13I12A217
23. Francis D.P., Al-Lamee R. Percutaneous coronary intervention for stable angina in ORBITA — Authors' reply. *Lancet.* 2018; 392(10141): 28–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31190-5
24. De Bruyne B., Fearon W.F., Pijls N.H. et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(13): 1208–1217. DOI: 10.1056/NEJMoa1408758
25. Kanorskiĭ S.G., Smolenskaya N.V. Triple anti-anginal combinations in the treatment of elderly and senile patients with stable angina. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2016; 88(12): 33–40. DOI: 10.17116/terarkh2016881233-40
26. Maron D.J., Hochman J.S., O'Brien S.M. et al. International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. *Am. Heart. J.* 2018; 201: 124–135. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.04.011
27. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart. J.* 2018. Aug 25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394 [Epub ahead of print]

Контактная информация / Corresponding author

Канорский Сергей Григорьевич; тел.: +7 (918) 355-82-81; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

e-mail: kanorskysg@mail.ru

Sergey G. Kanorskii; tel.: +7 (918) 355-82-81; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

e-mail: kanorskysg@mail.ru

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-209-218>

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГЛЮКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И КОРРЕКЦИИ

А. Ю. Селимов^{1,*}, Л. Н. Елисеева¹, В. П. Куринная², С. П. Оранский¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350901, Россия

Аннотация

В обзоре рассматривается актуальная для специалистов различного профиля проблема нарушений углеводного обмена у пациентов, находящихся на кортикостероидной терапии. В статье подробно описываются эпидемиология и факторы риска развития нарушений углеводного обмена при применении глюкокортикостероидов. Приведены современные сведения об определении, распространенности, патогенезе стероид-индуцированной гипергликемии. Особое внимание уделено актуальным данным о вариантах нарушений углеводного обмена у пациентов терапевтического профиля. Подробно рассматриваются основные подходы к коррекции гликемии при стероид-индуцированных нарушениях углеводного обмена с помощью современной терапии.

Заключение. Широкое применение глюкокортикостероидов, значительная распространенность стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена, особенности патогенетических механизмов стероид-индуцированного сахарного диабета обуславливают необходимость создания алгоритмов диагностики и лечения данных состояний. Сделан вывод, что рациональная сахароснижающая терапия, учитывающая патогенетические и клинические аспекты стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена, может уменьшить скорость макро- и микрососудистых осложнений.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, стероид-индуцированный сахарный диабет, нарушение углеводного обмена

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Селимов А.Ю., Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Оранский С.П. Нарушения обмена глюкозы у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды: особенности клинических проявлений и коррекции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 209–218. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-209-218>

Поступила 12.11.2018

Принята после доработки 22.01.2019

Опубликована 25.02.2019

GLUCOSE EXCHANGE DISORDERS IN PATIENTS TAKING GLUCOCORTICOSTEROIDS: FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND CORRECTION

Al'bert Yu. Selimov^{1,*}, Lyudmila N. Eliseeva¹, Valeriya P. Kurinnaya²,
Sergei P. Oranskii¹

¹ *Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. prof. S. V. Ochapovsky,
Ministry of Health of the Krasnodar Krai,
1 Maya str., 67, Krasnodar, 350091, Russia*

Abstract

The review deals with the problem of carbohydrate metabolism disorders in patients undergoing corticosteroid therapy, relevant for specialists in various fields. The article describes the epidemiology and risk factors for the development of carbohydrate metabolism disorders when using glucocorticosteroids. Contemporary information is provided about the diagnostics, prevalence and pathogenesis of steroid-induced hyperglycemia. A particular attention is paid to current data on various disorders of carbohydrate metabolism in patients with a therapeutic profile. Main approaches to the correction of glycemia in the steroid-induced disorders of carbohydrate metabolism using modern therapy are considered elucidated.

Conclusion. The widespread use of glucocorticosteroids, significant prevalence of the steroid-induced disorders of carbohydrate metabolism, features of the pathogenetic mechanisms of steroid-induced diabetes mellitus determine the need to create algorithms for the diagnosis and treatment of these conditions. A conclusion is made that rational glucose-lowering therapy that takes into account the pathogenetic and clinical aspects of the steroid-induced disorders of carbohydrate metabolism, can reduce the rate of macro- and microvascular complications.

Keywords: glucocorticosteroids, steroid-induced diabetes mellitus, carbohydrate metabolism disorders

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

For citation: Selimov A.Yu., Eliseeva L.N., Kurinnaya V.P., Oranskii S.P. Glucose Exchange Disorders in Patients Taking Glucocorticosteroids: Features of Clinical Manifestations and Correction. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 209–218. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-209-218>

Submitted 12.11.2018

Revised 22.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) давно и широко применяется при различных заболеваниях внутренних органов, в частности при лечении хронической обструктивной болезни легких, в ревматологической практике (системные заболевания, подагра и др.), в качестве химиотерапии при опухолях, гломерулонефритах, аутоиммунных поражениях кишечника и др. Применение ГКС в рамках патогенетического лечения, помимо основного иммуносупрессивного и противовоспалительного действия, ассоциировано с развитием ряда неблагоприятных эффектов. К наиболее распространенным их проявлениям относятся артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена (НУО), дислипидемия, остеопороз, психические расстройства. Среди указанных нарушений стероид-индуцированный сахарный диабет (СИСД) вызывает особый интерес в связи с особенностями течения и диагностики, значительной распространенностью, вероятным негативным влиянием на органы и ткани.

Критерии диагностики СИСД и стероидиндуцированных НУО не отличаются от нарушений обмена углеводов другого генеза, в частности сахарного диабета (СД) 2 типа. В настоящее время опубликовано большое количество исследований, доказывающих высокий повреждающий потенциал гипергликемии на сердечно-сосудистую систему и внутренние органы. Также доказан вклад раннего выявления НУО, поддержания оптимального уровня гликемии в замедление прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений, а также ассоциированных с ними клинических исходов [1–5].

Имеются многочисленные эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования, демонстрирующие пристальный интерес к влиянию СД 2 типа на течение различных заболеваний [6–9]. В то же время повреждающий потенциал стероид-индуцированных НУО недостаточно изучен и освещен в литературе.

По данным различных авторов развитие стероид-индуцированного нарушения углеводного обмена составляет 13,0–32,5% [10–12]. Распространенность СИСД изучена недостаточно в связи с отсутствием крупномасштабных исследований, четких алгоритмов и стандартизированных методик диагностики НУО при применении ГКС, что приводит к слабой достоверности соответствующих специалистов относительно возникновения стероид-индуцированных НУО у пациентов при клиническом применении данной терапии.

СИСД, в отличие от СД 2 типа, имеет различия в патогенетических механизмах развития НУО, что диктует необходимость их учета, а также требует изучения эффективности и безопасности применения сахароснижающих препаратов в конкретной клинической ситуации [13, 14].

Эпидемиология и факторы риска развития нарушений углеводного обмена при применении глюкокортикостероидов

К стероид-индуцированным НУО относят стероид-индуцированную гипергликемию, стероид-индуцированный СД, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) на фоне использования ГКС.

СИСД — заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, вызванное экзогенным введением ГКС. Критерии постановки СИСД не отличаются от критериев диагностики СД 2 типа. Факторами риска СИСД являются возраст, отягощенный по СД семейный анамнез, ИМТ более 25,0 кг/м², гестационный СД в анамнезе, наличие стероид-индуцированной гипергликемии в анамнезе, высокие дозы ГКС [15–18].

В литературе имеются лишь отдельные исследования, посвященные риску развития гипергликемии в зависимости от дозы принимаемых ГКС, оценке факторов риска, а также заболеваемости стероид-индуцированных НУО. В исследовании J. H. Gurwitz et al. (1994) продемонстрировано, что у пациентов, получающих ГКС, предполагаемый относительный риск развития гипергликемии составляет 2,23 (95% доверительный интервал, 1,92 до 2,59), в отличие от пациентов, не получающих ГКС. Также показано, что при увеличении суточной дозы ГКС повышался риск развития гипергликемии. Применение среднесуточных доз ГКС (эквивалентных гидрокортизону) 1–39 мг, 40–79 мг, 80–119 мг, 120 мг и более соответствуют отношению шансов гипергликемии 1,77; 3,02; 5,82; 10,34 соответственно [19].

В исследовании S. S. Shaharir et al., проведенном в 2015 году [20], включавшем 100 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), получавших ГКС, оценивались заболеваемость и факторы риска развития СД. У 13 из 100 пациентов развился СД (13 %) в пределах первых 8 лет от момента начала приема ГКС (медианный диапазон 0,5–21 год). При этом факторами, ассоциированными с формированием СД, являлись более высокие показатели вовлеченности органов и систем в СКВ, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия и прием преднизолона более 1 мг/кг в сутки.

В другом исследовании проводилась оценка заболеваемости и факторов риска СИСД у больных раком, получавших химиотерапию, включались пациенты с недавно диагностированным раком ЖКТ, которые получили по крайней мере 3 цикла химиотерапии, в рамках которой применялся дексаметазон. Гликемию натощак, постпрандиальную гликемию и уровень гликированного гемоглобина крови определяли перед началом химиотерапии и через 3 и 6 месяцев после начала химиотерапии. В качестве оценки инсулинорезистентности использовался показатель HOMA-IR. В анализ включались 77 пациентов без предшествующего СД. 45 пациентов (58,4%) были резистентны к инсулину, и у 17 пациентов (22,1%) развивался СИСД через 3 и 6 месяцев после первой химиотерапии, которая включала дексаметазон. Выявлена значимая взаимосвязь частоты возникновения стероид-индуцированного диабета с кумулятивной дозой дексаметазона [21].

В исследовании, включающем 80 пациентов с лимфомой во время химиотерапии по протоколу СНОР, с ритуксимабом или без него, изучались заболеваемость и факторы риска развития СИСД. Пациенты с предшествующим СД в исследование не включались. СИСД сформировался у 26 (32,5%) пациентов этой группы. Установлено, что возраст, превышающий 60 лет, уровень гликированного гемоглобина крови более 6,1%, индекс массы тела более 30,0 кг/м², применение ГКС в анамнезе, наличие артериальной гипертензии и метаболического синдрома были существенными факторами риска развития СИСД [22].

В другом исследовании был продемонстрирован существенный вклад курения в развитие СИСД. Так, в работе T. Sugiyama et al. [23] у 681 пациента с заболеваниями соединительной ткани, получавших большую дозу ГКС без анамнеза СД, был выявлен статус курения как независимого фактора риска развития СИСД. Доза принимаемого преднизолона у пациентов, включенных в исследование, была 40±14,1 мг/сутки, при этом СИСД наблюдался у 26,3% пациентов. Группа пациентов с СИСД имела более высокий возраст, более высокий ИМТ, наличие системной красной волчанки или микроскопического полиангиита, более высокие показатели курения, употребления алкоголя. Анализ показал, что риск развития сахарного диабета, вызванного ГКС, был независимо выше каждые 10 лет прироста начального возраста с скорректированным отношением шансов (OR) 1,556 (95% доверительный интервал: 1,359–1,783), каждые 1 кг/м² при ИМТ с ОР 1,062 (1,002–1,244),

при курении с ОР 1,644 (1,057–2,222) и при каждом добавлении начальной дозы преднизолона в дозе 10 мг с ОР 1,250 (1,074–1,454) [23].

Особенности патогенеза стероид-индуцированного сахарного диабета

СИСД имеет патофизиологические особенности формирования НУО. ГКС являются гормональными циркулирующими антагонистами инсулина. Известно, что манифестация НУО возникает при развившейся относительной или абсолютной инсулинопении. В основе формирования стероид-индуцированной гипергликемии лежит как инсулинорезистентность, так и дисфункция бета-клеток. При НУО, индуцированных ГКС, формируется преимущественно пререцепторная ИР, которая обычно является преходящей, напротив, при СД 2 типа имеется генетически обусловленная пострецепторная ИР, имеющая перманентный характер [24, 25].

