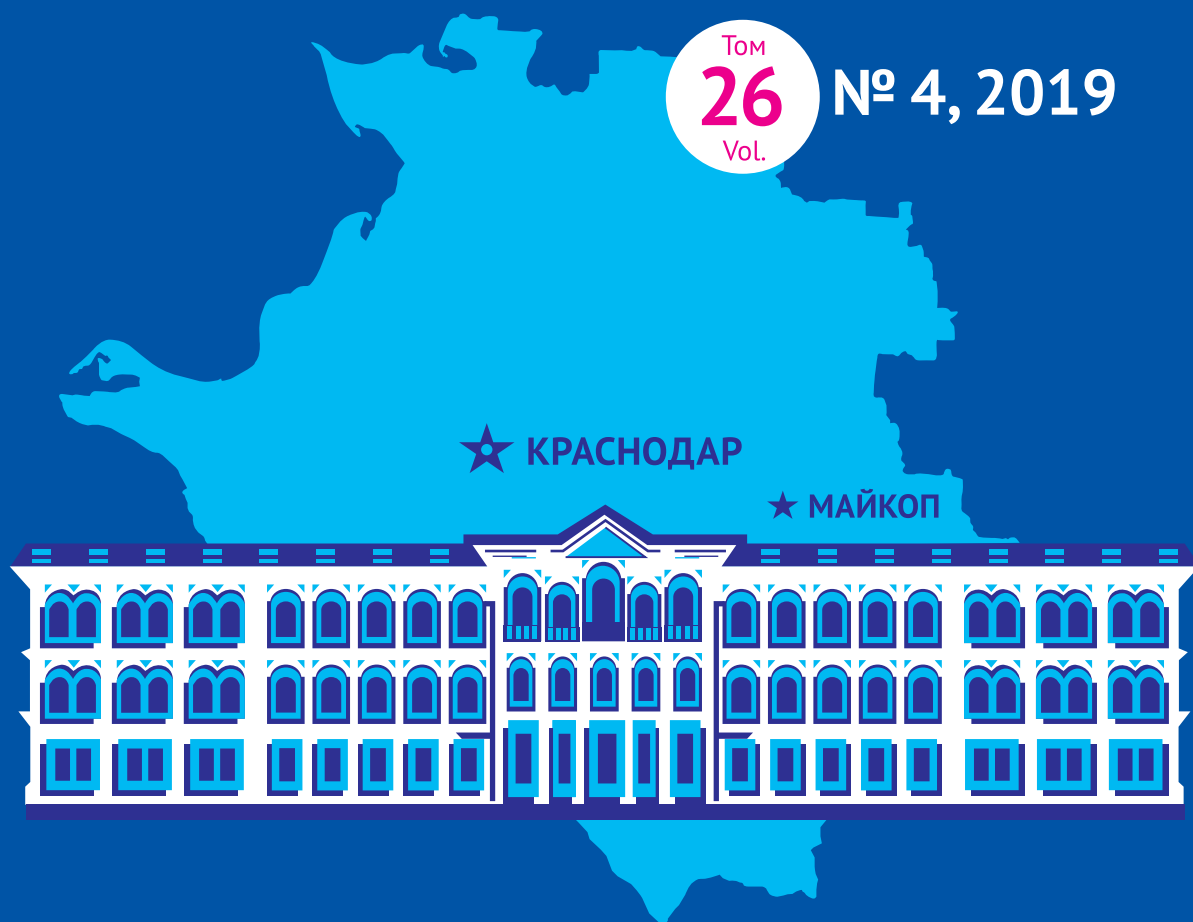


ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
26
Vol.

№ 4, 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, №4, 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, #4, 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 региональных

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)

Заведующий редакцией

Ковалева Лидя Константиновна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией 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. ака-

демика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Бакулев Андрей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия);

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

го 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);

Зефилов 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 профи-

лактической 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 образовательного 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);

Червенак Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэилл 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

Алексеевко 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 кардиологии 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 ка-

федрой 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 образовательного учреждения высшего 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 Моссовна — 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 Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением хирургии аорты и ее 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 № Р0382 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@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО Полиграфическое объединение «Плехановец» ул. Челюскина, д. 12, г. Краснодар, Краснодарский край, 350033
Подписано в печать:	27.08.2019

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 diseases,

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)

Managing editor

Lida K. Kovaleva — Candidate of Biological Sciences, Assistant at the Department of Histology with Embryology 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);

Andrey L. Bakulev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology 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);

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. Durlleshter — 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

ary 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 Preimplan-

tation 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);

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. Abdulkirimov — 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 Educational 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

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

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 Der-

matovenerology 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).

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@ksma.ru
Circulation:	500 copies.
Printing house:	Printed at Polygraphic Association "Plekhanovets" Ltd Chelyuskina str., 12, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350033, Russian Federation
Signed for printing:	27 August 2019

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А. К. Александрова, В. А. Смольяникова

Гиперэкспрессия белка р63 у пациентов с себорейным кератозом при сопутствующих нарушениях углеводного обмена ····· 18

Т. А. Дзюрич, А. И. Чесникова, В. П. Терентьев, О. Е. Коломацкая

Определение клинических особенностей и анализ концентрации маркера NT-ProBNP у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне фибрилляции предсердий и хронической обструктивной болезни легких ····· 26

Л. А. Лазарева, А. А. Тарасенко, И. Ю. Черняк

Оценка состояния центрального отдела слухового анализатора у детей с сахарным диабетом 1-го типа ····· 36

Л. А. Тимофеева, М. Г. Тухбатуллин, А. Н. Сенча

Ультразвуковая эластография в дифференциальной диагностике узловой патологии щитовидной железы ····· 45

М. М. Тлиш, Е. К. Попандопуло

Динамика показателей антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации у пациентов с микробной экземой в процессе лечения ····· 56

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

В. А. Породенко, С. А. Ануприенко, Н. А. Гарькуша, К. А. Григорян, М. Н. Яценко, Г. В. Потемкин

Динамика и структура комиссионных «врачебных» экспертиз в Краснодарском крае за 2010–2018 гг. ····· 66

Е. Н. Травенко, В. А. Породенко

Диагностика фиброза при алкогольном поражении печени ····· 76

ОБЗОРЫ

В. Ф. Беженарь, Б. В. Аракелян, В. А. Крутова, О. В. Тарабанова, А. А. Хачецукова, А. С. Турлак

Применение объемообразующих веществ в лечении стрессового недержания мочи ····· 84

О. Е. Осадчий

Гипокалиемия — клиническое значение и роль в механизмах аритмогенеза сердца ····· 94

В. Е. Триль, А. В. Бурлуцкая

Метаболическая кардиомиопатия в практике педиатра ····· 107

Е. Ю. Янчевская, О. А. Меснянкина

Лепра: современные представления о путях передачи ····· 123

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А. А. Борщева, Г. М. Перцева

Исход беременности и родов у пациентки с лимфомой Ходжкина (случай из практики) ···· 131

ЮБИЛЕИ

К 100-летию со дня рождения Б. Н. Эсперова ······ 138

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

Alexandra K. Alexandrova, Vera A. Smolyannikova

Overexpression of p63 Protein in Patients with Seborrheic Keratosis in the Setting of Carbohydrate Metabolism Disorders ····· 18

Tatiana A. Dzyurich, Anna I. Chesnikova, Vladimir P. Terentyev, Olga E. Kolomatskaya

Clinical Features and the NT-proBNP Marker in Patients with Chronic Heart Failure in the Setting of Atrial Fibrillation and Chronic Obstructive Pulmonary Disease ····· 26

Larisa A. Lazareva, Alevtina. A. Tarasenko, Irina. Yu. Chernya

Central Part of the Auditory Analyser in Children with Type 1 Diabetes ····· 36

Lubov A. Timofeeva, Munir G. Tukhbatullin, Alexandr N. Sencha

Ultrasonic Elastography in the Differential Diagnosis of Thyroid Nodular Pathology ····· 45

Marina M. Tlish, Elena K. Popandopulo

Dynamics of the Antioxidant System and Endogenous Intoxication in Patients Being Treated for Microbial Eczema ····· 56

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Valery A. Porodenko, Sergey A. Anuprienko, Natalya A. Garkusha,

Kamila A. Grigoryan, Mariya N. Yashchenko, Georgy V. Potemkin

Dynamics and Structure of Expert Panel Examinations in Medical Malpractice Cases in the Krasnodar Krai (2010–2018) ····· 66

Elena N. Travenko, Valery A. Porodenko

Diagnostics of Fibrosis in Alcoholic Liver Damage ····· 76

REVIEWS

Vitaly F. Bezhenar, Byuzand V. Arakelyan, Victoria A. Krutova, Olga V. Tarabanova,

Aminat A. Khachetsukova, Anastasia S. Turlak

Urethral Bulking Agents in the Treatment of Stress Urinary Incontinence ····· 84

Oleg E. Osadchii

Hypokalaemia: Clinical Significance and Role in the Mechanisms Underlying Cardiac Arrhythmogenesis ····· 94

Viktoriya E. Tril, Alla V. Burlutskaya

Metabolic Cardiomyopathy in Paediatric Practice ····· 107

Elena Yu. Yanchevskaya, Olga A. Mesnyankina

Leprosy: Modern Views on the Modes of its Transmission ····· 123

CLINICAL CASE

Alla A. Borscheva, Galina M. Pertseva

Outcome of Pregnancy and Labour in a Patient with Hodgkin's Lymphoma (Clinical Case) · · · · · 131

ANNIVERSARY

Boris N. Esperov · · · · · 138

ГИПЕРЭКСПРЕССИЯ БЕЛКА Р63 У ПАЦИЕНТОВ С СЕБОРЕЙНЫМ КЕРАТОЗОМ ПРИ СОПУТСТВУЮЩИХ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

А. К. Александрова*, В. А. Смольяникова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Цель: определить экспрессию белка р63 у пациентов с себорейным кератозом при наличии или отсутствии у них нарушений углеводного обмена.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 130 пациентов с себорейным кератозом. По результатам консультации эндокринолога они были разделены на две группы: в I группу вошли 68 человек, из них с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа — 44 пациента, с нарушенной толерантностью к глюкозе — 24 пациента. Во II группу вошли пациенты без нарушений углеводного обмена — 62 человека. Проводилось гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с моноклональными антителами к р63. Результаты ИГХ-исследования оценивали по количеству окрашенных клеток опухоли: 0 — отсутствие реакции или слабое окрашивание менее 10% клеток; 1 — окраска от 10 до 30% клеток опухоли, 2 — окраска более 30% клеток опухоли; по интенсивности окраски: слабая (+) и выраженная (++).

Результаты. При ИГХ-исследовании с моноклональными антителами к р63 положительная реакция регистрировалась в 82,3% случаев. В 65 себорейных кератомах (СК) (50%) присутствовала диффузная выраженная экспрессия р63. Слабая ядерная окраска, от 10 до 30% клеток, регистрировалась в 42 СК (32,3%). Была выявлена высокая корреляционная зависимость экспрессии р63 в СК от наличия у пациентов нарушений углеводного обмена ($R = 0,82$, $p = 0,0000001$). У пациентов с нарушениями углеводного обмена достоверно выше регистрировалась гиперэкспрессия р63 в СК — в 89,7% случаев по сравнению с 6,4% у пациентов без нарушений углеводного обмена ($p = 0,00001$).

Заключение. Гиперэкспрессия р63 при себорейном кератозе коррелирует с наличием хронической гипергликемии у пациентов. Нарушения клеточного метаболизма приводят к изменениям баланса между изоформами р63 и играют важную роль в патогенезе себорейного кератоза.