Стимулами для секреции инсулина являются уровень глюкозы внутри бета-клетки, а также многочисленные гормоны, в частности адреналин, норадреналин, ацетилхолин, ГКС [26, 27]. Активация парасимпатической нервной системы индуцирует увеличение секреции инсулина, при стимуляции симпатической — секреция инсулина уменьшается. В исследовании D. Hamamdžic и соавт. (1995) показано, что ГКС усиливают экспрессию альфа2-адренорецепторов, тем самым усиливая ответ бета-клетки на симпатическую стимуляцию [28].

Нарушение функции бета-клеток также связано с усилением липолиза, обусловленного влиянием ГКС. Жирные кислоты, образующиеся в значительном количестве, уменьшают синтез инсулина. В исследовании S. Jacquement и соавт. (1999) показано, что пальмитат при длительной экспозиции на островках поджелудочной железы крыс угнетает экспрессию гена инсулина, индуцированного глюкозой [29].

ГКС уменьшают количество переносчиков GLUT 4 на поверхности клеток скелетной мускулатуры. Глюкоза проникает в клетки поперечнополосатой мускулатуры посредством механизма облегченной диффузии. Потенциал поглощения в единицу времени глюкозы клетками скелетной мускулатуры прямо пропорционален количеству переносчиков GLUT 4 на поверхности клеток и градиенту концентрации глюкозы между вне- и внутриклеточной жидкостью. Учитывая то, что скелетная мускулатура ответственна за поглощение 80% постпрандиальной глюкозы, эта доля уменьшается за счет уменьшения потенциала поглощения глюкозы, что и приводит к гипергликемии. В ис-

следовании S. P. Weinstein и соавт. (1998), проведенном на крысах, было показано, что лечение дексаметазоном в дозе 0,9 мг/кг в течение 2 дней уменьшало GLUT 4 на клеточной поверхности на 48 % и скорость максимального поглощения глюкозы [31].

Модель гипергликемии и особенности диагностики стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена

Существующие патофизиологические различия формирования НУО обуславливают различия в модели гипергликемии. В многочисленных исследованиях показано, что при СД 2 типа имеется повышение как постпрандиальной гликемии, так и гликемии натощак [32], в то время как при СИСД имеется преимущественно постпрандиальная гипергликемия, а гликемия натощак может оставаться в пределах нормальных значений.

Так, в исследовании Morton G. Burt и соавт. (2011), включавшем 60 пациентов с ХОБЛ, 1 группа — 13 пациентов с ХОБЛ без СД, не принимающие ГКС; 2 группа — 40 пациентов с обострением ХОБЛ, не страдающие СД, которые применяют ГКС (преднизолон 30 ± 6 мг/сут); 3 группа — 7 пациентов с ХОБЛ, страдающие СД, которым назначали преднизолон 26 ± 9 мг/сут. Уровень гликемии оценивался при помощи непрерывного мониторингирования гликемии. Средняя концентрация глюкозы между 24:00–12:00 ч для группы 3 была значительно выше, чем в двух других, тогда как средняя концентрация глюкозы между 24:00–12:00 ч в группах 1 и 2 существенно не различались. Напротив, средние концентрации глюкозы между 12:00–24:00 ч для групп 2 и 3 были значительно выше, чем в группе 1 [33].

В другом исследовании, включавшем пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, страдающих СД, указано, что показатель гликемии натощак и гликированный гемоглобин не отличаются от гликемии натощак пациентов из группы контроля, не имеющих СД, в то же время уровень гликемии через 2 часа на фоне ПГТТ с 75 г глюкозы выше у пациентов с синдромом Кушинга в отличие от пациентов из контрольной группы, не имеющих СД [34].

При учете специфической модели гипергликемии, сформированной на фоне использования ГКС, становится ясным, что такие показатели, как гликемия натощак и уровень гликированного гемоглобина крови, имеют низкую чувствительность в отношении диагностики стероид-индуцированных НУО. Наибольшей чувствительностью выявления НУО при применении глюкокортикостероидов обладают

пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (ПГТТ с 75 г глюкозы) и исследование гликемии через 2 часа после обеда [35, 36].

Особенности коррекции гликемии при стероид-индуцированных нарушениях углеводного обмена

Различия в модели гипергликемии у пациентов с СИСД и пациентов с СД 2 типа диктуют необходимость специфичности подхода на пути к достижению целевых цифр гликемии, учитывая также патогенетические механизмы НУО.

Учитывая наличие преимущественно постпрандиальной гипергликемии во вторую половину дня у пациентов с НУО, получающих ГКС, сахароснижающая терапия должна быть сконцентрирована именно на этот промежуток времени, одновременно не влияя на гликемию в ночное время и натощак.

В настоящее время опубликовано значительное количество работ, посвященных эффективности ингибиторов ДПП 4 типа [37–39]. В исследовании, включавшем 11 пациентов с ХБП, получающих ГКС, регистрировалось значительное снижение гликемии через 2 часа после обеда. Лечение алоглиптином значительно уменьшало уровни глюкозы в плазме с $116,1 \pm 38,7$ до $89,6 \pm 17,3$ мг/мл [40].

Использование агонистов рецепторов ГПП-1 имеет ограниченную базу доказанной эффективности при стероид-индуцированных нарушениях, что требует более глубокого изучения в рамках коррекции гипергликемии [41–43].

Применение ингибиторов альфа-глюкозидазы продемонстрировало эффективность в коррекции постпрандиальной гликемии при стероид-индуцированном НУО, однако в литературе имеется незначительное количество публикаций, посвященных эффективности их применения у пациентов со стероид-индуцированными НУО [44, 45].

В литературе имеются единичные публикации, посвященные применению ингибиторов SGLT-2. Опыт применения ипраглифлозина представлен ниже.

47-летнему мужчине, страдающему СД 2 типа, был диагностирован рак пищевода стадии IV (T3N2M1). Его лечили цисплатином (70 мг/м^2 , день 1) и 5-ФУ (700 мг/м^2 , дни 1–4) в качестве радиохимиотерапии. Внутривенную инфузию дексаметазона (9,9 мг) вводили в 1-й день, затем добавляли дополнительные дозы (6,6 мг) в течение 3 дней в качестве противорвотной терапии. Пациент получал терапию инсулином

во время первого курса химиотерапии, однако сохранялась высокая гипергликемия, для следующего курса лечения дополнительно вводился ипраглифлозин, в результате достигнуто нивелирование гипергликемии, что отражает его эффективность [46].

Применение тиазолидиндионов при стероид-индуцированных НУО, показало эффективность в коррекции гипергликемии, уменьшая инсулинорезистентность [47, 48]. Коррекция стероид-индуцированного НУО инсулином является самой эффективной ввиду возможности гибкого дозирования на фоне изменения дозы ГКС. В многочисленных исследованиях показано, что требуется большая доза прандиального инсулина ввиду более высокой гликемии в дневное и вечернее время [49, 50].

Заключение

Широкое применение ГКС, значительная распространенность стероид-индуцированных НУО, особенности патогенетических механизмов формирования НУО при применении ГКС и специфической модели гипергликемии обуславливают необходимость создания алгоритмов диагностики и лечения данных состояний. Также важен вопрос изменения схемы и интенсивности сахароснижающей терапии при изменении доз ГКС или их отмене. Рациональная сахароснижающая терапия, учитывающая патогенетические и клинические аспекты стероид-индуцированных НУО, может уменьшать скорость макро- и микрососудистых осложнений, ассоциированных с ухудшением качества жизни, ассоциированных клинических состояний, приводящих к уменьшению продолжительности жизни.

Список литературы

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(14): 977–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
2. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352(9131): 837–853.
3. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
4. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9500): 1849–1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2
5. Sjolie A.K., Porta M., Parving H.H. et al. The Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005; 6(1): 25–32. DOI: 10.3317/jraas.2005.003
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19(2): 104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17
7. Aryangat A.V., Gerich J.E. Type 2 diabetes: postprandial hyperglycemia and increased cardiovascular risk. *Vasc. Health Risk. Manag.* 2010; 6: 145–155.
8. Kitasato L., Tojo T., Hatakeyama Y. et al. Postprandial hyperglycemia and endothelial function in type 2 diabetes: focus on. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 79. DOI: 10.1186/1475-2840-11-79
9. Gordin D., Saraheimo M., Tuomikangas J. et al. Influence of postprandial hyperglycemic conditions on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(3): 1134–1143. DOI: 10.1210/jc.2015-3635
10. Fong A.C., Cheung N.W. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2013; 99(3): 277–280. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.12.023
11. Uzu T., Harada T., Sakaguchi M. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron. Clin. Pract.* 2007; 105(2): 54–57. DOI: 10.1159/000097598
12. Miyawaki Y., Katsuyama T., Sada K.E. et al. A retrospective observational study of glucocorticoid-induced diabetes mellitus with IgA nephropathy treated with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0178018. DOI: 10.1371/journal.pone.0178018
13. Dube S., Slama M.Q., Basu A. et al. Glucocorticoid excess increases hepatic 11 β -HSD-1 activity in humans: implications in steroid-induced diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(11): 4155–4162. DOI: 10.1210/jc.2015-2673
14. Martínez B.B., Pereira A.C., Muzetti J.H. et al. Experimental model of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Acta. Cir. Bras.* 2016; 31(10): 645–649. DOI: 10.1590/S0102-865020160100000001
15. Kim S.Y., Yoo C.G., Lee C.T. et al. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease. *J. Korean. Med. Sci.* 2011; 26(2): 264–267. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.2.264
16. Gulliford M.C., Charlton J., Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids

- in a large population. *Diabetes Care*. 2006; 29(12): 2728–2729. DOI: 10.2337/dc06-1499
17. Mills E., Devendra S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. *London J. Prim. Care (Abingdon)*. 2015; 7(5): 103–106. DOI: 10.1080/17571472.2015.1082344
18. Katsuyama T., Sada K.E., Namba S. et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 108(2): 273–279. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.010
19. Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154(1): 97–101.
20. Shaharir S.S., Gafor A.H., Said M.S. et al. Steroid-induced diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus patients: analysis from a Malaysian multi-ethnic lupus cohort. *Int. J. Rheum. Dis.* 2015; 18(5): 541–547. DOI: 10.1111/1756-185X.12474
21. Jeong Y., Han H.S., Lee H.D. et al. A pilot study evaluating steroid-induced diabetes after antiemetic dexamethasone therapy in chemotherapy-treated cancer patients. *Cancer Res. Treat.* 2016; 48(4): 1429–1437. DOI: 10.4143/crt.2015.464
22. Lee S.Y., Kurita N., Yokoyama Y. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014; 22(5): 1385–1390. DOI: 10.1007/s00520-013-2097-8
23. Sugiyama T., Sugimoto T., Suzuki S. et al. Current smoking is an independent risk factor for new-onset diabetes mellitus during highdose glucocorticoid treatment. *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.* 2015; 53(8): 616–620. DOI: 10.5414/CP202136
24. Morita H., Oki Y., Ito T. Administration of troglitazone, but not pioglitazone, reduces insulin resistance caused by short-term dexamethasone (DXM) treatment by accelerating the metabolism of DXM. *Diabetes Care*. 2001; 24(4): 788–789. DOI: 10.2337/diacare.24.4.788
25. Ogawa A., Johnson J.H., Ohneda M. et al. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in dexamethasone-induced diabetes. *J. Clin. Invest.* 1992; 90(2): 497–504. DOI: 10.1172/JCI115886
26. Rebelato E., Santos L.R., Carpinelli A.R. et al. Short-term high glucose culture potentiates pancreatic beta cell function. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 13061. DOI: 10.1038/s41598-018-31325-5
27. Hauke S., Keutler K., Phapale P. et al. Endogenous fatty acids are essential signaling factors of pancreatic β -cells and insulin secretion. *Diabetes*. 2018; 67(10): 1986–1998. DOI: 10.2337/db17-1215
28. Hamamdizic D., Duzic E., Sherlock J.D. et al. Regulation of alpha 2-adrenergic receptor expression and signaling in pancreatic beta-cells. *Am. J. Physiol.* 1995; 269 (1 Pt 1): E162–171. DOI: 10.1152/AJPENDO.1995.269.1.E162
29. Jacquement S., Briaud I., Rouault C. Longterm exposure of isolated rat islets to palitate inhibits insulin gene expression. *Diabetes*. 1999; 48 (1058, Suppl 1): A 242.
30. Hagman D.K., Hays L.B., Parazzoli S.D. et al. Palmitate inhibits insulin gene expression by altering PDX-1 nuclear localization and reducing MafA expression in isolated rat islets of Langerhans. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(37): 32413–32418. DOI: 10.1074/JBC.M506000200
31. Weinstein S.P., Wilson C.M., Pritsker A. et al. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism*. 1998; 47(1): 3–6.
32. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(2): 263–269. DOI: 10.2337/dc06-1612
33. Burt M.G., Roberts G.W., Aguilar-Loza N.R. et al. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(6): 1789–1796. DOI: 10.1210/jc.2010-2729
34. Otsuki M., Kitamura T., Tamada D. et al. Incompatibility between fasting and postprandial plasma glucose in patients with Cushing's syndrome. *Endocr. J.* 2016; 63(11): 1017–1023. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0748
35. De Micheli A. Corticosteroid induced diabetes mellitus: diagnosis and management. *G. Ital. Nefrol.* 2016 Malattie Metaboliche e Rene; 33(S68). pii: gin/33.S68.7
36. Burt M.G., Willenberg V.M., Petersons C.J. et al. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(6): 1112–1119.
37. Yanai H., Masui Y., Yoshikawa R. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for steroid-induced diabetes. *World J. Diabetes*. 2010; 1(3): 99–100. DOI: 10.4239/wjd.v1.i3.99
38. Katsuyama H., Sako A., Adachi H. et al. Effects of 6-month sitagliptin treatment on metabolic parameters in diabetic patients taking oral glucocorticoids: a retrospective cohort study. *J. Clin. Med. Res.* 2015; 7(6): 479–484. DOI: 10.14740/jocmr2153w
39. Ghandour S., Azar S. Incretin based therapy in the management of steroid induced diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2014; 10(6): 360–363.
40. Ohashi N., Tsuji N., Naito Y. et al. Alogliptin improves steroid-induced hyperglycemia in treatment-naïve Japanese patients with chronic kidney disease by decrease of plasma glucagon levels. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 587–593. DOI: 10.12659/MSM.889872
41. Fransson L., Dos Santos C., Wolbert P. et al. Liraglutide counteracts obesity and glucose intolerance in a mouse model of glucocorticoid-induced metabolic syndrome. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014; 6(1): 3. DOI: 10.1186/1758-5996-6-3
42. Vinodraj K., Nayak N. I.M., Rao J.V. et al. Comparison of the efficacy of liraglutide with pioglitazone

- on dexamethasone induced hepatic steatosis, dyslipidemia and hyperglycaemia in albino rats. *Indian J. Pharmacol.* 2015; 47(2): 181–184. DOI: 10.4103/0253-7613.153426
43. Zhao R., Fuentes-Mattei E., Velazquez-Torres G. et al. Exenatide improves glucocorticoid-induced glucose intolerance in mice. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2011; 4: 61–65. DOI: 10.2147/DMSO.S15510
44. Tanaka M., Endo K., Suzuki T. et al. Treatment for steroid-induced diabetes with alpha-glucosidase inhibitor, voglibose. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5(3): 315.
45. Ito S., Ogishima H., Kondo Y. Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. *Mod. Rheumatol.* 2014; 24(1): 52–59. DOI: 10.3109/14397595.2013.852855
46. Horasawa S., Osame K., Kawasumi K. et al. Efficacy of ipragliflozin in patients with steroid-induced hyperglycemia during cancer chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2016; 43(5): 645–647 (In Japanese).
47. Willi S.M., Kennedy A., Brant B.P. et al. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 58(2): 87–96.
48. Morita H., Oki Y., Ito T. et al. Administration of troglitazone, but not pioglitazone, reduces insulin resistance caused by short-term dexamethasone (DXM) treatment by accelerating the metabolism of DXM. *Diabetes Care.* 2001; 24(4): 788–789. DOI: 10.2337/diacare.24.4.788
49. Spanakis E.K., Shah N., Malhotra K. et al. Insulin requirements in non-critically ill hospitalized patients with diabetes and steroid-induced hyperglycemia. *Hosp. Pract. (1995).* 2014; 42(2): 23–30. DOI: 10.3810/hp.2014.04.1100
50. Burt M.G., Drake S.M., Aguilar-Loza N.R. et al. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Intern. Med. J.* 2015; 45(3): 261–266. DOI: 10.1111/imj.12680

References

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(14): 977–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352(9131): 837–853.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
- The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9500): 1849–1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2
- Sjolie A.K., Porta M., Parving H.H. et al. The Diabetic RETinopathy Candersantan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005; 6(1): 25–32. DOI: 10.3317/jraas.2005.003
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi Diabet.* 2016; 19(2): 104–112 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/DM2004116-17
- Aryangat A.V., Gerich J.E. Type 2 diabetes: postprandial hyperglycemia and increased cardiovascular risk. *Vasc. Health Risk. Manag.* 2010; 6: 145–155.
- Kitasato L., Tojo T., Hatakeyama Y. et al. Postprandial hyperglycemia and endothelial function in type 2 diabetes: focus on. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 79. DOI: 10.1186/1475-2840-11-79
- Gordin D., Saraheimo M., Tuomikangas J. et al. Influence of postprandial hyperglycemic conditions on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(3): 1134–1143. DOI: 10.1210/jc.2015-3635
- Fong A.C., Cheung N.W. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2013; 99(3): 277–280. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.12.023
- Uzu T., Harada T., Sakaguchi M. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron. Clin. Pract.* 2007; 105(2): 54–57. DOI: 10.1159/000097598
- Miyawaki Y., Katsuyama T., Sada K.E. et al. A retrospective observational study of glucocorticoid-induced diabetes mellitus with IgA nephropathy treated with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0178018. DOI: 10.1371/journal.pone.0178018
- Dube S., Slama M.Q., Basu A. et al. Glucocorticoid excess increases hepatic 11 β -HSD-1 activity in humans: implications in steroid-induced diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(11): 4155–4162. DOI: 10.1210/jc.2015-2673
- Martínez B.B., Pereira A.C., Muzetti J.H. et al. Experimental model of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Acta. Cir. Bras.* 2016; 31(10): 645–649. DOI: 10.1590/S0102-865020160100000001
- Kim S.Y., Yoo C.G., Lee C.T. et al. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with

- respiratory disease. *J. Korean. Med. Sci.* 2011; 26(2): 264–267. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.2.264
16. Gulliford M.C., Charlton J., Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care.* 2006; 29(12): 2728–2729. DOI: 10.2337/dc06-1499
17. Mills E., Devendra S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. *London J. Prim. Care (Abingdon).* 2015; 7(5): 103–106. DOI: 10.1080/17571472.2015.1082344
18. Katsuyama T., Sada K.E., Namba S. et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 108(2): 273–279. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.010
19. Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154(1): 97–101.
20. Shaharir S.S., Gafor A.H., Said M.S. et al. Steroid-induced diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus patients: analysis from a Malaysian multi-ethnic lupus cohort. *Int. J. Rheum. Dis.* 2015; 18(5): 541–547. DOI: 10.1111/1756-185X.12474
21. Jeong Y., Han H.S., Lee H.D. et al. A pilot study evaluating steroid-induced diabetes after antiemetic dexamethasone therapy in chemotherapy-treated cancer patients. *Cancer Res. Treat.* 2016; 48(4): 1429–1437. DOI: 10.4143/crt.2015.464
22. Lee S.Y., Kurita N., Yokoyama Y. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2014; 22(5): 1385–1390. DOI: 10.1007/s00520-013-2097-8
23. Sugiyama T., Sugimoto T., Suzuki S. et al. Current smoking is an independent risk factor for new-onset diabetes mellitus during high-dose glucocorticoid treatment. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015; 53(8): 616–620. DOI: 10.5414/CP202136
24. Morita H., Oki Y., Ito T. Administration of troglitazone, but not pioglitazone, reduces insulin resistance caused by short-term dexamethasone (DXM) treatment by accelerating the metabolism of DXM. *Diabetes Care.* 2001; 24(4): 788–789. DOI: 10.2337/diacare.24.4.788
25. Ogawa A., Johnson J.H., Ohneda M. et al. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in dexamethasone-induced diabetes. *J. Clin. Invest.* 1992; 90(2): 497–504. DOI: 10.1172/JCI115886
26. Rebelato E., Santos L.R., Carpinelli A.R. et al. Short-term high glucose culture potentiates pancreatic beta cell function. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 13061. DOI: 10.1038/s41598-018-31325-5
27. Hauke S., Keutler K., Phapale P. et al. Endogenous fatty acids are essential signaling factors of pancreatic β -cells and insulin secretion. *Diabetes.* 2018; 67(10): 1986–1998. DOI: 10.2337/db17-1215
28. Hamamdizic D., Duzic E., Sherlock J.D. et al. Regulation of alpha 2-adrenergic receptor expression and signaling in pancreatic beta-cells. *Am. J. Physiol.* 1995; 269 (1 Pt 1): E162–171. DOI: 10.1152/AJPENDO.1995.269.1.E162
29. Jacquement S., Briaud I., Rouault C. Long-term exposure of isolated rat islets to palmitate inhibits insulin gene expression. *Diabetes.* 1999; 48 (1058, Suppl 1): A 242.
30. Hagman D.K., Hays L.B., Parazzoli S.D. et al. Palmitate inhibits insulin gene expression by altering PDX-1 nuclear localization and reducing MafA expression in isolated rat islets of Langerhans. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(37): 32413–32418. DOI: 10.1074/JBC.M506000200
31. Weinstein S.P., Wilson C.M., Pritsker A. et al. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism.* 1998; 47(1): 3–6.
32. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(2): 263–269. DOI: 10.2337/dc06-1612
33. Burt M.G., Roberts G.W., Aguilar-Loza N.R. et al. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(6): 1789–1796. DOI: 10.1210/jc.2010-2729
34. Otsuki M., Kitamura T., Tamada D. et al. Incompatibility between fasting and postprandial plasma glucose in patients with Cushing's syndrome. *Endocr. J.* 2016; 63(11): 1017–1023. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0748
35. De Micheli A. Corticosteroid induced diabetes mellitus: diagnosis and management. *G. Ital. Nefrol.* 2016 Malattie Metaboliche e Rene; 33(S68). pii: gin/33.S68.7
36. Burt M.G., Willenberg V.M., Petersons C.J. et al. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(6): 1112–1119.
37. Yanai H., Masui Y., Yoshikawa R. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for steroid-induced diabetes. *World J. Diabetes.* 2010; 1(3): 99–100. DOI: 10.4239/wjd.v1.i3.99
38. Katsuyama H., Sako A., Adachi H. et al. Effects of 6-month sitagliptin treatment on metabolic parameters in diabetic patients taking oral glucocorticoids: a retrospective cohort study. *J. Clin. Med. Res.* 2015; 7(6): 479–484. DOI: 10.14740/jocmr2153w
39. Ghandour S., Azar S. Incretin based therapy in the management of steroid induced diabetes mellitus. *Curr. Diabetes Rev.* 2014; 10(6): 360–363.
40. Ohashi N., Tsuji N., Naito Y. et al. Alogliptin improves steroid-induced hyperglycemia in treatment-naïve Japanese patients with chronic kidney disease by decrease of plasma glucagon levels. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 587–593. DOI: 10.12659/MSM.889872
41. Fransson L., Dos Santos C., Wolbert P. et al. Liraglutide counteracts obesity and glucose intolerance in a mouse model of glucocorticoid-induced metabolic