Ключевые слова: себорейный кератоз, белок р63, сахарный диабет 2-го типа

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Александрова А.К., Смольяникова В.А. Гиперэкспрессия белка р63 у пациентов с себорейным кератозом при сопутствующих нарушениях углеводного обмена. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 18–25. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-XX-18-25>

Поступила 19.06.2019

Принята после доработки 20.06.2019

Опубликована 27.08.2019

OVEREXPRESSION OF P63 PROTEIN IN PATIENTS WITH SEBORRHEIC KERATOSIS IN THE SETTING OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

Alexandra K. Alexandrova*, Vera A. Smolyannikova

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University),
Trubetskaya str., 8–2, Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Aim. The paper studies p63 expression in patients with seborrheic keratosis in the presence or absence of carbohydrate metabolism disorders.

Materials and methods. The study involved 130 patients with seborrheic keratosis. Following the endocrinologist's consultation, the patients were divided into two groups. The first group comprised 68 people: 44 patients with type 2 diabetes and 24 patients with impaired glucose tolerance. The second group was composed of patients without carbohydrate metabolism disorders (62 people). The authors performed a histological study and an immunohistochemical (IHC) test using monoclonal antibodies to p63. The results of the IHC test were analysed according to the number of stained tumour cells: 0 — no response or weak staining of less than 10% of the cells, 1 — from 10% to 30% of tumour cells are stained, 2 — staining of more than 30% of tumor cells; as well as according to the colour intensity: weak (+) and marked (++).

Results. The IHC test using monoclonal antibodies to p63 produced a positive reaction in 82.3% of cases. Sixty-five seborrheic keratomas (SK) (50%) exhibited a diffuse pronounced expression of p63. Weak nuclear staining (10%–30% of cells) was recorded in 42 SKs (32.3%). The study revealed a high correlation dependence of p63 expression in SK on the presence of carbohydrate metabolism disorders in patients ($R = 0.82$, $p = 0.0000001$). Thus, in patients with carbohydrate metabolism disorders, overexpression of p63 in SKs was found to be significantly higher — 89.7%, as compared to 6.4% in patients without impaired carbohydrate metabolism ($p = 0.00001$).

Conclusion. P63 overexpression in seborrheic keratosis correlates with the presence of chronic hyperglycemia in patients. Disruption of cellular metabolism leads to changes in the balance between p63 isoforms and plays an important role in the pathogenesis of seborrheic keratosis.

Keywords: seborrheic keratosis, protein p63, type 2 diabetes mellitus

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

For citation: Alexandrova A.K., Smolyannikova V.A. Overexpression of p63 Protein in Patients with Seborrheic Keratosis in the Setting of Carbohydrate Metabolism Disorders. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 18–25. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-XX-18-25>

Submitted 19.06.2019

Revised 20.06.2019

Published 27.08.2019

Введение

Белок р63, продукт гена TP63, играет ключевую роль в морфогенезе эпидермиса и относится к семейству белков р53, включающему в себя транскрипционные факторы р53, р63 и р73 [1]. Имея достаточно высокую степень гомологии в участках трансактивационного (ТА) (~30%), центрального ДНК-связывающего (DBD) (~60%) и олигомеризационного доменов (OD) (~30%), эти белки способны связываться с общими генами — мишенями и участвовать в регуляции апоптоза, процессах остановки клеточного цикла в ответ на генотоксический стресс. Все три белка семейства имеют множество изоформ, обладающих (ТА-формы) и не обладающих (ΔDN-формы) трансактивационным доменом [2]. Именно нарушение регуляции белков семейства р53 и баланса между изоформами играет критическую роль в развитии опухолей и формировании резистентности к химиотерапии [3].

Изоформы, содержащие трансактивационный домен, выполняют в клетках типичные для семейства белка р53 функции проапоптотического транскрипционного фактора — индуцируют апоптоз, старение, и препятствуют продвижению клетки по клеточному циклу [4]. ΔDNp63 является доминирующей изоформой в большинстве эпителиальных клеток [3] и важна для развития и сохранения стволовых клеток ороговевающего эпителия и железистой ткани [5]. Однако в процессе исследований выяснилась и другая важная функция изоформ белка р63 — участие в регуляции липидного и углеводного обмена клеток [6]. Так, у трансгенных (TArp63 null) мышей развивалось преждевременное старение и инсулинорезистентность, приводящая к ожирению и сахарному диабету 2-го типа. Данные нарушения формируются даже при низкокалорийной пище [7]. Вызывает интерес и повышение экспрессии TArp63 в коже под воздействием метформина [8].

Экспрессия белка р63 наиболее изучена при злокачественных опухолях человека, для которых не характерна потеря его экспрессии или мутации. Наоборот, в них часто отмечается повышение экспрессии белка р63, причем преимущественно его транскрипционно-неактивных ΔDN-форм [3, 9]. Так, гиперэкспрессия белка р63 наблюдается в большинстве случаев базальноклеточной карциномы, а также плоскоклеточной низкодифференцированной формы карциномы кожи, шейки матки, легких и свидетельствует о плохом прогнозе заболевания [3, 10, 11]. Поэтому обнаруженная гиперэкспрессия белка р63, причем преимущественно его ΔNp63а-

изоформы [12, 13], при себорейном кератозе вызывает много вопросов, учитывая доброкачественную природу опухоли. Единичные исследования на малом количестве материала не позволяют в полной мере судить о роли нарушений экспрессии белка р63 в патогенезе себорейного кератоза. Тем более что этиологический фактор себорейного кератоза не установлен, несмотря на высокую распространенность и многочисленность исследований, ему посвященных [14, 15]. Частое сочетание себорейного кератоза с сахарным диабетом 2-го типа у пациентов [16, 17], учитывая участие белка р63 в регуляции углеводного обмена в клетках, определило цели нашего исследования.

Цель исследования: определить экспрессию белка р63 у пациентов с себорейным кератозом при наличии или отсутствии у них нарушений углеводного обмена.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 130 пациентов с себорейным кератозом: 83 (63,8%) женского и 47 (36,2%) мужского пола в возрасте от 45 до 78 лет (средний возраст — 63,5 ± 8,0 года, медиана — 63 года). Всем пациентам проводилась консультация эндокринолога, который верифицировал диагноз СД 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) с применением дополнительных методов исследования (уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c} — норма <6,0%), однократный пероральный глюкозотолерантный тест (норма <5,6 ммоль/л натощак, через 2 часа <7,8 ммоль/л), трехкратный анализ глюкозы капиллярной крови). По результатам консультации пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена в анамнезе. В первую группу вошли 68 человек, из них СД 2-го типа был диагностирован у 44 (из них у 23 впервые), НТГ — у 24 пациентов (впервые). Во вторую группу вошли пациенты с себорейным кератозом без нарушений углеводного обмена — 62 человека. Гистологическое исследование проводилось всем пациентам. Для иссечения выбиралась себорейная кератома (СК) в виде плоского, умеренно пигментированного очага овальной формы, не более 2 см в диаметре, с гиперкератотической поверхностью. Хирургическим путем под местной анестезией 0,5% раствором новокаина иссекалась вся опухоль в пределах здоровых тканей, отступая от ее края не менее чем 0,5 см. Забор проводился с кожи живота, спины, боковых поверхностей туловища.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От всех обследованных получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Материал обрабатывали по стандартной методике, с заливкой в парафиновые блоки, из которых готовили гистологические препараты с окраской гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ-исследование) проводили стрептавидин-биотин-пероксидазным методом по общепринятой схеме на парафиновых срезах толщиной 5 мкм. Использовались мышиные моноклональные антитела к p63 (Dako Cytomation, Denmark), разведение 1:1000, clone 4 A4, специфичный для выявления TAp63α-, TAp63γ-, ΔNp63α-, ΔNp63γ-изоформ белка p63. В качестве позитивного и негативного контроля использовали рекомендованные производителями образцы тканей.

Результаты ИГХ-исследования оценивали по количеству окрашенных клеток опухоли по балльной шкале: 0 — отсутствие реакции или слабое окрашивание менее 10% клеток; 1 — окраска от 10 до 30% клеток опухоли; 2 — окраска более 30% клеток опухоли; а также по интенсивности окраски — слабая (+) и выраженная (++). При выраженной окраске ядра клеток опухоли окрашивались в коричневый цвет полностью,

при слабой — в виде широкого кольца с более светлым центром.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей были проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v21. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95% точности). Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену [22].

Результаты и обсуждение

При ИГХ-исследовании с моноклональными антителами к белку p63 положительная реакция регистрировалась в 82,3% случаев (107 СК), разной степени интенсивности. В 65 СК (50%) присутствовала диффузная выраженная экспрессия белка p63 более чем в 30% клеток опухоли (рис.).

Кроме того, в прилегающем к опухоли неизменном эпидермисе зона экспрессии белка p63 была расширена вплоть до рогового слоя, также регистрировалась окраска клеток волосяного фолликула и сальных желез. Слабая ядерная окраска, от 10 до 30% клеток, регистрировалась в 42 СК (32,3%) преимущественно в зоне дермоэпидермальной границы, причем

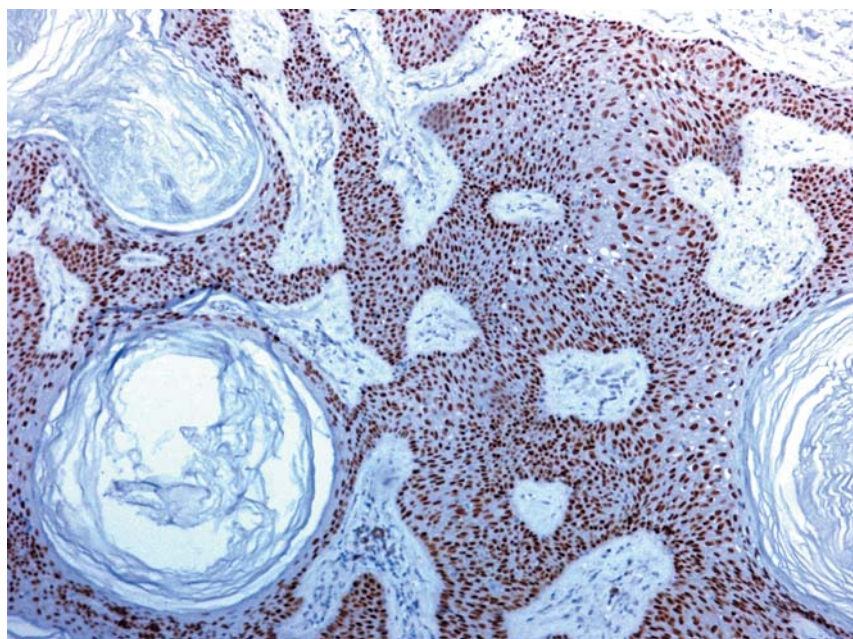


Рис. Диффузная экспрессия моноклональных антител к p63 более чем в 30% клеток себорейной кератомы. Иммунопероксидазный метод, $\times 100$.

Fig. Diffuse expression of monoclonal antibodies to p63 in more than 30% of cells of seborrheic keratoma. Immunoperoxidase method, $\times 100$.