- syndrome. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014; 6(1): 3. DOI: 10.1186/1758-5996-6-3
42. Vinodraj K., Nayak N. I.M., Rao J.V. et al. Comparison of the efficacy of liraglutide with pioglitazone on dexamethasone induced hepatic steatosis, dyslipidemia and hyperglycaemia in albino rats. *Indian J. Pharmacol.* 2015; 47(2): 181–184. DOI: 10.4103/0253-7613.153426
 43. Zhao R., Fuentes-Mattei E., Velazquez-Torres G. et al. Exenatide improves glucocorticoid-induced glucose intolerance in mice. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2011; 4: 61–65. DOI: 10.2147/DMSO.S15510
 44. Tanaka M., Endo K., Suzuki T. et al. Treatment for steroid-induced diabetes with alpha-glucosidase inhibitor, voglibose. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5(3): 315.
 45. Ito S., Ogishima H., Kondo Y. Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. *Mod. Rheumatol.* 2014; 24(1): 52–59. DOI: 10.3109/14397595.2013.852855
 46. Horasawa S., Osame K., Kawasumi K. et al. Efficacy of ipragliflozin in patients with steroid-induced hyperglycemia during cancer chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2016; 43(5): 645–647 (In Japanese).
 47. Willi S.M., Kennedy A., Brant B.P. et al. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 58(2): 87–96.
 48. Morita H., Oki Y., Ito T. et al. Administration of troglitazone, but not pioglitazone, reduces insulin resistance caused by short-term dexamethasone (DXM) treatment by accelerating the metabolism of DXM. *Diabetes Care.* 2001; 24(4): 788–789. DOI: 10.2337/diacare.24.4.788
 49. Spanakis E.K., Shah N., Malhotra K. et al. Insulin requirements in non-critically ill hospitalized patients with diabetes and steroid-induced hyperglycemia. *Hosp. Pract. (1995).* 2014; 42(2): 23–30. DOI: 10.3810/hp.2014.04.1100
 50. Burt M.G., Drake S.M., Aguilar-Loza N.R. et al. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Intern. Med. J.* 2015; 45(3): 261–266. DOI: 10.1111/imj.12680

Контактная информация / Corresponding author

Селимов Альберт Юрьевич; тел.: +7 (918) 633-88-89; ул. Генерала Трошева, д. 17, г. Краснодар, 350063, Россия.

e-mail: albertssv@yandex.ru

Albert Yu. Selimov; tel.: +7 (918) 633-88-89; Generala Trosheva str., 17, Krasnodar, 350063, Russia.

e-mail: albertssv@yandex.ru

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-219-229>

СОЦИАЛЬНО-СЕТЕВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

А. А. Яковлев¹, В. Б. Мусатов^{1,*}, Л. В. Глыжина¹, А. Я. Комарова¹,
Ю. А. Амирханян², Дж. А. Келли²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Медицинский факультет, Университетская наб., д. 7–9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия

² Центр исследований по ВИЧ-профилактическим вмешательствам, Медицинский колледж Висконсина (США), Норс Саммит авеню, 2071, г. Милуоки, Висконсин, 53202, США

Аннотация

Статья содержит обзор отечественной и зарубежной литературы о социально-сетевых технологиях в медицине. Анализ социальных сетей представляет собой специальную методологию, позволяющую изучать в формализованном виде связи между участниками социальных сетей. В статье представлены терминология и история вопроса, трактовка ключевых определений (гомогенности, множественности, обоюдности/взаимности, моста, плотности, расстояния, коэффициента кластеризации, центральности). Отмечено, что методики анализа социальных сетей в отечественном здравоохранении, в отличие от зарубежного, используются редко. В то же время существующие социальные сети оказывают важное влияние на поведение, ассоциированное со здоровьем, исследованное в части контрацепции, риска заражения ВИЧ-инфекцией и заболеваниями, передаваемыми половым путем, курения, ожирения, физической активности, употребления психоактивных веществ. Важно, что социальные сети могут быть использованы для ускорения изменения поведения, уменьшения негативных последствий, возникающих при распространении негативного поведения, улучшения социальных изменений и улучшения распространения инноваций. Данная технология носит название сетевых интервенций, методы и методология которой, а также результаты проведенных в мире исследований подробно описаны в статье.

Заключение. Использование сетевого анализа в отечественном здравоохранении, ориентированное на сообщества, может существенно повысить эффективность реализации программ укрепления здоровья населения.

Ключевые слова: социальные сети, анализ в здравоохранении, сетевые интервенции

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 17-56 – 30026 и Национального института психического здоровья США, грант № 1R01MH113555.

Для цитирования: Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Глыжина Л.В., Комарова А.Я., Амирханян Ю.А., Келли Дж.А. Социально-сетевые технологии в медицине. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 219–229. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-219-229>

Поступила 29.11.2018

Принята после доработки 28.01.2019

Опубликована 25.02.2019

SOCIAL NETWORKING TECHNOLOGIES IN MEDICINE

Aleksei A. Yakovlev¹, Vladimir B. Musatov^{1,*}, Larisa V. Glyzhina¹,
Aleksandra Ya. Komarova¹, Yurii A. Amirkhanyan², Jeffrey A. Kelli²

¹ Saint Petersburg State University, Medical Faculty,
Universitetskaya embankment, 7–9, Saint Petersburg, 199034, Russia

² Centre for Research on HIV Prevention, Medical College of Wisconsin (USA),
North Summit avenue, 2071, Milwaukee, WI, 53202, USA

Abstract

The article is a review of Russian and foreign publications on the use of social networking technologies in medicine. The analysis of social networks involves a special methodology that permits communications between the participants of social networks to be studied in a formalized way. The article presents the main terminology and history of the problem, as well as the interpretation of its key definitions (homogeneity, multiplicity, reciprocity/mutuality, bridge, density, distance, clustering coefficient, centrality). It is noted that the methods of social networking analysis are rarely used in the Russian healthcare system, compared to other countries. At the same time, existing social networks have an important impact on health-related behaviour, particularly in terms of contraception, the risk of contracting HIV infection and sexually transmitted diseases, smoking, obesity, physical activity and psychoactive drug consumption. It is important that social networks can be used to accelerate behavioural change, reduce undesirable consequences arising from the spread of negative behaviour, improve social changes and promote innovations. This technology referred to as network interventions, along with its methodology, is described in the present article. In addition, the results of studies into the application of this technology abroad are presented.

Conclusion. The use of networking analysis in the domestic healthcare system, focused on Internet communities, can significantly improve the effectiveness of state programs aimed at improving population health.

Keywords: social networks, healthcare analysis, network interventions

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

Acknowledgements: the research was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research (Project No. 17-56 – 30026) and the USA National Institute of Mental Health (Project No. 1R01MH113555).

For citation: Yakovlev A.A., Musatov V.B., Glyzhina L.V., Komarova A.Ya., Amirkhanyan Yu.A., Kelli J.A. Social Networking Technologies in Medicine. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 219–229. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-219-229>

Submitted 29.11.2018

Revised 28.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

Социальная сеть — структура, состоящая из множества узлов, которые представлены социальными объектами (людьми, группами или организациями) и взаимосвязями между ними [1]. Термин, который позже получил широкое распространение во многих гуманитарных областях знания, ввел в обращение социолог «Манчестерской школы» Джон Барнс в 1954 году. Он использовал это понятие для обозначения типов связей, возникающих в малых группах (племенах, семьях), и социальных категорий (например, пол, этническая принадлежность) [2]. Сместив вектор рассмотрения социума в сторону человеческих взаимоотношений, Барнс предложил ставшее впоследствии каноническим определение социальной сети как множества точек, соединенных между собой линиями. Под точками он понимал как отдельных людей, так и социальные отношения, линии обозначают природу отношений и особенности их взаимодействия [3].

Однако исследование общества как тесного переплетения социальных связей и конфигураций, а не только фиксации в нем устоявшихся «жестких» социальных структур, началось еще в тридцатых годах двадцатого века [4]. Сетевой подход и сетевая теория берут свое начало в основах социологии (Г. Зиммель, Э. Дюркгейм), социальной психологии (Я.Л. Морено, Т. Ньюкомб, А. Бейвлас) и социальной антропологии (Дж. Барнс, Э. Ботт, К. Митчелл, А. Рэдклифф-Браун) [5]. Так, в 1934 г. Якобом Морено была предложена методология эмпирического измерения и анализа социальных связей между индивидами (социометрия). Фактически Я. Л. Морено можно считать основателем дисциплины «Анализ социальных сетей». Помимо эмпирических исследований в области социальной психологии и антропологии (Ф. Хайдер и Я. Морено) в основе анализа социальных сетей лежит математическая теория графов (она представлена в работах таких авторов, как П. Эрдеши и А.М. Раппопорт) [6].

К 70-м годам XX века окончательно сформировался комплекс социологических и математических методов исследований, которые составляют научную основу современного анализа социальных сетей. Показателем того, что сетевой подход получил признание в мире, является основание в 1978 году Международной ассоциации специалистов по анализу социальных сетей (INSNA, International network for social network analysis). Позже начинают регулярно выпускаться два журнала, посвященные сетевым исследованиям: *Social network* и *Connections* [1, 2].

Катализатором развития анализа социальных сетей является появление новых форм организации сообществ и всего общества, а именно — их *сетевизация*. Сетевизация связана с процессом индивидуализации, с размытием границ (групп, пространства, времени), а также с развитием новых средств и способов коммуникации (мобильная связь, интернет), которые в свою очередь стимулируют появление новых форм организации сообществ [7].

В последние десятилетия среди ученых растет неудовлетворенность теориями атрибутов поведения. Например, теории, которые показывают отношение к поведению, связанные с поведением, часто не помогают понять, как изменить эти отношения. В общем, многие теории атрибутов не объясняют, почему некоторые люди делают что-то (например, бросают курить), а другие нет [8]. Исследования социальных сетей могут дать хорошие объяснения поведения, как показано на примере курильщиков, которые бросали курить, когда их важные социальные связи (например, супруга) оказывали на них давление [9].

Еще одним стимулом развития сетевого анализа явилось то, что в последнее десятилетие стало доступно программное обеспечение для вычисления и графического отображения сетевых данных. Анализ социальных сетей в прошлом был громоздким, и отсутствовали удобные программные решения для выделения сетевых функций и свойств [5, 6].

Термин «социальные сети» получил широкое распространение в антропологии, биологии, коммуникативных исследованиях, экономике, географии, истории, информатике, политологии, социальной психологии, биологии и социолингвистике.

В последние десятилетия изучение социальных сетей активно развивается, в том числе и в медицине.

Ключевые определения

Анализ социальных сетей представляет собой специальную методологию и набор способов исследования, позволяющих изучать в формализованном виде связи между участниками социальных сетей (акторами). Традиционно для обозначения отдельного элемента социальной сети используют понятие «узел», если речь идет об исследованиях прикладного математического характера, или «актор», если подразумевается социологические исследования. В целом узел и актер по сути представляют собой отдельного человека (в социальных се-

тях), выступающего субъектом связей с другими индивидами [10].

Для того чтобы понять механизмы функционирования социальной сети, в методологии анализа используется ряд параметров, которые позволяют оценить степень заметности и влияния акторов друг на друга, тип и интенсивность отношений в данной общности.

Гомогенность — степень, с которой схожие участники формируют связи между собой, в сравнении с несхожими. Схожесть может быть определена по половому признаку, расе, возрасту, роду занятий, достижениям в области учебы, статусу, ценностям или по другим выделяющимся характеристикам.

Множественность — количество форм, поддерживающихся в связи. Например, два человека, которые являются друзьями и работают вместе, будут иметь множественность, равную 2. Множественность связана с прочностью отношений [11].

Обоюдность/Взаимность — степень, с которой двое участников отвечают друг другу взаимностью в сфере дружеских или других взаимодействий.

Соседство — склонность участников иметь больше связей с теми, кто находится ближе с точки зрения географии [12].

Мост — индивид, чьи слабые связи заполняют структурные пробелы, обеспечивая единственное соединение между двумя индивидами или кластерами. Он так же включает в себя кратчайший путь, когда более длинный путь невозможен из-за высокого риска искажения сообщения или невозможности доставки [8].

Плотность — отношение прямых связей в сети к общему возможному количеству связей.

Расстояние — минимальное количество связей, необходимое для соединения двух определенных участников.

Коэффициент кластеризации — мера вероятности, с которой два партнера одного узла являются приятелями.

Центральность — является одним из ключевых критериев, способствующих оценке механизмов функционирования социальных связей в сообществе, а также роли и места индивида в нем; относится к группе метрик, целью которых является определение «значительности» или «влияния» определенного узла (или группы) в сети [13]. Идея центральности связана с первыми попытками Я. Морено выявить самых популярных участников в группе («социомет-

рических звезд»). Примерами общих методов измерения центральности являются определение центральности по степени, по близости, по посредничеству, а также центральности собственного вектора.

Центральность по степени — это отношение количества связей определенного узла к общему количеству других узлов. *Центральность по близости* выражает, насколько близко узел расположен к остальным узлам сети. Центральность по близости является показателем того, насколько быстро распространяется информация в сети от одного участника к остальным. Неслучайно так называемые *влиятельные распространители* информации имеют высокую степень центральности по близости. *Центральность по посредничеству* оценивает участника сети в контексте его степени контроля над передачей информации и возможностью контролировать связи между другими ее участниками. *Центральность по собственному вектору* демонстрирует зависимость между центральностью участника и центральностями его друзей, она основана на принципе «скажи мне, кто твой друг, и я скажу, кто ты». Здесь усилия направлены на то, чтобы найти центральных акторов (то есть с наименьшей удаленностью от других) в условиях глобальной или масштабной, сложной по структуре сети, имеющей множество подгрупп, и преодолеть ограничение моделей, более подходящих для анализа локальных сообществ и сетей.

Таким образом, вышеперечисленные меры позволяют найти ответы на вопросы, касающиеся тех ролей, которые данный индивид играет в каком-либо локальном сообществе, социальной сети. Например, если необходимо выявить самого общительного или популярного человека в неформальном дружеском сообществе, сети неформальных приятельских связей, то наиболее подходящей мерой является центральность по степени, поскольку такой человек должен иметь наибольшее количество друзей. Если речь идет о распространении данных и выявлении информационных потоков в организации, а исследователь заинтересован в поиске акторов, которые могут наиболее эффективно принимать и передавать их, то более всего подходит измерение центральности по близости, поскольку для получения информации нужно быть рядом с остальными. В этом случае акторы, имеющие в среднем более короткую дистанцию до других участников сети, могут наиболее эффективно передавать и получать информацию. Когда же речь идет о контроле над информационными потоками

в социальной сети и степени влияния на других, то для этого актор должен быть посредником между другими узлами, поскольку это дает ему возможность прервать контакт между ними. Именно центральность по посредничеству является наиболее подходящей мерой для определения степени способности индивида контролировать взаимодействие людей в своем социальном окружении [10].

Визуально любую социальную сеть можно математически изобразить в виде графа. Граф как математический объект состоит из вершин (точек) и соединяющих их ребер (отрезков). В графе социальной сети вершинами являются участники, а ребрами — отношения между ними, которые могут быть самыми разнообразными: дружба, любовь, ненависть, родство, финансовая задолженность, общее место работы и т. п. [6].

Применение сетевого подхода в медицине

В отечественном здравоохранении применение методик анализа социальных сетей используется недавно и пока носит единичный характер [4, 14]. За рубежом сетевые подходы нашли более широкое применение в медицине и продолжают активно развиваться.

Данные свидетельствуют о том, что существующие социальные сети оказывают важное влияние на поведение, ассоциированное со здоровьем. В то же время сами сети являются результатом поведения, связанного со здоровьем, в виде выбора сети (например, дети корректируют свой уровень физической активности, чтобы подражать своим друзьям; курильщики выбирают курящих друзей) [15, 16].

Изучено влияние социальных сетей на многие виды поведения, включая контрацепцию, риск заражения ВИЧ-инфекцией и заболеваниями, передаваемыми половым путем (ЗППП), курение, тактику врача, ожирение, физическую активность и употребление психоактивных веществ [17–19].

Наиболее заметным поведенческим применением сетевого анализа является изучение распространения инноваций, которое объясняет, как новые идеи и практики распространяются внутри и между сообществами. Теория диффузии инноваций была популяризована в 1962 году американским социологом Эвереттом Роджерсом, который определял «диффузию» как процесс, посредством которого инновация (например, новые идеи, процессы или товары) в течение времени передаются через определенные каналы среди членов социальных систем [20].

Последние исследования социальных сетей и их организации показали, что социальные сети могут быть использованы для ускорения изменения поведения, уменьшения негативных последствий, возникающих при распространении негативного поведения, ускорения социальных изменений и распространения инноваций. Люди могут, находясь под влиянием своих социальных сетей, усваивать новый опыт, принимать новые практики [8]. Диффузионная теория является одной из наиболее широко используемых теорий общественного здравоохранения.

Исследования ранней диффузионной сети установили, что те люди, которые интегрированы в сообщество, обычно принимают поведение раньше, чем те, кто менее интегрирован. Например, J. S. Coleman и соавт. (1966) исследовали влияние сети на назначение врачами нового препарата (тетрациклина, выпущенного компанией Pfizer). Одним из наиболее важных выводов было то, что врачи, которые имели большее количество межличностных связей, начали использовать новый медицинский препарат гораздо быстрее [21, 22].

Целенаправленные усилия по использованию социальных сетей или данных социальной сети для генерации социального влияния, ускорения изменения поведения, улучшения производительности, и/или достижения желаемых результатов среди отдельных лиц, сообществ, организаций или популяций называют *сетевыми вмешательствами* или *интервенциями* [17, 23].

Сетевые вмешательства состоят из программ изменения поведения, которые используют социальные сетевые данные для идентификации конкретных людей или групп для доставки и/или получения программы изменения поведения. Сетевые вмешательства могут принимать множество различных форм и иметь много тактических альтернатив. Выбор подходящего сетевого вмешательства зависит от многих факторов, включая тип и характер доступных сетевых данных, тип изменения поведения, а также контекст окружающей среды или ситуации [8, 17, 23].

Выделяют следующие **основные стратегии сетевых интервенций** [8, 17]:

- 1) идентификация лидеров общественного мнения;
- 2) сегментация (идентификация групп);
- 3) метод снежного кома или рекрутинг;
- 4) альтерация (изменения сети).

Идентификация лидеров общественного мнения

Наиболее типичным сетевым вмешательством является использование лидеров общественного мнения в качестве сторонников или защитников нового поведения. Лидеры мнений — это люди, которые влияют на мнения, отношения, убеждения, мотивации и поведение других людей. Эта стратегия используется для поддержки и реализации программ общественного здравоохранения [24].

В таких программах используются как минимум 10 различных методов выявления лидеров общественного мнения [24].

1. Знаменитость — программа набирает известных людей, будь то представители средств массовой информации (СМИ) или «местные» знаменитости (например, школьные атлеты), чтобы поощрять поведение.
2. Самоотбор — волонтеры привлекаются через приглашения и впоследствии отбираются и обучаются.
3. Самоидентификация — с помощью специальных опросников проводится исследование для оценки лидерского качества. Выбираются участники с самыми высокими оценками по шкале лидерства.
4. Выбор персонала — лидеры выбираются на основе наблюдения за сообществом.
5. Позиционный подход — выбираются лица, которые занимают руководящие должности, такие как духовенство, избранные должностные лица, медиа и бизнес-элиты и т. д.
6. Рейтинги судей — лидеров определяют хорошо осведомленные члены сообщества.
7. Экспертная идентификация — обученные этнографы изучают сообщества для выбора лидеров.
8. Метод снежного кома — индексные случаи предоставляют кандидатуры лидеров, которые, в свою очередь, проводят интервью, пока не будут определены новые лидеры.
9. Социометрическая выборка — случайно выбранные респонденты назначают лидеров, из которых отбираются наиболее часто назначаемые.
10. Социометрика — все (или большинство) респондентов опрашиваются и выбираются те, кто получает частые номинации.

Методы 8, 9 и 10 являются социальными сетевыми методами.

Как только лидеры идентифицируются, их необходимо набирать и обучать для проведения мероприятий в области здравоохранения и просвещения. Методы найма и обучения различаются в соответствии с различными факторами, такими как тип исследования, тип нуждающихся (например, пожилые женщины или молодые студенты), и тем, какие типы поведения в отношении здоровья являются целью. Выбор лидера мнения является очень общим подходом к изменению поведения, который может быть реализован в различных ситуациях среди разнообразных групп населения [17].

Было проведено не менее 20 исследований с использованием данных социальной сети для выявления лидеров общественного мнения по изменению поведения [24]. Большинство из этих исследований показали, что использование лидеров общественного мнения для изменения поведения является эффективной тактикой [25].

Примеры программ, в которых использовались лидеры общественного мнения, включают в себя общественное продвижение маммографического скрининга [26], профилактику табакокурения в школах [19], внедрение практических рекомендаций для врачей [27], снижение риска заражения ВИЧ-инфекцией и ЗППП [28, 29] и многие другие.

В исследовании J. A. Eager и коллег (2002) оценивалась эффективность программы скрининга рака молочной железы в Северной Каролине. Результаты исследования показали, что сетевая интервенция с привлечением консультантов по вопросам здоровья привела к более широкому использованию скрининговой маммографии среди сельских афроамериканских женщин в возрасте 50 лет и старше с низким уровнем дохода [26].

J. Lomas и соавт. (1991) провели классическое исследование эффективности лидеров мнения в четырех клиниках. Две были интервенционными сайтами, а две — контролем. Исследование оценивало возможность привлечения лидеров общественного мнения для продвижения естественных родов после предшествующего кесарева сечения. В конце 1980-х годов были введены медицинские рекомендации по возможности естественных родов после предыдущего кесарева сечения. До этого большинство врачей рекомендовало кесарево сечение при вторых родах, если первые проводились оперативным путем. Используя методы социальной сети, среди врачей двух интервенционных больниц были выбраны

лидеры. Они были проинструктированы о продвижении естественных родов своим коллегам во время общей деятельности в больнице. Результаты исследования показали снижение доли кесаревых сечений при вторых родах у женщин в интервенционных клиниках [27].

В аналогичном исследовании S. B. Soumerai и соавт. (1998) применяли сетевой анализ, чтобы идентифицировать лидеров общественного мнения в 20 больницах, в то время как 17 больниц действовали как средства контроля. Эти лидеры способствовали использованию аспирина для пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи с острым инфарктом миокарда. Обзор карт пациентов показал, что врачи в больницах, принимающих участие в исследовании, чаще использовали аспирин в лечении острого инфаркта миокарда, чем врачи в контрольных больницах [30].

В еще одной интервенции D. G. Gifford и коллеги привлекали неврологов, идентифицированных их коллегами как лидеров общественного мнения, для поощрения внедрения практических рекомендаций по уходу за пациентами с деменцией [31].

K. J. Sikkema и соавт. (2000) нанимали лидеров для ведения женских групп, созданных для продвижения поведения по снижению риска ВИЧ-инфекции [29].

Сегментация (идентификация групп)

В отличие от индивидуальных подходов, в которых набираются определенные лица, чтобы быть сторонниками изменений, подходы сегментации идентифицируют группы людей, чтобы изменить их одновременно. Обучаясь вместе, группа может укрепить новое поведение и поддерживать друг друга в преодолении проблемам внедрения. Кроме того, когда группа принимает новое поведение, она снижает риск для каждого человека. Более того, многие нововведения и поведение подходят для группового принятия, а не для индивидуального поведения.

На сегодняшний день групповые вмешательства предполагают, что группам нужны руководители. Разработаны методики для идентификации лидеров и групп одновременно [8, 17].

Некоторые исследователи идентифицировали группы, а затем отбирали лидеров из этих групп. W. H. Wiist и G. Snider (1991) использовали данную интервенцию для профилактики табакокурения среди подростков. Дружеские группы и их лидеры были идентифицированы с помощью компьютерного алгоритма анали-

за ответов в анкете. Учебная программа была сфокусирована на социальных навыках по предотвращению курения и состояла из 8 недель обучения 347 подростков в течение шестого и седьмого классов. Исследование показало, что профилактическая работа лидеров в дружеских группах является более эффективным методом предотвращения употребления табака среди подростков в сравнении с работой взрослых учителей, назначенных руководством школы для информирования учеников [32].

D. B. Buller и соавт. (1999) использовали лидеров общественного мнения для увеличения потребления фруктов и овощей в программе укрепления здоровья на рабочем месте. Эти лидеры общественного мнения были выбраны как «центральные» в своих социальных группах на работе (определяемые отчетами коллег о регулярных контактах, близких отношениях и уважении их мнений) и служили инструкторами в течение 18 месяцев программы. Результатом проведения данной интервенции было увеличение количества употребляемых порций овощей и фруктов среди сотрудников, оцененное с помощью опросов, в течение 18 месяцев проведения программы и через 6 месяцев после ее окончания [33].