Таблица 1. Взаимосвязь экспрессии p63 в СК и наличия нарушений углеводного обмена у пациентов с себорейным кератозом**Table 1.** Correlation between p63 expression and the presence of carbohydrate metabolism disorders in patients with seborrheic keratosis

p63	Нарушения углеводного обмена				Достоверность различия, <i>p</i>
	нет, <i>n</i> = 62		есть, <i>n</i> = 68		
	абс.	%	абс.	%	
Отсутствует	23	37,1	—	—	0,00001
10–30% клеток	35	56,5	7	10,3	0,00001
Более 30% клеток	4	6,4	61	89,7	0,00001

количество положительно окрашенных клеток уменьшалось к роговому слою. В прилежащем неизмененном эпидермисе при слабой окраске в опухоли или ее отсутствии (17,7% случаев) всегда регистрировалась положительная реакция с моноклональными антителами к белку p63 в виде слабой по интенсивности окраски ядер клеток базального слоя.

При сопоставлении с клиническими данными пациентов была выявлена высокая корреляционная зависимость экспрессии белка p63 в СК от наличия у пациентов нарушений углеводного обмена ($R = 0,82$, $p = 0,0000001$). Так, у пациентов с нарушениями углеводного обмена достоверно выше регистрировалась гиперэкспрессия белка p63 в СК — в 89,7% случаев по сравнению с 6,4% у пациентов без нарушений углеводного обмена ($p = 0,00001$) (табл.)

При сопутствующем СД 2-го типа (44 пациента) гиперэкспрессия белка p63 в СК наблюдалась в 100% случаев, при НТГ (24 пациента) — у 17 пациентов (70,8%), у остальных регистрировалась слабая экспрессия. Отсутствие экспрессии белка p63 встречалось исключительно у пациентов без нарушений метаболизма углеводов ($p = 0,00001$).

Известно, что в непораженном эпидермисе белок p63 экспрессируется в клетках базального слоя [18], тогда как при себорейном кератозе выявлялась либо гиперэкспрессия белка p63, либо его снижение, в ряде случаев ниже порога детекции ИГХ-тестами. Выраженность реакции с моноклональными антителами к белку p63 в СК прямо коррелировала с наличием

у пациентов нарушений углеводного обмена, причем расширение экспрессии наблюдалось и в прилежащем к опухоли неизмененном эпидермисе. Себорейный кератоз является доброкачественной эпителиальной опухолью, вопрос о его возможной злокачественной трансформации для большинства исследователей остается спорным [19, 20]. Гиперэкспрессия белка p63, характерная для злокачественных новообразований, при себорейном кератозе, на наш взгляд, обусловлена повышением преимущественно транскрипционно-неактивных Δ DN-форм p63, что находит подтверждение и в исследованиях зарубежных авторов [13]. Повышение экспрессии белка p63 происходит вследствие значительного нарушения клеточного гомеостаза и служит необходимым фактором стабилизации гликолиза, однако в то же время отражает низкую, недостаточную дифференцировку клеток на фоне ингибирования апоптоза. Это согласуется с основным взглядом на патогенез себорейного кератоза, а именно — формированием опухоли из-за «старения кератиноцитов» [21]. Наличие хронической гипергликемии у пациентов способствует ускоренному старению клеток, нарушениям клеточного цикла, росту и распространению СК.

Заключение

Таким образом, выявленная гиперэкспрессия белка p63 при себорейном кератозе коррелирует с наличием хронической гипергликемии у пациентов. Нарушения клеточного метаболизма приводит к изменениям баланса между изоформами белка p63 и играет важную роль в патогенезе себорейного кератоза.

Список литературы

- Gonfloni S., Caputo V., Iannizzotto V. P63 in health and cancer. *Int. J. Dev. Biol.* 2015; 59(1–3): 87–93. DOI: 10.1387/ijdb.150045sg
- Дакс А.А., Петухов А.В., Шувалов А.Ю., Васильева Е.А., Мелино Д., Барлев Н.А., Федорова О.А. Онкосупрессор p63 регулирует экспрессию убиквитинлигазы Pirh2. *Цитология*. 2015; 57(12): 876–879.
- Wei J., Zaika E., Zaika A. p53 family: role of protein isoforms in human cancer. *J. Nucl. Acids.* 2012; 687359. DOI: 10.1155/2012/687359
- Wang N., Guo L., Rueda B.R., Tilly J.L. Cables1 protects p63 from proteasomal degradation to ensure deletion of cells after genotoxic stress. *EMBO Rep.* 2010; 11(8): 633–639. DOI: 10.1038/embor.2010.82
- Pignon J.C., Grizzanzio C., Geng Y., Song J., Shivasani R.A., Signoretti S. p63-expressing cells are the stem cells of developing prostate, bladder, and colorectal epithelia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(20): 8105–8110. DOI: 10.1073/pnas.1221216110
- Candi E., Agostini M., Melino G., Bernassola F. How the TP53 family proteins TP63 and TP73 contribute to tumorigenesis: regulators and effectors. *Hum. Mutat.* 2014; 35(6): 702–714. DOI: 10.1002/humu.22523
- Napoli M., Flores E.R. The family that eats together stays together: new p53 family transcriptional targets in autophagy. *Genes. Dev.* 2013; 27(9): 971–974. DOI: 10.1101/gad.219147.113
- Su X., Gi Y.J., Charkravarti D., Chan I.L., Zhang A., Xia X., Tsai K.Y., Flores E.R. Tap63 is a master transcriptional regulator of lipid and glucose metabolism. *Cell Metab.* 2012; 16(4): 511–525. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.09.006
- Sakiz D., Turkmenoglu T.T., Kabukcuoglu F. The expression of p63 and p53 in keratoacanthoma and intraepidermal and invasive neoplasms of the skin. *Pathol. Res. Pract.* 2009; 205(9): 589–594. DOI: 10.1016/j.prp.2009.01.010
- Park S., Lee S., Kim J., Kim G., Park K.H., Kim T.U., Chung D., Lee H. Δ Np63 to TAp63 expression ratio as a potential molecular marker for cervical cancer prognosis. *PLoS One.* 2019; 14(4): e0214867. DOI: 10.1371/journal.pone.0214867
- Re M., Magliulo G., Ferrante L., Zizzi A., Santarelli A., Stramazzotti D., Muzio L.L., Goteri G., Rubini C. p63 expression in laryngeal squamous cell carcinoma is related to tumor extension, histologic grade, lymph node involvement and clinical stage. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2013; 27(1): 121–129.
- Chen H., Takahara M., Xie L., Takeuchi S., Tu Y., Nakahara T., Uchi H., Moroi Y., Furue M. Levels of the EMT-related protein Snail/Slug are not correlated with p53/p63 in cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Cutan. Pathol.* 2013; 40(7): 651–656. DOI: 10.1111/cup.12142
- Seo E.Y., Lee D.H., Lee Y., Cho K.H., Eun H.C., Chung J.H. Microarray analysis reveals increased expression of Δ Np63 α in seborrheic keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166(2): 337–342. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10665.x
- Roh N.K., Hahn H.J., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Clinical and histopathological investigation of seborrheic keratosis. *Ann. Dermatol.* 2016; 28(2): 152–158. DOI: 10.5021/ad.2016.28.2.152
- Молочков В.А., Молочков А.В., Хлебникова А.Н., Кунцевич Ж.С. *Эпителиальные опухоли кожи*. М.: БИНОМ; 2012: 224.
- Saraiya A., Al-Shoha A., Brodell R.T. Hyperinsulinemia associated with acanthosis nigricans, finger pebbles, acrochordons, and the sign of Leser-Trélat. *Endocr. Pract.* 2013; 19(3): 522–525. DOI: 10.4158/EP12192.RA
- Александрова А.К., Смольяникова В.А. Особенности течения себорейного кератоза у пациентов с нарушением углеводного обмена. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018; 94(5): 33–38. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-33-38
- Seo E.Y., Lee D.H., Lee Y., Cho K.H., Eun H.C., Chung J.H. Microarray analysis reveals increased expression of Δ Np63 α in seborrheic keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166(2): 337–342. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10665.x
- Cimpean I., Theate I., Vanhootehem O. Seborrheic keratosis evolution into squamous cell carcinoma: A truly modified sun-related tumor? A case report and review of the literature. *Dermatol. Reports.* 2019; 11(1): 7999. DOI: 10.4081/dr.2019.7999
- Kurihara Y., Furue M. Occult basal cell carcinoma arising in seborrheic keratosis. *Case Rep. Dermatol.* 2019; 11(1): 48–51. DOI: 10.1159/000497067
- Hillen L.M., Rennspiess D., Speel E.J., Haugg A.M., Winnepenninckx V., ZurHausen A. Detection of merkel cell polyomavirus in seborrheic keratosis. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 2648. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02648
- Клюшин Д.А., Петунин Ю.И. *Доказательная медицина: Применение статистических методов*. М.: Диалектика; 2017: 316.

References

- Gonfloni S., Caputo V., Iannizzotto V. P63 in health and cancer. *Int. J. Dev. Biol.* 2015; 59(1–3): 87–93. DOI: 10.1387/ijdb.150045sg
- Daks A.A., Petukhov A.V., Shuvalov A.Yu., Vasil'eva E.A., Melino D., Barlev N.A., Fedorova O.A. Tumor suppressor p63 regulates expression of ubiquitin ligase Pirh2. *Tsitologiya*. 2015; 57(12): 876–879 (In Russ., English abstract).
- Wei J., Zaika E., Zaika A. p53 family: role of protein isoforms in human cancer. *J. Nucl. Acids*. 2012; 687359. DOI: 10.1155/2012/687359
- Wang N., Guo L., Rueda B.R., Tilly J.L. Cables1 protects p63 from proteasomal degradation to ensure deletion of cells after genotoxic stress. *EMBO Rep.* 2010; 11(8): 633–639. DOI: 10.1038/embor.2010.82
- Pignon J.C., Grizzanzio C., Geng Y., Song J., Shivasani R.A., Signoretti S. p63-expressing cells are the stem cells of developing prostate, bladder, and colorectal epithelia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110(20): 8105–8110. DOI: 10.1073/pnas.1221216110
- Candi E., Agostini M., Melino G., Bernassola F. How the TP53 family proteins TP63 and TP73 contribute to tumorigenesis: regulators and effectors. *Hum. Mutat.* 2014; 35(6): 702–714. DOI: 10.1002/humu.22523
- Napoli M., Flores E.R. The family that eats together stays together: new p53 family transcriptional targets in autophagy. *Genes. Dev.* 2013; 27(9): 971–974. DOI: 10.1101/gad.219147.113
- Su X., Gi Y.J., Charkravarti D., Chan I.L., Zhang A., Xia X., Tsai K.Y., Flores E.R. Tap63 is a master transcriptional regulator of lipid and glucose metabolism. *Cell Metab.* 2012; 16(4): 511–525. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.09.006
- Sakiz D., Turkmenoglu T.T., Kabukcuoglu F. The expression of p63 and p53 in keratoacanthoma and intraepidermal and invasive neoplasms of the skin. *Pathol. Res. Pract.* 2009; 205(9): 589–594. DOI: 10.1016/j.prp.2009.01.010
- Park S., Lee S., Kim J., Kim G., Park K.H., Kim T.U., Chung D., Lee H. Δ Np63 to TAp63 expression ratio as a potential molecular marker for cervical cancer prognosis. *PLoS One*. 2019; 14(4): e0214867. DOI: 10.1371/journal.pone.0214867
- Re M., Magliulo G., Ferrante L., Zizzi A., Santarelli A., Stramazzotti D., Muzio L.L., Goteri G., Rubini C. p63 expression in laryngeal squamous cell carcinoma is related to tumor extension, histologic grade, lymph node involvement and clinical stage. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2013; 27(1): 121–129.
- Chen H., Takahara M., Xie L., Takeuchi S., Tu Y., Nakahara T., Uchi H., Moroi Y., Furue M. Levels of the EMT-related protein Snail/Slug are not correlated with p53/p63 in cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Cutan. Pathol.* 2013; 40(7): 651–656. DOI: 10.1111/cup.12142
- Seo E.Y., Lee D.H., Lee Y., Cho K.H., Eun H.C., Chung J.H. Microarray analysis reveals increased expression of Δ Np63 α in seborrheic keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166(2): 337–342. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10665.x
- Roh N.K., Hahn H.J., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Clinical and histopathological investigation of seborrheic keratosis. *Ann. Dermatol.* 2016; 28(2): 152–158. DOI: 10.5021/ad.2016.28.2.152
- Molochkov V.A., Molochkov A.V., Khlebnikova A.N., Kuntsevich Zh.S. *Epitelial'nye opukholi kozhi [Epithelial tumors of the skin]*. Moscow: BINOM; 2012: 224 (In Russ.).
- Saraiya A., Al-Shoha A., Brodell R.T. Hyperinsulinemia associated with acanthosis nigricans, finger pebbles, acrochordons, and the sign of Leser-Trélat. *Endocr. Pract.* 2013; 19(3): 522–525. DOI: 10.4158/EP12192.RA
- Aleksandrova A.K., Smol'yannikova V.A. Features of seborrheic keratoses in patients with carbohydrate metabolism disorders. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018; 94(5): 33–38 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-33-38
- Seo E.Y., Lee D.H., Lee Y., Cho K.H., Eun H.C., Chung J.H. Microarray analysis reveals increased expression of Δ Np63 α in seborrheic keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166(2): 337–342. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10665.x
- Cimpean I., Theate I., Vanhootehem O. Seborrheic keratosis evolution into squamous cell carcinoma: A truly modified sun-related tumor? A case report and review of the literature. *Dermatol. Reports*. 2019; 11(1): 7999. DOI: 10.4081/dr.2019.7999
- Kurihara Y., Furue M. Occult basal cell carcinoma arising in seborrheic keratosis. *Case Rep. Dermatol.* 2019; 11(1): 48–51. DOI: 10.1159/000497067
- Hillen L.M., Rennspiess D., Speel E.J., Haugg A.M., Winnepenninckx V., ZurHausen A. Detection of merkel cell polyomavirus in seborrheic keratosis. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 2648. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02648
- Klyushin D.A., Petunin Yu.I. *Dokazatel'naya meditsina: Primenenie statisticheskikh metodov [Evidence based medicine: using statistical methods]*. Moscow: Dialektika; 2017: 316 (In Russ.).

Сведения об авторах / Information about the authors

Александрова Александра Константиновна* — кандидат медицинских наук, докторант кафедры патологической анатомии им. А.М. Струкова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: e-mail: veter278@rambler.ru, тел.: +7 (903) 242-88-16;

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия.

Смольяникова Вера Анатольевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии им. А.М. Струкова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Alexandra K. Alexandrova* — Cand. Sci. (Med.), a doctoral candidate at the Department for Pathological Anatomy named after A.M. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: e-mail: veter278@rambler.ru, tel.: +7 (903) 242-88-16;

Trubetskaya str., 8–2, Moscow, 119991, Russia.

Vera A. Smolyannikova — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department for Pathological Anatomy named after A.M. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ МАРКЕРА NT-ProBNP У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Т. А. Дзюрич*, А. И. Чесникова, В. П. Терентьев, О. Е. Коломацкая

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия

Аннотация

Цель: определение клинических особенностей и анализ концентрации маркера сердечной недостаточности (СН) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. 120 пациентов были распределены в следующие группы: основная группа — пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ ($n = 29$), 1-я группа сравнения — пациенты с ХОБЛ без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ($n = 28$), 2-я группа сравнения — пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП ($n = 30$), 3-я группа сравнения — пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ ($n = 33$). Всем пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) проводили оценку клинических симптомов с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС), толерантности к физической нагрузке при помощи теста 6-минутной ходьбы (6 МТХ). В группах больных с ХОБЛ оценивали степень выраженности одышки (шкала mMRC). Анализ концентрации NT-proBNP проводился с помощью набора реагентов NT-proBNP SK-1204 Biomedica.

Результаты. При проведении сравнительного анализа клинических проявлений ХСН по ШОКС в исследуемых группах установлены более высокие значения медианы по шкале в группе больных с ХСН, ФП и ХОБЛ по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ ($p < 0,001$). Межгрупповой анализ симптома одышки по шкале mMRC позволил выявить наименьшую степень выраженности одышки в группе с ХОБЛ без ССЗ, которая статистически значимо отличалась от аналогичного показателя у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ($p = 0,015$). Результаты 6 МТХ не позволили установить значимых различий в группах ($p = 0,017$). При оценке уровня маркера сердечной недостаточности установлены более высокие значения концентрации NT-proBNP в группе пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ, которые превышали концентрацию соответствующего маркера у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ($p = 0,0003$), а также у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ ($p = 0,01$).

Заключение. У пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с группой больных с ХСН и ФП без ХОБЛ установлена более высокая степень выраженности клинических симптомов СН, что обусловлено наличием хронического бронхообструктивного синдрома. Определен статистически значимый более высокий уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ, что связано с наличием гемодинамической нагрузки на оба желудочка сердца в условиях взаимного влияния ФП и хронической бронхообструкции на гемодинамику малого круга кровообращения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; хроническая обструктивная болезнь легких; фибрилляция предсердий; маркеры сердечной недостаточности

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Дзюрич Т.А., Чесникова А.И., Терентьев В.П., Коломацкая О.Е. Определение клинических особенностей и анализ концентрации маркера NT-proBNP у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне фибрилляции предсердий и хронической обструктивной болезни легких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 26–35. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-26-35>

Поступила 19.06.2019

Принята после доработки 28.06.2019

Опубликована 27.08.2019

CLINICAL FEATURES AND THE NT-ProBNP MARKER IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN THE SETTING OF ATRIAL FIBRILLATION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Tatiana A. Dzyurich*, Anna I. Chesnikova, Vladimir P. Terentyev,
Olga E. Kolomatskaya

Rostov State Medical University,
Nakhichevansky per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

Aim: To determine the clinical features and analyse the concentration of the heart failure (HF) marker in patients with atrial fibrillation (AF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods: 120 patients were divided into the following groups: 1) experimental group including patients with chronic heart failure (CHF), AF and COPD ($n = 29$); 2) comparison group 1 including patients with COPD, but without cardiovascular diseases (CVD) ($n = 28$); 3) comparison group 2 consisting of patients with CHF and COPD, but without AF ($n = 30$); 4) comparison group 3 comprising patients with CHF and AF, but without COPD ($n = 33$). Clinical symptoms and tolerance to physical load were assessed for all patients with CHF using the clinical condition scale (CCS) and the 6 Minute Walk Test (6MWT), respectively. The severity of dyspnoea was assessed (mMRC scale) in the groups of patients with COPD. The concentration of NT-proBNP was analysed using a Biomedica NT-proBNP reagent pack (SK-1204).

Results: A comparative analysis of the CHF clinical manifestations (according to CCS) in the study groups showed higher median values in the group of patients with CHF, AF and COPD, as compared to the same indicator in patients with CHF and AF, but without COPD ($p < 0.001$). An intergroup analysis of the dyspnoea symptom using the mMRC scale showed the lowest degree of dyspnoea in the group with COPD and without CVD, which significantly differed from the same indicator in patients with CHF and COPD, but without AF ($p = 0.015$). The 6MWT results did not reveal significant differences between the groups ($p = 0.017$). In assessing the level of the HF marker, higher concentrations of NT-proBNP were found in the group of patients with CHF, AF and COPD, which exceeded its concentration in patients with CHF and COPD, but without AF ($p = 0.0003$), as well as in patients with CHF and AF, but without COPD ($p = 0.01$).

Conclusion: 1. Due to the presence of chronic bronchial obstructive syndrome, higher severity of clinical HF symptoms was established in patients with CHF, AF and COPD – as compared to the group including patients with CHF and AF, but without COPD. 2. A statistically significant higher level of NT-proBNP was determined in patients with CHF, AF and COPD, which is associated with the presence of hemodynamic load on both ventricles of the heart under the

mutual influence of AF and chronic bronchial obstruction on the hemodynamics of the pulmonary circulation.

Keywords: chronic heart failure; chronic obstructive pulmonary disease; atrial fibrillation; heart failure markers

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

For citation: Dzyurich T.A., Chesnikova A.I., Terentyev V.P., Kolomatskaya O.E. Clinical Features and the NT-proBNP Marker in Patients with Chronic Heart Failure in the Setting of Atrial Fibrillation and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 26–35 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-26-35>

Submitted 19.06.2019

Revised 28.06.2019

Published 27.08.2019

Введение

По данным современной литературы, смертность от ХСН в Российской Федерации составляет около 6%, у больных терминальной ХСН достигает 12% [1]. Таким образом, несмотря на успехи в диагностике и лечении ХСН в последние годы [2], риск неблагоприятных исходов при данном заболевании по-прежнему остается высоким. Безусловно, вероятность развития фатальных исходов у больных ХСН увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний, обуславливающих позднюю диагностику СН и трудности подбора адекватной медикаментозной терапии. Так, по данным одного из зарубежных исследований установлено, что у пациентов с ХСН и ХОБЛ показатель смертности на 17,6% превышал аналогичный показатель в группе ХСН без сопутствующих бронхообструктивных заболеваний [3]. Наряду с этим ХОБЛ является одним из наиболее сложно диагностируемых заболеваний при ХСН, что обусловлено наличием сходных симптомов, несмотря на различный механизм их образования. Основными клиническими симптомами, позволяющими выявлять наличие у пациента ХСН, являются одышка, утомляемость и снижение толерантности пациентов к физической нагрузке. Вместе с тем одним из наиболее частых симптомов при ХОБЛ также является одышка, возникающая из-за нарушения газообмена на фоне снижения эластичности альвеол и хронического воспалительного процесса.

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (2017 г.), для установления наличия СН кроме оценки клинических симптомов и признаков необходимо определение уровня маркеров СН (NT-proBNP — N-концевого полипептида мозгового натрийуретического гормона или BNP), что особенно актуально для коморбидных больных.

Следует отметить, что пациенты с ХСН и ХОБЛ имеют высокую частоту распространенности ФП

вследствие взаимного влияния на механизмы гипоксии и гиперкапнии, развитие легочной гипертензии. Очевидно, что у пациентов с ФП и ХОБЛ на фоне увеличения частоты сердечных сокращений и укорочения диастолы проявления ХСН будут более выражены и быстрее приведут к декомпенсации СН [4].

В последнее время большое внимание уделяется изучению особенностей СН при сочетании нескольких заболеваний, что, безусловно, определяет сложности диагностики. Так, представляет научный и практический интерес изучение клинических проявлений и оценка концентрации NT-proBNP у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ.

Целью настоящего исследования явилось определение клинических особенностей и анализ концентрации маркера сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы

Для достижения цели в исследование включено 120 пациентов, которые находились на лечении в ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», ГБУ РО «Лечебно-реабилитационный центр № 2» г. Шахты и МБУЗ «Городская поликлиника № 10» г. Ростова-на-Дону в период 2016–2017 гг.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). После подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании больные были распределены в следующие группы: основная группа — пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ ($n = 29$), 1-я группа сравнения — пациенты с ХОБЛ без ССЗ ($n = 28$), 2-я группа сравнения — пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП ($n = 30$), 3-я группа сравнения — пациенты с ХСН и ФП

без ХОБЛ ($n = 33$). Диагностику ХСН осуществляли в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности и Российского кардиологического общества по диагностике и лечению ХСН (2017 г). Диагноз ХОБЛ установлен на основании критериев постановки диагноза рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), 2018 г. Длительность ХОБЛ составляла в среднем $8,31 \pm 0,69$ года.