Yu. A. Amirkhanian и соавт. (2005) также идентифицировали группы по сетевым номинациям и избранным лидерам, которые получили большинство номинаций. Затем эти лидеры выступали в качестве агентов по изменению, чтобы пропагандировать практику безопасного сексуального поведения среди группы цыган и мужчин, имеющих секс с мужчинами, которые традиционно подвергаются высокому риску заражения ВИЧ [34, 35].

Метод снежного кома (рекрутинг)

Методы снежного кома могут быть особенно полезны для привлечения людей к исследованиям или программам укрепления здоровья и профилактики заболеваний.

Рекрутинг в сеть происходит путем идентификации индивидуумов через пропаганду, клинические службы или другие методы, и этим «индексам» дают указание идентифицировать сетевых партнеров, которые также могут участвовать в исследовании или программе.

Например, были проведены исследования среди потребителей наркотиков, в которых людям, получающим лечение или участвующим в исследовании, предлагалось привести своих друзей или партнеров по употреблению наркотиков, чтобы они тоже могли получать лечение [8]

Так, С. Latkin (1998) использовал лидеров уличного общественного мнения, чтобы сообщать о безопасных способах выполнения инъекций и показал, что эти лидеры приняли безопасные инъекционные сообщения и эффективно передали их другим [28].

Альтерация (изменение сети)

Данная тактика подразумевает вмешательство, которые изменяют сеть. Одним из самых мощных, но еще недостаточно протестированных подходов к сетевым вмешательствам является изменение сетей путем удаления или добавления связей либо удаления или добавления узлов. Переключение или изменение связей выполняется не случайным образом, а с целью максимизировать некоторые свойства сети в зависимости от потребностей. В зависимости от того, какое свойство нужно максимизировать при перестройке сетей, их можно сделать более сплоченными или, наоборот, фрагментировать [17].

Добавление узлов — это важный подход к влиянию на поведение с помощью внешних агентов: изменения, экспертов-консультантов и консультантов по охране здоровья, который применяется в различных ситуациях для ускорения изменения поведения.

L. K. Larkey и соавт. (2002) изучали привлечение непрофессиональных латиноамериканских испаноговорящих женщин 50 лет и старше в качестве консультантов общественного здоровья. После обучения эти консультанты вовлекали участников в крупномасштабное национальное исследование по профилактике, проводимое Инициативой по охране здоровья женщин в штате Аризона. Обучение консультантов состояло из тренингов на тему борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, раком и остеопорозом среди женщин в постменопаузе. Консультантам были выданы брошюры и карточки для предоставления потенциальным участникам исследования в случае, если те нуждались в дополнительной информации. Ежеквартально проводились совещания с лидерами, чтобы предоставлять обновления по исследованию и предоставлять возможность для лидеров взаимодействовать и учиться друг у друга. Исследование показало, что обученные консультанты привлекли в программу больше женщин, чем сопоставимые группы необученных латиноамериканских и англоязычных женщин, зачисленных в Инициативу, которые также были снабжены брошюрами [36].

G. F. Chami и соавт. (2017) в исследовании, проведенном в 17 деревнях в районе Маюге в Уганде среди населения с диареей паразитарного генеза, показал, что выявлять друзей случайно выбранных лиц и удалять их из сети — эффективный способ фрагментировать сеть, тем самым препятствуя распространению болезни [37].

Удаление критических узлов из сетей сексуальных контактов является эффективным способом для учреждений общественного здравоохранения сократить распространение болезней и защитить сообщества. В таких случаях это не всегда удаление физического узла, а использование защитного поведения (например, использование презервативов), которое препятствует распространению заболевания узлом [8, 17].

Заключение

На сегодняшний день анализ социальных сетей представляет собой полноценную парадигму исследований и имеет перспективу, которую все труднее игнорировать. Распространение компьютерных коммуникаций, развитие интернета и усиление понимания социального контекста в последние десятилетия способствуют развитию исследований в сетевом анализе. Медицинские и общественные фонды в мире расширяют применение сетевого подхода от снижения рискованного поведения до борьбы с инфекционными и хроническими заболеваниями.

Существует множество стратегических и тактических решений, которые могут выполняться при реализации сетевых интервенций. Соответствующие варианты значительно зависят от доступности данных, изучаемого поведения и социального контекста. Расширение применения сетевых технологий требует изучения специфической терминологии, программного обеспечения и культуры анализа социальных сетей.

Роль сетевых интервенций, вероятно, будет возрастать по мере того, как программы укрепления здоровья становятся более ориентированными на сообщества.

Использование сетевого анализа в общественном здравоохранении до недавнего времени носило пилотный характер. В последние годы инновационные программы сетевых интервенций начинают активно внедряться в службу оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным, что является целью отдельного исследования авторов.

Список литературы

1. Губанов Д.А., Новиков Д.А., Чхартишвили А.Г. *Социальные сети: модели информационного влияния, управления и противоборства*. М.: Физматлит; 2010: 228.
2. Красильников В.В., Тоискин В.С. *Философско-социологические концепции социальных сетей*. URL: <http://econf.rae.ru/pdf/2012/10/1632.pdf>
3. Ушкин С.Г. Социология социальных сетей: ретроспективный анализ. *Социологический журнал*. 2013; 1: 94–110.
4. Амирханян Ю.А. *Социально-сетевые подходы в профилактике ВИЧ/СПИД. «Демография ВИЧ»*. М.: МАКС Пресс; 2009: 92.
5. Градосельская Г.В. *Сетевые измерения в социологии: Учебное пособие*. М.: Издательский дом «Новый учебник»; 2004: 248.
6. Hogan B. *Analyzing Social Networks via the Internet*. In: Fielding N., Lee R.M., Blank G., editors. *Sage Handbook of Online Research Methods*. Thousand Oaks, CA: Sage; 2008: 141–160. DOI: 10.4135/9780857020055.n8
7. Пруцкова Е.В. *Анализ социальных сетей. Материалы семинара*. ПСГУ, 2012. URL: <http://socrel.pstgu.ru/>
8. Valente T.W. *Social Networks and Health: Models, Methods, and Applications*. New York: Oxford Univ. Press; 2010: 292.
9. Christakis N.A., Fowler J.H. The collective dynamics of smoking in a large social network. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(21): 2249–2258. DOI: 10.1056/NEJMsa0706154
10. Лифинцев Д.В. Оценка связей индивида в микросоциуме на основе методов анализа социальных сетей. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта*. 2013; 5: 77–84.
11. Чураков А.Н. Анализ социальных сетей. *Социологические исследования*. 2001; 1: 109–121.
12. Kadushin C. *Understanding social networks: Theories, concepts, and findings*. New York: Oxford University Press; 2012: 264.
13. Scott J., Carrington P. J., editors. *The Sage Handbook of Social Network Analysis*. SAGE Publications Ltd; 2011: 640.
14. Яковлев А.А., Амирханян Ю.А., Мусатов В.Б., Чайка Н.А., Яблонский П.К., Кострицкая С.С. Новые методологические подходы в улучшении вовлечения ВИЧ-инфицированных пациентов в систему оказания медицинской помощи в Санкт-Петербурге. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014; 1(6): 66–73. DOI: 10.22328/2077-9828-2014-6-1-66-73
15. Mercken L., Snijders T.A., Steglich C. Dynamics of adolescent friendship networks and smoking behavior: social network analyses in six European countries. *Soc. Sci. Med.* 2009; 69(10): 1506–1514. DOI: 10.1016/j.socscimed.2009.08.003
16. Gesell S.B., Barkin S.L., Valente T.W. Social network diagnostics: a tool for monitoring group interventions. *Implementation Science*. 2013; 8: 116. DOI: 10.1186/1748-5908-8-116
17. Valente T.W. Network interventions. *Science*. 2012; 337: 49–53. DOI: 10.1126/science.1217330
18. Christakis N.A., Fowler J.H. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 370–379. DOI: 10.1056/NEJMsa066082
19. Valente T.W., Hoffman B.R., Ritt-Olson A., Lichtman K., Johnson C.A. The effects of a social network method for group assignment strategies on peer led tobacco prevention programs in schools. *Am. J. Publ. Health*. 2003; 93(11): 1837–1843.
20. Rogers E.M. *Diffusion of innovations*. 5th ed. New York: The Free Press; 2003: 518.
21. Coleman J.S., Menzel H., Katz E. The diffusion of an innovation among physicians. *Sociometry*. 1957; 20: 253–270.
22. Coleman J.S., Katz E., Menzel H. *Medical innovation: A diffusion study*. New York, NY: Bobbs Merrill; 1966: 246.
23. Амирханян Ю.А., Кузнецова А.В., Келли Д.А. *Руководство по ВИЧ-профилактической программе «Социальные сети»*. СПб.; 2008: 276.
24. Valente T.W., Pumpuang P. Identifying opinion leaders to promote behavior change. *Health Educ. Behav.* 2007; 34(6): 881–896. DOI: 10.1177/1090198106297855
25. Thomas W.V. Putting the network in network interventions. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2017; 114(36): 9500–9501. DOI: 10.1073/pnas.1712473114
26. Earp J.A., Eng E., O'Malley M.S. et al. Increasing use of mammography among older, rural African American women: Results from a community trial. *Am. J. Public Health*. 2002; 92(4): 646–654.
27. Lomas J., Enkin M., Anderson G.M. et al. Opinion leaders vs audit feedback to implement practice guidelines. Delivery after previous cesarean section. *JAMA*. 1991; 265(17): 2202–2207.
28. Latkin C. Outreach in natural setting: the use of peer leaders for HIV prevention among injecting drug users' networks. *Public Health Rep.* 1998; 113 (Suppl 1): 151–159.
29. Sikkema K.J., Kelly J.A., Winett R.A. et al. Outcomes of a randomized community-level HIV prevention intervention for women living in 19 low-income housing developments. *Am. J. Publ. Health*. 2000; 90(1): 57–63.
30. Soumerai S.B., McLaughlin T.J., Gurwitz J.H. et al. Effect of local medical opinion leaders on quality of care for acute myocardial infarction: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 279(17): 1358–1363.

31. Gifford D.G., Holloway R.G., Frankel M. Improving adherence to dementia guidelines through education and opinion leaders: A randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131(4): 237–246.
32. Wiist W.H., Snider G. Peer education in friendship cliques: Prevention of adolescent smoking. *Health Educ. Resear.* 1991; 6(1): 101–108. DOI: 10.1093/her/6.1.101
33. Buller D.B., Morrill C., Taren D. et al. Randomized trial testing the effect of a peer education at increasing fruit and vegetable intake. *J. Nat. Cancer Inst.* 1999; 91(17): 1491–1500.
34. Amirkhanian Y.A., Kelly J.A., Kabakchieva E. et al. A randomized social network HIV prevention trial with young men who have sex with men in Russia and Bulgaria. *AIDS.* 2005; 19(16): 1897–1905.
35. Amirkhanian Y.A., Kelly J.A., Kabakchieva E. et al. High-risk sexual behavior, HIV/STD prevalence, and risk predictors in the social networks of young Roma (Gypsy) men in Bulgaria. *J. Immigr. Minor. Health.* 2013; 15(1): 172–181. DOI: 10.1007/s10903-012-9596-4
36. Larkey L.K., Staten L.K., Ritenbaugh C. et al. Recruitment of Hispanic women to the Women's Health Initiative. The case of Embajadoras in Arizona. *Control. Clinical. Trials.* 2002; 23(3): 289–298. DOI: 10.1016/S0197-2456(02)00190-3
37. Chami G.F., Ahnert S.E., Kabatereine N.B., Tukahebwa E.M. Social network fragmentation and community health. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2017; 114(36): E7425–E7431. DOI: 10.1073/pnas.1700166114