Наличие ФП подтверждено результатами электрокардиограммы и/или суточного мониторирования электрокардиограммы. Все пациенты имели постоянную форму ФП. Средняя продолжительность ФП в группах составила $6,46 \pm 0,7$ года.

Критериями исключения из исследования явилось наличие гемодинамически значимых пороков сердца, инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии в течение последних 6 месяцев, имплантированного электрокардиостимулятора, острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в течение последних 6 месяцев, злокачественных новообразований, тяжелой патологии печени и почек.

Проведение настоящего исследования одобрено локальным независимым этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета, протокол № 22/15 от 24 декабря 2015 г.

Характеристика больных представлена в таблице 1.

Группы были сопоставимы по стадии ХСН и ХОБЛ.

Определение выраженности симптомов ХСН проводили при помощи шкалы оценки клинического состояния пациентов с ХСН (ШОКС, модификация В.Ю. Мареева, 2000). Для оценки толерантности пациентов к физической нагрузке был проведен тест 6-минутной ходьбы (6МТХ).

Для определения наличия и степени выраженности бронхиальной обструкции пациентам выполняли измерение функции внешнего дыхания (ФВД) на спироанализаторе MicroLab MK8 (производитель Micro Medical, Великобритания). Степень тяжести одышки в группах пациентов с ХОБЛ оценивали с помощью модифицированной шкалы Медицинского исследовательского центра (modified Medical Research Council Scale, mMRC).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	Группы			
	пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1-я группа сравнения, $n = 28$)	пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2-я группа сравнения, $n = 30$)	пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3-я группа сравнения, $n = 33$)	пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, $n = 29$)
ИМТ, кг/м ²	$28,6 \pm 7,1$	$31,3 \pm 4,9$	$29,3 \pm 6,3$	$26,9 \pm 5,7$
АГ, % (абс.)	14,3 (4)	100* (30)	100* (33)	100* (29)
ИБС, % (абс.)	0	60 (18)	54,55 (18)	41,38 (12)
ИМ в анамнезе, % (абс.)	0	13,3 (4)	12,12 (4)	13,8 (4)
СД, % (абс.)	14,3 (4)	23,33 (7)	15,15 (5)	20,69 (6)
ХОБЛ II стадия, % (абс.)	50 (14)	43,3 (13)	—	51,7 (15)
ХОБЛ III стадия, % (абс.)	50 (14)	56,7 (17)	—	48,3 (14)
ХСН IIA стадия, % (абс.)	—	76,67 (23)	69,7 (23)	68,96 (20)
ХСН IIB стадия, % (абс.)	—	23,33 (7)	30,3 (10)	31,04 (9)
ХСН II ФК, % (абс.)	—	60 (18)	78,8 (26)	34,5 (10)
ХСН III ФК, % (абс.)	—	36,7 (11)	15,15 (5)	37,9 (11)
ХСН IV ФК, % (абс.)	—	3,3 (1)	6,1 (2)	27,6* • (8)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, различия статистически значимы ($p < 0,05$): * — при сравнении с 1-й группой; • — при сравнении со 2-й группой.

Note: BMI — body mass index, AH — arterial hypertension, CHD — coronary heart disease, MI — myocardial infarction, DM — diabetes mellitus; the differences are statistically significant ($p < 0.05$): * — when compared to the first group; • — when compared to the second group.

Количественное определение NT-proBNP проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью диагностического набора реагентов NT-proBNP SK-1204 (производитель Biomedica, Австрия). Верхний допустимый уровень для NT-proBNP — 125 пг/мл.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи прикладной программы Statistica 10.0 (производитель StatSoft Inc., США). Проверка выборки на соответствие нормальному распределению проводилась с помощью критерия Шапиро — Уилка [5]. Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). При сравнении количественных показателей при нормальном распределении использовался дисперсионный анализ. Количественные данные, отличающиеся от нормального распределения, и порядковые данные описаны медианой и интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]). Для сравнения четырех групп пациентов использовали критерий ANOVA Краскела — Уоллиса. Далее группы сравнивали с помощью критерия Манна — Уитни, применяя поправку Бонферрони при оценке значения p . При попарном сравнении четырех групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,0125$, в случае сравнения трех групп — $p < 0,017$. Качественные показатели описаны в виде абсолютных и относительных величин, которые сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Мантеля — Хэнзеля на правдоподобие. В зависимости от значений абсолютных частот в клетках таблицы сопряженности использовали также критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера. Взаимосвязь между показателями анализировали непараметрическим методом Спирмена [6].

Результаты и обсуждение

При проведении сравнительного анализа клинических проявлений ХСН по ШОКС в исследуемых группах установлены более высокие значения медианы по шкале в группе больных с ХСН, ФП и ХОБЛ по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ на 37,5% ($p < 0,001$), вместе с тем статистически значимо не превышающие данный показатель у больных с ХСН и ХОБЛ без ФП ($p = 0,185$). При межгрупповом анализе значений по ШОКС в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП и в группе с ХСН и ФП без ХОБЛ статистически значимых различий получено не было ($p = 0,199$) (табл. 2).

Выявленные изменения при оценке клинического состояния пациентов с ХСН позволяют судить о более выраженных проявлениях СН у пациентов с сочетанием кардиопульмональной патологии.

При детальном анализе симптомов и признаков сердечной недостаточности установлено, что одышка, возникающая в покое, развивалась на 33,96% чаще в группе с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с аналогичным показателем у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ ($p = 0,003$) и на 21,84% превышала данный показатель у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ($p = 0,086$) (рис. 1). Отсутствие статистически значимых различий частоты встречаемости одышки в покое и при физической нагрузке у пациентов основной и 2-й группы сравнения, по-видимому, связано с наличием хронической бронхообструкции в обеих группах.

Кроме того, пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ отмечали чаще необходимость занять вынужденное положение сидя в постели по сравнению с пациентами с ХСН и ФП без ХОБЛ, различия являлись статистически значимыми ($p = 0,004$) (рис. 2).

С учетом Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ у паци-

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических проявлений ХСН (ШОКС) и показатели теста 6-минутной ходьбы в исследуемых группах

Table 2. Comparison of CHF clinical manifestations (according to CCS) and 6-Minute Walk test scores in the study groups

Показатель	Группы		
	пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2-я группа сравнения, $n = 30$)	пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3-я группа сравнения, $n = 33$)	пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, $n = 29$)
Значение ШОКС, баллов	6 [5; 7]	5 [4; 6] $p_1 = 0,199$	8 [6; 10] $p_1 = 0,185$ $p_2 < 0,001$
Средние значения дистанции 6-мин ходьбы, м	$301,08 \pm 12,12$	$306,07 \pm 15,68$ $p_1 = 1,0$	$247,96 \pm 14,33$ $p_1 = 0,393$ $p_2 = 0,093$

Примечание: p — достигнутый уровень статистической значимости, p_1 — сравнение с группой 2, p_2 — сравнение с группой 3.

Note: p — the attained level of statistical significance, p_1 — comparison with group 2, p_2 — comparison with group 3.

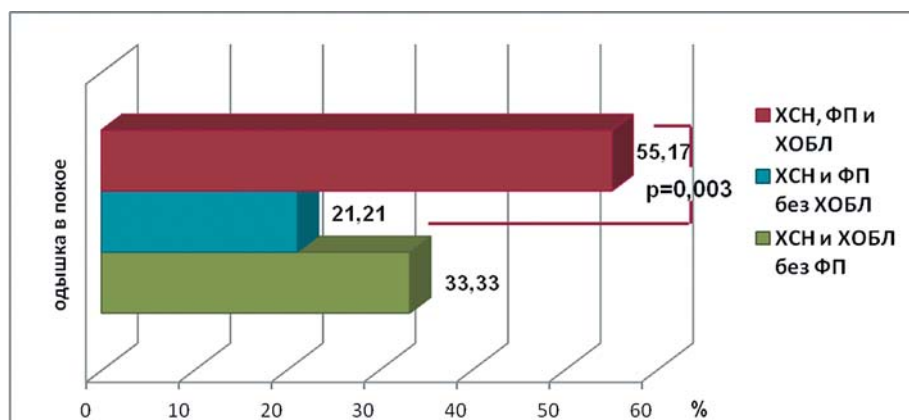


Рис. 1. Частота встречаемости одышки у пациентов исследуемых групп.

Fig. 1. Frequency of dyspnoea in the patients from the study groups.

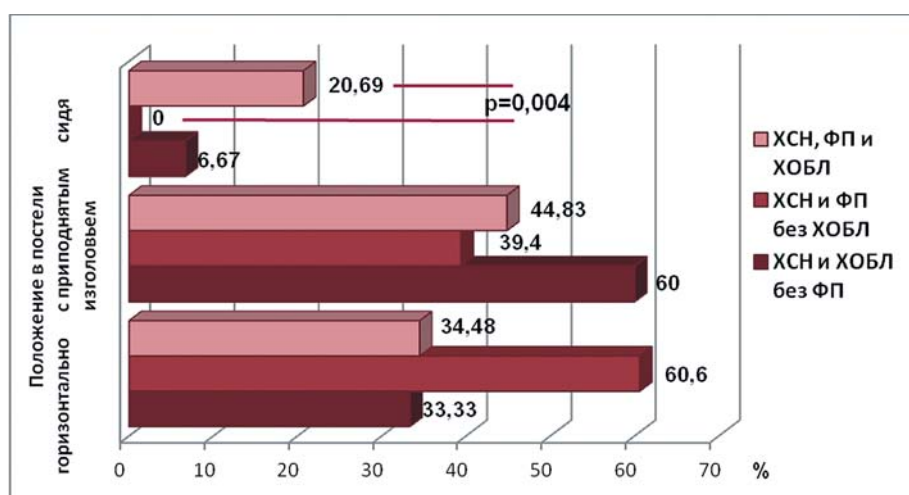


Рис. 2. Частота встречаемости необходимости занимать вынужденное положение в постели у пациентов исследуемых групп.

Fig. 2. Frequency of the need to occupy a forced position in bed in the patients from the study groups.

ентов исследуемых групп была оценена степень тяжести одышки с помощью модифицированной шкалы mMRC.

Исследование одышки по шкале mMRC проводили пациентам с ХОБЛ на этапе амбулаторного наблюдения (табл. 3).

Медиана степени выраженности одышки в группе больных с ХСН, ФП и ХОБЛ составила 3 балла, что соответствует тяжелой одышке, при которой во время ходьбы пациентам приходится останавливаться примерно через каждые 100 метров. Степень тяжести одышки у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ ожидаемо статистически значимо не отличалась от данного показателя в группе ХСН и ХОБЛ без ФП ($p = 1,0$), что обусловлено наличием коморбидной кардиопульмональной патологии в обеих группах, при которой инспираторная одышка, обусловленная СН, усугубляется обструктивными изменениями

и нарушением выдоха. Межгрупповой анализ полученных результатов позволил выявить наименьшую степень выраженности одышки в группе с ХОБЛ без ССЗ, которая статистически значимо отличалась от аналогичного показателя у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ($p = 0,015$).

Полученные результаты демонстрируют необходимость оценки длительности ХОБЛ в основной, 1-й и 2-й группах сравнения. Так, медиана длительности ХОБЛ в основной группе составила 8 лет и статистически значимо не отличалась от данного показателя у пациентов с ХОБЛ без ССЗ ($p = 0,189$) и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ($p = 0,198$).

Результаты сравнительной оценки показателей ФВД у пациентов с ХОБЛ (основная группа, 1-я и 2-я группы сравнения) представлены в таблице 3.

При анализе данных ФВД установлено, что пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ имели тенденцию

Таблица 3. Сравнительная характеристика степени тяжести одышки по шкале mMRC и показатели функции внешнего дыхания в исследуемых группах**Table 3.** Comparison of the dyspnoea severity according to the mMRC scale and the indicators of respiratory function in the study groups

Показатель	Группы		
	пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1-я группа сравнения, $n = 28$)	пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2-я группа сравнения, $n = 30$)	пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, $n = 29$)
Значение mMRC, баллов	2 [2; 2]	3 [2; 3] $p_1 = 0,015$	3 [2; 3] $p_1 = 0,086$ $p_2 = 1,0$
ФЖЕЛ, % от должного	60,0 [54,8; 64,7]	60,3 [58,4; 62,3] $p_1 = 0,968$	51,3 [35; 61,3] $p_1 = 0,021$ $p_2 = 0,051$
ОФВ ₁ , % от должного	45,5 [39,0; 55,6]	50,1 [41,8; 60,6] $p_1 = 0,983$	40 [29,7; 47,7] $p_1 = 0,284$ $p_2 = 0,031$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	64,54 [59,41; 75,09]	60,4 [53,02; 68,27] $p_1 = 0,945$	49,94 [44,02; 53,66] $p_1 = 0,026$ $p_2 = 0,049$

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, p — достоверность различий: p_1 — сравнение с группой 1; p_2 — сравнение с группой 2.

Note: FVC — forced volume vital capacity, FEV₁ — forced expiratory volume per 1 second, p — statistical significance, p_1 — comparison with group 1, p_2 — comparison with group 2.

к более низким значениям ОФВ₁ в сравнении с аналогичным показателем в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ($p = 0,031$). Следует отметить, что в литературе имеются данные о влиянии гипоксемии и оксидативного стресса на частоту рецидивирования ФП у больных ХОБЛ [7]. По-видимому, гипоксия и гиперкапния приводят к тахикардии посредством активации симпатoadrenalной системы, а использование высоких доз бронходилататоров обуславливает проаритмогенный эффект у больных ХОБЛ.

По результатам настоящего исследования более низкие значения медианы ОФВ₁/ФЖЕЛ, равные 49,94%, получены у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ, отличающиеся от аналогичных показателей у пациентов с ХОБЛ без ССЗ ($p = 0,026$) и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ($p = 0,049$).

Важно отметить, что у пациентов основной группы установлены более низкие значения ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ в сравнении с аналогичными показателями у больных 2-й группы сравнения.

Как представлено в таблице 2, анализ результатов 6МТХ позволил установить, что пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ за 6 минут преодолели дистанцию на 53,12 метра меньше, чем пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП, и на 58,11 метра меньше, чем пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ, однако разница не являлась статистически значимой ($p = 0,393$ и $p = 0,093$ соответственно).

Анализируя функциональные возможности пациента, следует учитывать зависимость полученных результатов от таких параметров, как возраст, индекс массы тела, степень тренированности, состояние опорно-двигательного аппарата и сопутствующие заболевания. Следовательно, диагностическая значимость определения функционального статуса больного с помощью 6МТХ возрастает при проведении теста в динамике у одного и того же пациента для определения эффективности проводимой терапии [8].

При изучении взаимосвязи показателей ШОКС и 6МТХ установлена сильная отрицательная корреляционная связь в группе ХСН, ФП и ХОБЛ ($r = -0,917$, $p < 0,001$) (рис. 3).

Таким образом, у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с пациентами с ХСН и ФП без ХОБЛ клинические симптомы СН более выражены, а жалобы на одышку в покое и стремление занять вынужденное положение в постели встречались статистически значимо чаще. Кроме того, пациенты основной группы имели более низкие функциональные возможности по данным 6МТХ в сравнении с пациентами 3-й группы. Установленные различия, несомненно, связаны с наличием хронической бронхообструкции в основной группе, что подтверждено данными ФВД.

Степень выраженности клинических проявлений ХСН и уровень толерантности к физической

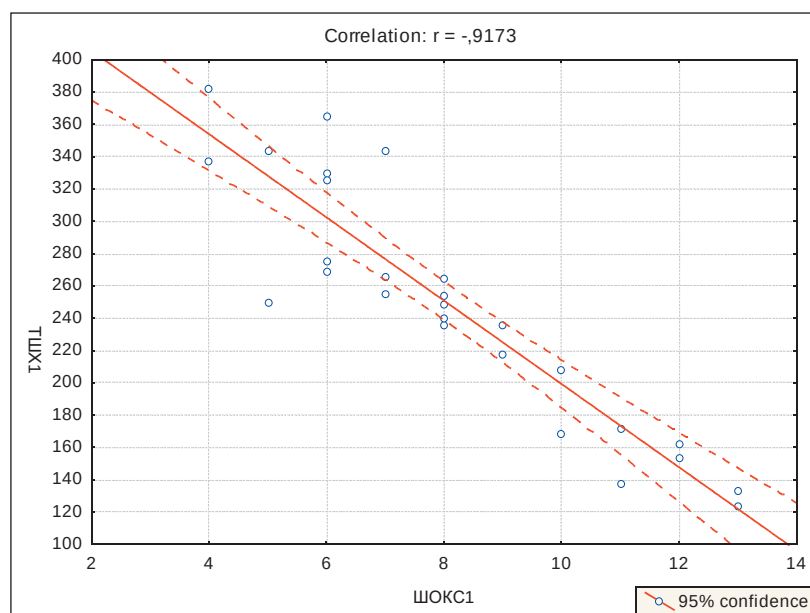


Рис. 3. Взаимосвязь показателей ШОКС и 6МТХ у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ.
Fig. 3. Correlation of the CCS and 6MWT indicators in patients with CHF in the setting of AF and COPD.

нагрузке у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП статистически значимо не различались, что подтверждает трудности диагностики как ХСН, так и ХОБЛ на ранних стадиях у пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией и определяет необходимость оценки маркеров СН.

Следует отметить, что медиана концентрации NT-proBNP в группах пациентов с ХСН (основная, 2-я и 3-я группы сравнения) превышала пороговый уровень 125 пг/мл.

При проведении сравнительного анализа установлены более высокие значения концентрации NT-proBNP в группе пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ — 06,14 [412,69; 692,38] пг/мл, которые на 46,3% превышали концентрацию соответствующего маркера у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП — 232,18 [199,70; 323,06] пг/мл ($p = 0,0003$), а также на 54,1% у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ — 271,61 [245,36; 354,23] пг/мл ($p = 0,01$). Более высокий уровень маркера СН у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с данным показателем у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ, по-видимому, связан с дополнительной секрецией маркера СН в правом желудочке сердца в основной группе, увеличивающимся на фоне хронической бронхообструкции. Полученные различия уровня NT-proBNP у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП можно объяснить прогрессированием СН из-за сопутствующего нарушения ритма сердца. Как известно, при ФП на фоне асинхронных сокращений сердца, отсутствия

активной систолы предсердий и неполноценной диастолы происходит изменение геометрии предсердий с последующим увеличением объемных характеристик ЛЖ, а также активация выработки нейrogормона NT-proBNP кардиомиоцитами желудочка.

Таким образом, определение концентрации NT-proBNP по-прежнему остается основным методом диагностики ХСН, особенно в условиях наличия сопутствующей коморбидной патологии, когда физикальное обследование пациента не позволяет судить о наличии СН.

Выводы

1. У пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с группой больных с ХСН и ФП без ХОБЛ установлена более высокая степень выраженности клинических симптомов СН, что обусловлено наличием хронического бронхообструктивного синдрома. Вместе с тем степень выраженности клинических проявлений ХСН и уровень толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП статистически значимо не различались, что обусловлено наличием как сердечной, так и дыхательной недостаточности в обеих группах.

2. Определен статистически значимо более высокий уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ, что связано с наличием гемодинамической нагрузки на оба желудочка сердца в условиях взаимного влияния ФП и хронической бронхообструкции на гемодинамику малого круга кровообращения.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С., Даниелян М.О., Артемьева Е.Г., Маленкова В.Ю., Порошина Е.А., Тарловская Е.И., Смирнова Е.А., Якушин С.С., Щербинина Е.В. Истинная распространенность ХСН в европейской части российской федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). *Сердечная недостаточность*. 2011; 12 (2(64)): 63–68.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Лопатин Ю.М., Мареев Ю.В., Моисеев В.С., Недошивин А.О., Перепеч Н.Б., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017; 18(1): 3–40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
3. Testa G., Cacciatore F., Bianco A., Della-Morte D., Mazzella F., Galizia G., Gargiulo G., Curcio F., Liguori I., Sabusco A., Rengo F., Bonaduce D., Abete P. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2017; 29(6): 1157–1164. DOI: 10.1007/s40520-016-0720-5
4. Некрасова Т. В., Перепеч Н. Б. Нарушения ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. Обзор литературы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2014; 3: 27–37.
5. Трухачева Н.В. *Медицинская статистика: учебное пособие*. Ростов н/Д: Феникс; 2017. 324 с.
6. Ключин Д. А., Петунин Ю. И. *Доказательная медицина: Применение статистических методов*. М.: Диалектика; 2017: 316 с.
7. Леонова Е.И., Шехян Г.Г., Задонченко В.С., Багатырова К.М. Фибрилляция предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10(3): 328–333. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-3-328-333
8. Гриднев В.И., Ощепкова Е.В., Киселев А.Р., Посненкова О.М., Попова Ю.В., Шварц В.А., Лазарева Н.В., Евстифеева С.Е. Методологические аспекты Регистров сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиологический вестник*. 2012; 7(2(19)): 5–10.

References

1. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Fomin I.V., Badin Yu.V., Polyakov D.S., Danielyan M.O., Artem'eva E.G., Malenkova V.Yu., Poroshina E.A., Tarlovskaya E.I., Smirnova E.A., Yakushin S.S., Shcherbinina E.V. Istinnaya rasprostranennost' KhSN v Evropeiskoi chasti rossiiskoi federatsii (issledovanie EPOKHA, hospital'nyi etap) [True prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (epoch study, hospital stage)]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2011; 12 (2(64)): 63–68. (In Russ., English abstract).
2. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A. S., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevsky S.R., Glezer M.G., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Lopatin Yu.M., Mareev Yu.V., Moiseev V. S., Nedoshivin A.O., Perepech N.B., Sitnikova M.Yu., Skibitsky V.V., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shlyakhto E.V. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017; 18(1): 3–40. (In Russ.). DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
3. Testa G., Cacciatore F., Bianco A., Della-Morte D., Mazzella F., Galizia G., Gargiulo G., Curcio F., Liguori I., Sabusco A., Rengo F., Bonaduce D., Abete P. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2017; 29(6): 1157–1164. DOI: 10.1007/s40520-016-0720-5
4. Nekrasova T.V., Perepech N.B. Cardiac arrhythmias in patients with heart failure and preserved ejection fraction. A review. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Meditsina*. 2014; 3: 27–37. (In Russ., English abstract).
5. Trukhacheva N.V. *Meditsinskaya statistika: uchebnoe posobie [Medical Statistics: tutorial]*. Rostov n/D: Feniks; 2017. 324 p. (In Russ.).
6. Klyushin D. A., Petunin Yu. I. *Dokazatel'naya meditsina: Primenenie statisticheskikh metodov [Evidence based medicine: using statistical methods]*. Moscow: Dialektika; 2017. 316 (In Russ.)
7. Leonova E.I., Shehan G.G., Zadionchenko V.S., Bogatyrova K.M. Atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2014; 10(3): 328–333. (In Russ., English abstract) DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-3-328-333
8. Gridnev V.I., Oshepkova E.V., Kiselev A.R., Posnenkova O.M., Popova Yu.V., Shvartz V.A., Lazareva N.V., Evstifeeva S.E. Methodological aspects of the Register of cardiovascular diseases. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2012; 7(19(2)): 5–10. (In Russ., English abstract).