References

1. Gubanov D.A., Novikov D.A., Chkhartishvili A.G. *Sotsial'nyye seti: modeli informatsionnogo vliyaniya, upravleniya i protivoborstva*. Moscow: Fizmatlit; 2010: 228 (In Russ.).
2. Krasil'nikov V.V., Toiskin V.S. *Philosophical and sociological concepts of social networks*. Accessed from: <http://econf.rae.ru/pdf/2012/10/1632.pdf> (In Russ.).
3. Ushkin S.G. Sociology of social networks: a retrospective analysis. *Sociological Journal.* 2013; 1: 94–110 (In Russ., English abstract).
4. Amirkhanyan Yu.A. *Sotsial'no-setevyye podkhody v profilaktike VICH/SPID*. Moscow: MAKSPress; 2009: 92 (In Russ.).
5. Gradosel'skaya G.V. *Setevyye izmereniya v sotsiologii*. Moscow: Novyy uchebnik; 2004: 248 (In Russ.).
6. Hogan B. *Analyzing Social Networks via the Internet*. In: Fielding N., Lee R.M., Blank G., editors. *Sage Handbook of Online Research Methods*. Thousand Oaks, CA: Sage; 2008. 141–160. DOI: 10.4135/9780857020055.n8
7. Prutskova E.V. Analysis of social networks. Workshop materials. PSGU, 2012. Accessed from: <http://socrel.pstgu.ru/> (In Russ.).
8. Valente T.W. *Social Networks and Health: Models, Methods, and Applications*. New York: Oxford Univ. Press; 2010: 292.
9. Christakis N.A., Fowler J.H. The collective dynamics of smoking in a large social network. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(21): 2249–2258. DOI: 10.1056/NEJMsa0706154
10. Lifintsev D.V. Assessment of the individual's connections in the microsocium based on the methods of social network analysis. *Bulletin of the Baltic Federal University. I. Kant.* 2013; 5: 77–84 (In Russ.).
11. Churakov A.N. Analysis of social networks. *Sociological Studies.* 2001; 1: 109–121 (In Russ.).
12. Kadushin C. *Understanding social networks: Theories, concepts, and findings*. New York: Oxford University Press; 2012: 264.
13. Scott J., Carrington P.J., editors. *The Sage Handbook of Social Network Analysis*. SAGE Publications Ltd; 2011: 640.
14. Yakovlev A.A., Amirkhanyan Yu.A., Musatov V.B., Chaika N.A., Yablonsky P.K., Kostritskaya S.S. New methodological approaches to improve the involvement of HIV-infected patients in the system of medical care in St. Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2014; 1(6): 66–73 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2077-9828-2014-6-1-66-73
15. Mercken L., Snijders T.A., Steglich C. Dynamics of adolescent friendship networks and smoking behavior: social network analyses in six European countries. *Soc. Sci. Med.* 2009; 69(10): 1506–1514. DOI: 10.1016/j.socscimed.2009.08.003
16. Gesell S.B., Barkin S.L., Valente T.W. Social network diagnostics: a tool for monitoring group interventions. *Implementation Science.* 2013; 8: 116. DOI: 10.1186/1748-5908-8-116
17. Valente T.W. Network interventions. *Science.* 2012; 337: 49–53. DOI: 10.1126/science.1217330
18. Christakis N.A., Fowler J.H. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 370–379. DOI: 10.1056/NEJMsa066082
19. Valente T.W., Hoffman B.R., Ritt-Olson A., Lichtman K., Johnson C.A. The effects of a social network method for group assignment strategies on peer led tobacco prevention programs in schools. *Am. J. Publ. Health.* 2003; 93(11): 1837–1843.
20. Rogers E.M. *Diffusion of innovations*. 5th ed. New York: The Free Press; 2003: 518.
21. Coleman J.S., Menzel H., Katz E. The diffusion of an innovation among physicians. *Sociometry.* 1957; 20: 253–270.

22. Coleman J.S., Katz E., Menzel H. *Medical innovation: A diffusion study*. New York, NY: Bobbs Merrill; 1966: 246.
23. Amirkhanyan Yu.A., Kuznetsova A.V., Kelly J.A. *Rukovodstvo po VICH-profilakticheskoy programme «Sotsial'nyye seti»*. Saint Petersburg: 2008: 276 (In Russ.).
24. Valente T.W., Pumpuang P. Identifying opinion leaders to promote behavior change. *Health Educ. Behav.* 2007; 34(6): 881–896. DOI: 10.1177/1090198106297855
25. Thomas W.V. Putting the network in network interventions. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2017; 114(36): 9500–9501. DOI: 10.1073/pnas.1712473114
26. Earp J.A., Eng E., O'Malley M.S. et al. Increasing use of mammography among older, rural African American women: Results from a community trial. *Am. J. Public Health.* 2002; 92(4): 646–654.
27. Lomas J., Enkin M., Anderson G.M. et al. Opinion leaders vs audit feedback to implement practice guidelines. Delivery after previous cesarean section. *JAMA.* 1991; 265(17): 2202–2207.
28. Latkin C. Outreach in natural setting: the use of peer leaders for HIV prevention among injecting drug users' networks. *Public Health Rep.* 1998; 113 (Suppl 1): 151–159.
29. Sikkema K.J., Kelly J.A., Winett R.A. et al. Outcomes of a randomized community-level HIV prevention intervention for women living in 19 low-income housing developments. *Am. J. Publ. Health.* 2000; 90(1): 57–63.
30. Soumerai S.B., McLaughlin T.J., Gurwitz J.H. et al. Effect of local medical opinion leaders on quality of care for acute myocardial infarction: A randomized controlled trial. *JAMA.* 1998; 279(17): 1358–1363.
31. Gifford D.G., Holloway R.G., Frankel M. Improving adherence to dementia guidelines through education and opinion leaders: A randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131(4): 237–246.
32. Wiist W.H., Snider G. Peer education in friendship cliques: Prevention of adolescent smoking. *Health Educ. Resear.* 1991; 6(1): 101–108. DOI: 10.1093/her/6.1.101
33. Buller D.B., Morrill C., Taren D. et al. Randomized trial testing the effect of a peer education at increasing fruit and vegetable intake. *J. Nat. Cancer Inst.* 1999; 91(17): 1491–1500.
34. Amirkhanyan Y.A., Kelly J.A., Kabakchieva E. et al. A randomized social network HIV prevention trial with young men who have sex with men in Russia and Bulgaria. *AIDS.* 2005; 19(16): 1897–1905.
35. Amirkhanyan Y.A., Kelly J.A., Kabakchieva E. et al. High-risk sexual behavior, HIV/STD prevalence, and risk predictors in the social networks of young Roma (Gypsy) men in Bulgaria. *J. Immigr. Minor. Health.* 2013; 15(1): 172–181. DOI: 10.1007/s10903-012-9596-4
36. Larkey L.K., Staten L.K., Ritenbaugh C. et al. Recruitment of Hispanic women to the Women's Health Initiative. The case of Embajadoras in Arizona. *Control. Clinical. Trials.* 2002; 23(3): 289–298. DOI: 10.1016/S0197-2456(02)00190-3
37. Chami G.F., Ahnert S.E., Kabatereine N.B., Tukahebwa E.M. Social network fragmentation and community health. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2017; 114(36): E7425–E7431. DOI: 10.1073/pnas.1700166114

Контактная информация / Corresponding author

Мусатов Владимир Борисович; Университетская наб., д. 7–9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия.

e-mail: doctormusatov@gmail.com

Vladimir B. Musatov; Universitetskaya embankment, 7–9, Saint Petersburg, 199034, Russia.

e-mail: doctormusatov@gmail.com

ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ ЗАКРЫТОГО ОСЛОЖНЕННОГО КОМПРЕССИОННОГО ПЕРЕЛОМА ПОЗВОНОЧНИКА

А. А. Борщева

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования

«Ростовский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

Аннотация

Цель. Провести анализ течения беременности и родов у женщины после тяжелой травмы позвоночника.

Материалы и методы. Изучены медицинские документы (история болезни), индивидуальная карта течения беременности, проведено обследование и родоразрешение пациентки, беременность у которой наступила после тяжелой травмы позвоночника.

Результаты. Определен исход беременности и родов для пациентки и плода после тяжелой травмы позвоночника.

Заключение. Данный случай продемонстрировал течение беременности и родов у пациентки с серьезными осложнениями, возникшими после травмы позвоночника. Однако, несмотря на тяжелую экстрагенитальную патологию и благодаря усилиям соответствующих специалистов, пациентка выносила беременность и была родоразрешена путем кесарева сечения в сроке беременности 37 недель, с рождением живого доношенного новорожденного. Пациенток с посттравматическими изменениями опорно-двигательной системы необходимо выделять в отдельную группу риска. Такие беременные подлежат в ранние сроки беременности тщательному обследованию травматологом, неврологом и, по показаниям, другими специалистами. Тактика ведения данной категории женщин во время беременности и в родах должна быть строго индивидуализирована.

Ключевые слова: беременность, роды, закрытый осложненный перелом позвоночника, кесарево сечение

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Борщева А.А. Исход беременности и родов после закрытого осложненного компрессионного перелома позвоночника. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 230–234. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-230-234>

Поступила 22.10.2018

Принята после доработки 10.01.2019

Опубликована 25.02.2019

PREGNANCY AND CHILDBIRTH OUTCOME AFTER A CLOSED COMPLICATED VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURE

Alla A. Borshcheva

Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,

Nakhichevan lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

The aim was to analyze the course of pregnancy and childbirth in a woman after a severe spinal injury.

Materials and methods. A patient, who became pregnant after a severe spinal injury, was examined and provided with obstetric aid. Her medical documents (medical history) and an individual card of the pregnancy course were examined.

Results. The outcome of pregnancy and childbirth was determined for the patient and the fetus after a severe spinal injury.

Conclusion. This case demonstrated the course of pregnancy and childbirth in a patient with serious complications arising from a spinal injury. However, despite the severe extragenital pathology, and thanks to the efforts of relevant specialists, the patient endured the pregnancy and was delivered by cesarean section at 37 weeks of gestation, with the birth of a live full-term newborn. Patients with post-traumatic changes of the musculoskeletal system should be allocated to a separate risk group. Such pregnant women should be subject to a thorough examination in the early stages of pregnancy by a traumatologist and a neurologist, as well as, if indicated, by other specialists. The management tactics of this category of women during pregnancy and childbirth should be strictly individualized.

Keyword: pregnancy, childbirth, vertebral compression fracture, cesarean section

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Borshcheva A.A. Pregnancy and Childbirth Outcome after a Closed Complicated Vertebral Compression Fracture. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 230–234. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-230-234>

Submitted 22.10.2018

Revised 10.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

Снижение способности к самообслуживанию и передвижению, психологическая и социальная дезадаптация, значительное количество серьезных осложнений и высокий уровень инвалидизации у женщин детородного возраста в результате тяжелых травм позвоночника и спинного мозга — одна из актуальных проблем современного акушерства [1]. Значительное увеличение роста спинального травматизма отмечено в последние годы. В мире ежегодно от 250 000 до 500 000 человек получают травмы спинного мозга [2]. Чаще всего причиной такого травматизма являются транспортные происшествия, а также падения с высоты [3]. Клинические проявления поврежденной спинного мозга зависят от места травматического повреждения, а также от степени тяжести. Симптоматика может быть в виде полной или частичной утраты двигательной или сенсорной функции нижних или верхних конечностей или всего тела. В наиболее тяжелых случаях имеют место нарушения деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, а также мочевыделительной системы. В связи с вышесказанным вопросы вынашивания беременности, способы и сроки родораз-

решения у женщин репродуктивного возраста с посттравматическими осложнениями становятся актуальными среди экстрагенитальной патологии. Такие женщины, как правило, имеют также инфекции мочевыводящих путей, анемию, венозный тромбоз, мышечную гипотонию, нейропатии, ограничение движений, астено-депрессивные состояния и сенсорную недостаточность: недержание мочи, недержание кала или запоры и вегетативные дисрефлексии. Во время беременности у них может возникнуть ряд проблем, связанных с угрозой прерывания беременности, риском преждевременных родов, самопроизвольных абортов и осложнениями в родах (гипоксия плода, несвоевременное излитие околоплодных вод, кровотечения в послеродовом периоде) [5]. Такие акушерские осложнения создают потенциальную опасность как для здоровья новорожденного, так и для здоровья матери.

Материалы и методы

По представленной медицинской документации изучено течение беременности, проведено обследование и родоразрешение пациентки, беременность у которой наступила после тяжелой травмы позвоночника.