Сведения об авторах / Information about the authors

Дзюрич Татьяна Александровна* — аспирант кафедры внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: t.a.dzyurich@yandex.ru, тел.: +7 (918) 530-82-03;

ул. Стабильная, д. 7, кв. 15, г. Ростов-на-Дону, 344090, Россия.

Чесникова Анна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Терентьев Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Коломацкая Ольга Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Tatiana A. Dzyurich* — Postgraduate Researcher, Department for Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University.

Contact information: e-mail: t.a.dzyurich@yandex.ru, tel.: +7 (918) 530-82-03;

Stabilnaya str., 7-15, Rostov-on-Don, 344090, Russia.

Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department for Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University.

Vladimir P. Terentyev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University.

Olga E. Kolomatskaya — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department for Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО ОТДЕЛА СЛУХОВОГО АНАЛИЗАТОРА У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

Л. А. Лазарева^{1,*}, А. А. Тарасенко¹, И. Ю. Черняк²

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

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края, пл. Победы, 1, г. Краснодар, 350007, Россия

Аннотация

Цель: оценка состояния центрального отдела слухового анализатора у детей с сахарным диабетом (СД) 1-го типа.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 71 ребенок с СД 1-го типа, проходивший лечение в отделении эндокринологии ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края с сентября 2017 года по февраль 2018-го. Возраст детей в исследовании находился в пределах 7–15 лет ($8 \pm 2,6$). Группа А — 34 ребенка с впервые выставленным диагнозом СД 1-го типа и группа В — 37 детей с СД 1-го типа с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет. Группа контроля была представлена 30 детьми без соматической патологии аналогичной возрастной группы (группа К). Функциональное состояние центрального отдела звуковоспринимающей части слухового анализатора оценивалось в процессе проведения исследования стволовых вызванных потенциалов (СВП) трех типов: коротколатентных (КСВП), среднелатентных (ССВП) и длиннолатентных (ДСВП).

Результаты. В процессе проведенного исследования КСВП при частоте стимула широкополосным щелчком в 10 Гц и интенсивностью 70 дБ в группах А, В и К были проанализированы значения латентных периодов пиков и межпиковых интервалов с достоверностью отличий показателей I и V, а также I–V межпикового интервала. Показатели пиков и межпиковых интервалов ССВП при интенсивности стимула 70 дБ стимуляции щелчками в группах больных с СД 1-го типа выявили во всех исследованных группах больных отличия в значениях NO, PO, Na, Pa и NO–PO в сравнении с контрольной группой. Более демонстративный характер статистических отличий в исследовании СВП с группой контроля имели показатели ДСв. При стимуляции с частотой заполнения 1 Гц в 100 дБ во временном окне 50 мс интервала P1 в группе детей с впервые выявленным СД и интервалов P2 и N2 в группе В (с неблагоприятным течением). Наличие межгрупповых отличий в группах А и В параметров пика P2 ($p \leq 0,07$) и межпиковых интервалов P2–N2, N1–N2, N1–P1, N2–P2 и N1–P2 может свидетельствовать о существенных отличиях для центров слухового анализатора ($p \leq 0,1$). Но в то же время максимальная активность исследованных параметров выявлена в группе больных с впервые выявленным СД 1-го типа.

Выводы. Оценка параметров различных вариантов СВП, характеризующих центральные отделы слухового анализатора, у детей с СД 1-го типа позволила зафиксировать функциональные нарушения как в стволомозговом отделе, так и в корковых структурах. Данный факт может быть расценен как косвенный признак наличия начальных проявлений диабетической нейропатии у исследованной категории больных и использован при дальнейшей диагностике нарушений со стороны центральной нервной системы.

Ключевые слова: сахарный диабет, слуховой анализатор, нейропатия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лазарева Л.А., Тарасенко А.А., Черняк И.Ю. Оценка состояния центрального отдела слухового анализатора у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 36–44 <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-36-44>

Поступила 16.05.2019

Принята после доработки 20.06.2019

Опубликована 27.08.2019

CENTRAL PART OF THE AUDITORY ANALYSER IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

Larisa A. Lazareva^{1,*}, Alevtina A. Tarasenko¹, Irina Yu. Chernyak²

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

²Children's Territorial Clinical Hospital, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Pobedy sq. str., 1, Krasnodar, 350000, Russia

Abstract

Aim. The present article assesses the state of the central part of the auditory analyser in children with type 1 diabetes.

Materials and methods. The study included 71 children with type 1 diabetes mellitus who were treated at the Endocrinology Department of the Children's Territorial Clinical Hospital from September 2017 to February 2018. The children's age ranged from 7 to 15 years (8 ± 2.6). Group A comprised 34 children who were first diagnosed with type 1 diabetes, with the duration of clinical manifestations not exceeding 3 months; whereas group B included 37 children who had been suffering from type 1 diabetes for 1–5 years. The control group was represented by 30 children of the same age group without a somatic pathology (group K). The functional state of the central part of the auditory analyser was assessed when studying brainstem evoked potentials of short, middle and long latency.

Results. In the course of studying short-latency brainstem evoked potentials at a broadband-click stimulus frequency of 10 Hz and an intensity of 70 dB, the latent periods of peaks and peak-to-peak intervals were analysed in groups A, B and K. Statistically significant differences were observed for I and V latent periods of peaks, as well as for the I–V inter-peak interval. At a click stimulus intensity of 70 dB, peaks and peak-to-peak intervals of middle-latency brainstem evoked potentials revealed differences in the values of NO, PO, Na, Pa and NO–PO between the groups of patients with type 1 diabetes and the control group. Greater statistical differences, as compared to the control group, were observed in the latent periods of long-latency brainstem evoked potentials for interval P1 in group A and intervals P2 and N2 in group B (unfavourable course) during 100 dB stimulation at a repetition frequency of 1 Hz in a time window of 50 ms. The presence of differences between groups A and B in the parameters of peak P2 ($p \leq 0.07$), as well as peak intervals P2–N2, N1–N2, N1–P1, N2–P2 and N1–P2, may indicate significant differences in the centres of the auditory analyser ($p \leq 0.1$). At the same time, the maximum activity of the studied parameters was found in the group of patients with newly diagnosed type 1 diabetes.

Conclusions. The study of different types of brainstem evoked potentials, characterising the central parts of the auditory analyser, in children with type 1 diabetes allowed the authors to register functional disorders both in the brainstem segment and in the cortical structures. This fact indirectly indicates initial manifestations of diabetic neuropathy in the studied category of patients and can be used in the future for diagnosing CNS disorders.

Keywords: diabetes mellitus, auditory analyser, neuropathy

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

For citation: Lazareva L.A., Tarasenko A.A., Chernyak, I.Yu. Central Part of the Auditory Analyser in Children with Type 1 Diabetes. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4):36–44. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-36-44>

Submitted 16.05.2019

Revised 20.06.2019

Published 27.08.2019

Введение

Сахарный диабет (СД) 1-го типа у детей в структуре детской эндокринной патологии является широко распространенным заболеванием в мире [1–3]. В настоящее время в большинстве стран мира наблюдается неуклонный рост заболеваемости СД 1-го типа у детей. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, только за последние 10 лет отмечается рост распространенности СД 1-го типа среди детского населения страны на 35,7%, причем в старших возрастных группах (от 12 до 17 лет) он значительно выше и достигает 68,9% [1, 2].

В исследованиях ведущих российских эндокринологов имеют место данные о нарушениях практически во всех органах при СД 1-го типа у детей, в частности развитие диабетической энцефалопатии (ДЭ) [2, 5]. В патоморфологическом аспекте ДЭ рассматривается как хроническая цереброваскулярная патология и проявляется субклиническими и клиническими нарушениями деятельности ЦНС [5, 6]. По многочисленным данным клинических наблюдений, выраженность субъективной симптоматики при определенных вариантах течения СД 1-го типа у детей, субклиническое течение и маскировка нейропатологических проявлений за счет индивидуальных особенностей детского организма значительно влияет на раннюю диагностику начальных проявлений ДЭ [1, 5, 7].

Принимая во внимание анатомическое расположение слухового анализатора и общность патоморфолого-патофизиологических нарушений, которые присущи диабетической нейропатии (ДН) и сенсоневральной тугоухости, детальный анализ показателей, характеризующих биоэлектрический ответ слуховой системы на акустическую стимуляцию, может представлять несомненный научный интерес и позволит расширить представление о начальном этапе формирования сочетанной патологии.

Выбор регистрации различных типов слуховых вызванных потенциалов у детей с СД 1-го типа, обусловлен возможностью применения неинвазивного объективного метода исследования ре-

гистрации суммарной электрической активности слуховых центров вне зависимости от возраста [8–10]. Разнообразие вариантов СВП времени возникновения суммационного ответа в виде коротко-, средне- и длиннотентных потенциалов, исследуемых на различных звуковых стимулах, позволяет провести оценку всех отделов слухового анализатора (проводящих путей, таламических структур, первичной и основной слуховой коры, слуховых центров). Это позволяет сформировать полное представление о физиологическом (или патофизиологическом) состоянии слухового анализатора при различных ситуациях, а также зафиксировать изменения на доклиническом этапе [8, 9, 11].

Учитывая большую диагностическую ценность показателей СВП при выявлении начальных нарушений в деятельности центральных отделов слухового анализатора, **целью** проведенного исследования явилась оценка состояния центрального отдела слухового анализатора у детей с СД 1-го типа.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 71 ребенок с СД 1-го типа, проходивших лечение в отделении эндокринологии ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края с сентября 2017 года по февраль 2018-го. Возраст детей в исследовании находился в пределах 7–15 лет ($8 \pm 2,6$).

С учетом того что в исследовании приняли участие дети с СД различного анамнестического фона и статуса основного заболевания, а также акцентируясь на основную задачу, поставленную в работе, нами было принято решение в выделении двух групп в соответствии с клиническими проявлениями СД. Поскольку частые и тяжелые эпизоды гипогликемии, кетоацидотические состояния у детей с СД 1-го типа являются провокационным сигналом к развитию психоэмоциональной напряженности, а хроническая гипергликемия является важным фактором, способствующим развитию диабетической энцефалопатии [1, 3, 4, 10], в проводимом исследовании мы посчитали необходимым выделение следу-

ющих групп больных. Группа А — 34 ребенка с первые выставленным диагнозом СД 1-го типа (длительность клинических проявлений не превышала 3 месяцев) и группа В — 37 детей с СД 1-го типа с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет с анамнестическим фоном в виде неконтролируемых эпизодов гипо- или гипергликемических ком, кетонурией, протеинурией. Группа контроля была представлена 30 детьми без соматической патологии аналогичной возрастной группы (группа К).

Статистически достоверных возрастных и гендерных отличий в выделенных группах детей с СД 1-го типа в проведенном нами исследовании не было выявлено ($p \leq 0,05$).

Функциональное состояние центрального отдела слухового анализатора оценивалось при исследовании СВП трех типов: коротколатентных (КСВП), среднелатентных (ССВП) и длиннотатентных (ДСВП). При диагностике всех видов СВП была использована анализирующая система «Нейрософт» (Россия). Одноканальная запись показателей СВП всех видов производилась в звукоизолированной камере. Дети размещались в удобном полулежачем положении в состоянии максимального психологического покоя без медикаментозной седации, только после предварительной беседы с врачом о безопасности проводимого им функционального исследования и в присутствии родителей. Добровольное согласие о дополнительном исследовании состояния слуха у детей с СД 1-го типа и их родителей было получено в 100% случаев.

Методика исследования СВП проводилась в классическом варианте с использованием трех чашечных электродов: на сосцевидном отростке (активный отрицательный), на верхней точке темени (активный положительный), и в области лба (заземляющий). Кожа головы в области расположения электродов обрабатывалась 96%-ным спиртом и наносился абразивный гель NuPrep. При проведении исследования СВП вызванная электрическая активность записывалась в ответ на предъявляемые стимулы в виде единичных широкополосных щелчков.

Параметры КСВП регистрировались в ответ на тональные посылки над субъективным порогом слышимости с определенными характеристиками: частота стимуляции была 10 Гц, длительность 100 мкс, интенсивность 70 дБ. Количество стимулов было 4000, эпоха анализа 10 мс, полоса пропускания фильтров находилась в пределах 30–3000 Гц.

ССВП фиксировались в ответ на тональные стимул длительностью 100 мкс (щелчок), интен-

сивностью 70 дБ с частотой следования импульсов 7,1 Гц, количество предъявляемых тональных стимулов — 1000. Анализ параметров ССВП был 100 мс, полоса пропускания фильтров — в диапазоне 10–1500 Гц.

При регистрации ДСВП использовались тональные посылки длительностью 50 мс и интенсивностью 100 дБ над субъективным порогом слышимости с частотой следования импульсов 1,1 Гц. Количество стимулов в проведении было 250, время анализа 600 мс при полосе пропускания фильтров 0,1–10 Гц.

В основу статистического анализа и сделанных в дальнейшем заключений были включены латентные периоды пиков и межпиковые интервалы всех исследованных СВП. Сравнение полученных данных СВП в исследованных группах с противоположных сторон (правого и левого уха) не демонстрировала достоверных статистических различий между сопоставляемыми показателями пиков и межпиковых интервалов ($p \geq 0,1$). Синхронность электрофизиологических реакций и полученные данные в дальнейшем послужили основанием для анализа полученных данных без разделения на контрлатеральные стороны.

В результате статистической обработки полученных значений внимание привлекали латентные периоды пиков волн P1, P2, N1 и N2 при исследовании ДСВП, пики NO, PO, Na, Pa и межпиковые интервалы NO–PO, Na–Pa при регистрации ССВП.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 7.0. В результате выявлен тип распределения вариационных рядов — нормальное распределение, что установлено с применением критерия согласия χ^2 (хи-квадрат). В работе принят уровень значимости 0,05. Для связанных выборок в данном исследовании (это одна и та же группа обследуемых детей при поступлении в стационар и при выписке) использовался парный t -критерий Стьюдента. Для независимых выборок применен метод множественного сравнения, основанный на критерии Стьюдента, с поправкой Бонферрони. При сравнении показателей группы больных со здоровыми детьми использовали критерий Манна — Уитни [12].

Результаты исследования и их обсуждение

На предварительном этапе исследования слуховой функции у всех детей с СД 1-го типа нами не были выявлены значимые отклонения при акуметрии и тональной пороговой аудиометрии в частотном диапазоне 125–8000 Гц как от возрастных норм, так и от группы контроля

Таблица 1. Показатели латентных периодов пиков и межпиковых интервалов коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, полученных при частоте следования стимула 10 Гц, у детей с различными вариантами течения СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой

Table 1. Latent periods of peaks and peak-to-peak intervals of short-latency auditory evoked potentials at a stimulus repetition frequency of 10 Hz in children with different courses of type 1 diabetes, as compared to the control group

Группы обследованных детей с СД 1-го типа	Латентные периоды пиков и межпиковых интервалов КСВП (мс)					
	I	III	V	I–III	III–V	I–V
Группа А (n = 34)	1,30 (1,40;1,20) $p_{AB} = 0,393$ $p_{AK} = \mathbf{0,035}$	3,85 (4,05;3,70) $p_{AB} = 0,264$ $p_{AK} = 0,192$	3,50 (3,65;3,50) $p_{AB} = \mathbf{0,013}$ $p_{AK} = \mathbf{0,054}$	2,25 (2,40;1,95) $p_{AB} = 0,364$ $p_{AK} = 0,443$	1,70 (2,00;1,45) $p_{AB} = 0,241$ $p_{AK} = 0,444$	2,80 (4,00;2,70) $p_{AB} = 0,135$ $p_{AK} = \mathbf{0,050}$
Группа В (n = 37)	1,25 (2,10;1,20) $p_{BK} = \mathbf{0,084}$	3,60 (3,90;3,60) $p_{BK} = 0,700$	4,80 (6,10;3,70) $p_{BK} = \mathbf{0,016}$	1,75 (2,40;1,40) $p_{BK} = 0,445$	2,15 (2,30;1,60) $p_{BK} = 0,250$	2,25 (5,10;1,80) $p_{BK} = \mathbf{0,009}$
Контрольная группа (n = 30)	1,60 (1,80;1,40)	3,70 (3,80;3,0)	5,50 (5,60;5,40)	2,15 (2,30;1,90)	1,80 (1,90;1,80)	3,95 (4,10;3,70)

Примечание: жирным шрифтом обозначены показатели, имеющие статистически значимую достоверность при сравнении.

Note: values bearing statistical significance during comparison are marked in bold.

($p \geq 0,5$). Это позволило рассматривать выделенные группы при исследовании функциональных изменений в центральном отделе слухового анализатора как равнозначные, а полученные результаты интерпретировать в достоверности изменений суммарной электрической активности слуховых центров.

В группах А, В и К в процессе исследования КСВП были получены все пики с I по V. При детальном анализе данных, полученных при регистрации КСВП у детей с СД 1-го типа, в группах с впервые выявленным заболеванием и более неблагоприятным течением СД и группой контроля наиболее демонстративно представлены показатели активности I и V волн (табл. 1). При сравнении с группой контроля статистически достоверные отличия КСВП были выявлены у больных обеих групп детей с СД 1-го типа для I и V латентных периодов пиков и межпикового интервала I–V. Существенных межгрупповых отличий при исследовании параметров КСВП выявлено не было.

Как известно, I пик КСВП характеризует в большей степени электрические потенциалы, обусловленные активностью проводящих путей головного мозга, а V пик является результатом суммарной активности нижних бугров четверохолмия, латеральной петли, верхнеоливарного комплекса, кохлеарных ядер и внутреннего колленчатого тела [9].

В этом аспекте полученные результаты основных параметров КСВП можно представить как констатацию односторонних патофизиологических проявлений в исследованных группах детей с СД 1-го типа вне зависимости

от длительности заболевания. А сочетанность изменений параметров при исследовании КСВП у детей с принципиально различным анамнезом и клиническим течением СД позволяет предполагать общность изменений в звуковоспринимающей части слухового анализатора даже на ранних стадиях заболевания.

При анализе показателей среднелатентных вызванных потенциалов нами были выявлены статистически достоверные отличия в группе детей с впервые выявленным СД 1-го типа с группой контроля в показателях пиков NO, Na, Nb, Pa и межпикового интервала NO–PO ($p \leq 0,1$).

В группе детей с СД 1-го типа при неблагоприятном течении основного заболевания наблюдалась схожая тенденция с незначительными отличиями для пиков PO и межпикового интервала Na–Pa (табл. 2).

Межгрупповые различия при анализе показателей КСВП выявлены только для пика Pa и межпикового интервала Na–Pa ($p \leq 0,09$).

Несмотря на то что общепринятым является мнение, что КСВП не несут большого информативного значения при анализе центральных отделов слухового анализатора, имеют малую информативность и практического применения не имеют, мы склонны рассматривать полученные результаты как достаточно важные, поскольку они дают информацию о таламо-кортикальном уровне, включая первичную слуховую кору. В последние годы именно исследованию среднелатентных вызванных слуховых потенциалов уделяется большое внимание при различной патологии ЦНС [2]. Изучение вопроса о чувствительности и специфичности показателей

Таблица 2. Показатели пиков и межпиковых интервалов среднелатентных слуховых вызванных потенциалов в межгрупповых сравнениях, полученных при частоте следования стимула 7,1 Гц с интенсивностью 70 дБ, у детей с различными вариантами течения СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой

Table 2. Peaks and peak-to-peak intervals of middle-latency auditory evoked potentials at a stimulus repetition frequency of 7.1 Hz and an intensity of 70 dB in children with different courses of type 1 diabetes, as compared to the control group

Группы обследованных детей с СД 1-го типа	Латентные периоды пиков и межпиковых интервалов ССВП (мс)			
	N0	P0	Na	Pa
Группа А (n = 34)	10,45 (0,95;0,8) $p_{A-B} = 0,5337$ $p_{A-K} = \mathbf{0,0148}$	14,3 (1,15;1,3) $p_{A-B} = 0,4269$ $p_{A-K} = 0,9872$	19,55 (1,05;2,15) $p_{A-B} = 0,1721$ $p_{A-K} = \mathbf{0,014}$	28,6 (2,75;3,95) $p_{A-B} = \mathbf{0,012}$ $p_{A-K} = \mathbf{0,001}$
Группа В (n = 37)	10,6 (1,2;1) $p_{B-K} = \mathbf{0,054}$	14,8 (1,3;1,1) $p_{B-K} = \mathbf{0,067}$	20,1 (1,5;1,93) $p_{B-K} = \mathbf{0,047}$	31,3 (2,3;3,3) $p_{B-K} = 0,2895$
Контрольная группа (n = 30)	9,4 (0,83;1,25)	14,6 (1,18;1,45)	21,4 (2,03;3)	32,4 (2,68;3,78)
	Nb	N0-P0	Na-Pa	
Группа А (n = 34)	41,55 (1,85;2,3) $p_{A-B} = 0,5586$ $p_{A-K} = \mathbf{0,021}$	0,4 (0,3;0,7) $p_{A-B} = 0,4767$ $p_{A-K} = \mathbf{0,041}$	1,1 (0,3;0,7) $p_{A-B} = \mathbf{0,09}$ $p_{A-K} = 0,0605$	
Группа В (n = 37)	42,5 (2,8;4,38) $p_{B-K} = 0,7102$	0,5 (0,38;0,3) $p_{B-K} = \mathbf{0,013}$	1 (0,03;0,88) $p_{B-K} = \mathbf{0,018}$	
Контрольная группа (n = 30)	43,7 (3,05;3,08)	0,5 (0,23;1,85)	1,5 (0,58;1,08)	

Примечание: жирным шрифтом обозначены показатели, имеющие статистически значимую достоверность при сравнении.

Note: values bearing statistical significance during comparison are marked in bold.

ССВП относительно центральных слуховых расстройств при таких заболеваниях, как рассеянный склероз, инсульт, ОНМК, и других патологических состояниях у детей и взрослых открывает новые перспективы к более пристальному вниманию специалистов к данной методике и ее широкому внедрению в практической аудиологии.

В проведенном нами исследовании отклонение в пяти из семи исследованных параметров ССВП у детей с СД 1-го типа от группы контроля позволяет рассматривать данный метод как достаточно информативный. Возможно, большой объем информации, касающийся динамики показателей ССВП в процессе течения СД 1-го типа у детей, определит направление изучения данного вида потенциалов