Клинический случай

Интерес представляет случай течения беременности и родов у женщины после закрытого осложненного перелома позвоночника. В 2017 году повторно беременная первородящая пациентка В., 38 лет, взята на учет в женскую консультацию в сроке 13–14 недель беременности со следующим диагнозом: беременность 13–14 недель, осложненный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) (миома матки, эрозия шейки матки, гиперплазия эндометрия); состояние после компрессионного перелома, вывиха позвоночника в 1997 году; болевой синдром.

Из общего анамнеза: в 1997 году, после падения с высоты, поступила в больницу скорой помощи с диагнозом: закрытый осложненный нестабильный компрессионный (3-й степени) перелом L3 позвонка, подвывих нижнего сегмента позвоночника, компрессия корешков конского хвоста с развитием нижней дистальной вялой параплегии, дисфункция мочевого пузыря с полной задержкой мочи.

Произведена операция: реконструкция спинномозгового канала, металлоспондилодез пластинами. Послеоперационный период осложнился нагноением с фистулизацией, смещением металлоконструкции, травмой конского хвоста металлоконструкцией. Произведена повторная операция — удаление металлоконструкции, ламинэктомия L3, реконструкция спинномозгового канала — удаление вентральной компрессии, ревизия субарахноидального пространства. После проведенного соответствующего лечения состояние улучшилось, моторно-двигательные функции частично восстановились. Повторное обследование после травмы проведено в 2010 году.

На МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлено: МР-признаки консолидированного перелома тела L3, состояние после металлоостеосинтеза (МОС). Дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника (остеохондроз). Кистозно-спаечный процесс на уровне L3, L4–L5. Протрузии дисков L2–L3, L3–L4, L4–L5. *Электронейромиография (ЭНМГ)* выявила значительное аксональное поражение малоберцовых, большеберцовых и левого икроножного нервов. *При игольчатом исследовании* левой передней большеберцовой мышцы выявлен текущий денервационный процесс. Снижено рекрутирование двигательных единиц, преобладают потенциалы двигательных единиц (ПДЕ) сниженной длительности и амплитуды, на их

фоне отдельные ПДЕ укрупнены. Картина соответствует аксонопатии. Более поздних обследований, до наступления данной беременности, у пациентки не было.

Акушерско-гинекологический анамнез. Первая беременность наступила в 1999 году, в сроке 8 недель по медицинским показаниям беременность была прервана. Вторая, настоящая беременность наступила в 2017 году на фоне нерегулярного приема орального контрацептива. Наследственный анамнез: сахарный диабет II типа у бабушки. Сопутствующие заболевания: хронический холецистит, синдром раздраженного кишечника с запорами, нейрогенный мочевой пузырь, хронический цистит, НЦД по гипертоническому типу. Беременная является инвалидом второй группы по причине наличия экстрагенитальной патологии (после травмы). От прерывания данной беременности по медицинским показаниям женщина категорически отказалась.

Течение данной беременности: в первом триместре беременности, со слов женщины, наблюдалось кровомазание в сроке 8 недель, за медицинской помощью не обращалась, лечение не проводилось, на тот момент на учете в женской консультации не состояла. При постановке на учет назначено обследование согласно приложению № 20 Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Показатели ОАК, ОАМ, биохимического исследования крови, биохимический скрининг уровней сывороточных маркеров: связанный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А) и свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина были в пределах нормы. При определении антител к бледной трепонеме в крови, определении антител классов М, G к вирусу иммунодефицита человека, определении антител классов М, G к антигену вирусного гепатита В и С в крови получены отрицательные результаты. При микроскопическом исследовании мазка из влагалища и шейки матки патологии также не выявлено. Скрининговое УЗИ в сроке 13–14 недель выявило наличие миоматозного узла, расположенного по передней стенке матки, размером до 50 мм, патологии развития плода не выявлено. При доплерометрии (ДПМ) нарушений кровотока не выявлено.

Во втором триместре пациентка находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении со следующим диагнозом. Бере-

менность 15–16 недель. Угроза выкидыша. ОАГА (миома матки). Дорсопатия пояснично-крестцовая, люмбаишалгия слева; стойкий выраженный болевой, мышечно-тонический, корешковый L5, S1 слева синдромы на фоне посттравматического остеохондроза позвоночника, спинального арахноидита на уровне L3–L5 сегментов. Проводилась сохраняющая терапия (утрожестан); терапия, направленная на улучшение микроциркуляции (по рекомендации невролога — курантил), анальгетики (по требованию). Беременность сохранена.

В сроке 17 недель находилась в инфекционном отделении по поводу острого гастроэнтерита неуточненной этиологии, средней степени тяжести. Проведено лечение, выписана в удовлетворительном состоянии. На 21 неделе беременности, с целью уточнения метода родоразрешения, консультирована нейрохирургом, травматологом, урологом. Установлен диагноз: Последствия позвоночно-спинномозговой травмы. Застарелый перелом L3 с деформацией позвоночного канала. Нижний парапарез. Дисфункция тазовых органов. Нейрогенный мочевого пузырь. Рекомендовано родоразрешение путем кесарева сечения.

В сроке 25 недель почувствовала тянущие боли внизу живота, в связи с чем госпитализирована, находилась и получала сохраняющую терапию (гинипрал — длительный токолиз, утрожестан) в отделении патологии беременных. Диагноз при выписке: Беременность 25 недель. Угроза сверхранных преждевременных родов (беременность сохранена). ОАГА. Миома матки. Последствия позвоночно-спинномозговой травмы. Застарелый перелом L3 с деформацией позвоночного канала. Нижний парапарез. Дисфункция тазовых органов. Нейрогенный мочевого пузырь. Дорсопатия пояснично-крестцовая, люмбалгия слева.

В сроке 28–29 недель беременности, с жалобами на стреляющие боли в пояснице и ногах, онемение и слабость в нижних конечностях, онемение в промежности, затруднение при мочеиспускании поступила в неврологическое отделение с диагнозом: беременность 28–29 недель. ОАГА. Миома матки. Последствия позвоночно-спинномозговой травмы (1997 год). Выраженный нижний периферический парапарез. Выраженный полирадикулярный болевой нейропатический синдром. Нарушение функции тазовых органов (нейрогенный мочевого пузырь, запоры). Проведена противовоспалительная, симптоматическая терапия (анальгетики, спазмолитики, препараты, улучшающие микроциркуляцию). Однако, несмотря на проведенную

терапию, сухожильные рефлексы с рук были повышены, с ног отсутствовали. Не передвигалась из-за болей в пояснице и ногах, с трудом поднималась с кровати, в основном пребывала в анталгической позе. Из неврологического стационара пациентка выписана домой. Проводимые скрининговые ультразвуковые исследования и ДПМ в установленные сроки беременности (21 и 33 недели) патологии со стороны плода и нарушений маточно-плацентарной гемодинамики не выявляли. Клинико-лабораторные данные в динамике на протяжении всей беременности также оставались в пределах нормы.

В сроке 33 недели беременности выполнен патронаж беременной на дому в составе врачей — акушера-гинеколога, терапевта, невролога. Пациентка предъявила жалобы на чувство тяжести в области сердца, выраженные боли в позвоночнике, ногах, онемение и слабость в ногах, запоры, затрудненное мочеиспускание, отеки на ногах. После осмотра поставлен диагноз: беременность 33 недели. ОАГА. Последствия позвоночно-спинномозговой травмы. Выраженный нижний периферический парапарез. Выраженный полирадикулярный болевой нейропатический синдром. Нарушение функции тазовых органов (нейрогенный мочевого пузырь, запоры). Отеки нижних конечностей, лимфостаз. НЦД по гипертоническому типу.

В сроке 33 недели беременная с вышеуказанными жалобами госпитализирована в отделение патологии беременных для решения вопроса о необходимости досрочного родоразрешения. Проведено клинико-лабораторное обследование, консультации смежных специалистов, контроль внутриутробного состояния плода (КТГ и ДПМ в динамике), профилактика РДС плода (в 33 недели дексаметазон по схеме), симптоматическая терапия (анальгетики по требованию при выраженном болевом синдроме). Впервые выявлен гестационный сахарный диабет, назначена коррекция питанием. Пациентка от досрочного прерывания беременности категорически отказалась и находилась в стационаре (под наблюдением) до срока 37 недель.

В сроке гестации 37 недель, по рекомендации травматолога, была произведена операция: лапаротомия по Пфанненштилю, кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Консервативная миомэктомия. Родился мальчик весом 2850 г, ростом 51 см. Оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. Послеоперационный период протекал без особенностей, шов зажил первичным натяжением. Тяжесть пациентки была обусловлена выраженной сочетанной экстрагениальной патологией. Родильница выписана на

7-е сутки после операции с ребенком и рекомендациями дальнейшего наблюдения и лечения у соответствующих специалистов.

Заключение

Клинический случай продемонстрировал течение беременности и родов у пациентки с серьезными осложнениями, возникшими после травмы позвоночника. Однако, несмотря на тяжелую экстрагенитальную патологию, беременная категорически отказалась от прерывания беременности и благодаря усилиям соответствующих специалистов выносила беременность и была родоразрешена путем кесарева сечения в сроке беременности 37 недель с рождением живого доношенного новорожденного.

Пациенток с посттравматическими изменениями опорно-двигательной системы необходимо выделять в отдельную группу риска. Такие беременные подлежат тщательному обследованию травматологом, неврологом и, по показаниям, другими специалистами в ранние сроки беременности. Тактика ведения данной категории женщин во время беременности и в родах должна быть строго индивидуализирована.

Данный клинический случай также продемонстрировал отсутствие серьезного влияния вышеуказанной патологии на детородную функцию, то есть способность пациентки к зачатию, вынашиванию беременности и деторождению.

Список литературы

1. Eckert M.J., Martin M.J. Trauma: Spinal Cord Injury. *Surg. Clin. North Am.* 2017; 97(5): 1031–1045. DOI: 10.1016/j.suc.2017.06.008
2. Повреждение спинного мозга. Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 [обновлено 01.04.2018]. Доступно: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/ru/>
3. Sterling L., Keunen J., Wigdor E., Sermer M., Maxwell C. Pregnancy outcomes in women with spinal cord lesions. *J. Obst. Gynaecol. Can.* 2013; 35(1): 39–43. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)31046-X
4. Буршинов А.О., Чукова Е.О., Порошниченко А.И. Последствия спинальной травмы и беременность. *Медицинский альманах*, 2015; 4(39): 178–181.
5. Koch J., Hodge Z.T.R., Watson M., Hooper J. Pregnancy following a spinal cord injury: inpatient management of a paraplegic patient. *J. Obst. Gynecol. Neonat. Nurs.* 2013; 42 (Suppl. 1): S101. DOI: 10.1111/1552-6909.12200

References

1. Eckert M.J., Martin M.J. Trauma: Spinal Cord Injury. *Surg. Clin. North Am.* 2017; 97(5): 1031–1045. DOI: 10.1016/j.suc.2017.06.008
2. Повреждение спинного мозга. Всемирная Организация Здравоохранения; 2013 [updated 01.04.2018]. Accessed from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/ru/> (In Russ.).
3. Sterling L., Keunen J., Wigdor E., Sermer M., Maxwell C. Pregnancy outcomes in women with spinal cord lesions. *J. Obst. Gynaecol. Can.* 2013; 35(1): 39–43. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)31046-X
4. Burshinov A.O., Chukova E.O., Poroshnichenko A.I. Consequences of spinal trauma and pregnancy. *Meditsinskii al'manakh*. 2015; 4(39): 178–181 (In Russ., English abstract).
5. Koch J., Hodge Z.T.R., Watson M., Hooper J. Pregnancy following a spinal cord injury: inpatient management of a paraplegic patient. *J. Obst. Gynecol. Neonat. Nurs.* 2013; 42 (Suppl. 1): S101. DOI: 10.1111/1552-6909.12200

Контактная информация / Corresponding author

Борщева Алла Александровна; тел.: +7 (918) 554-01-83; пер. Братский, д. 48, кв. 13, г. Ростов-на-Дону, 344082, Россия.

e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru

Alla A. Borscheva; tel.: +7 (918) 554-01-83; Bratskiy lane, 48-13, Rostov-on-Don, 344082, Russia.

e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru

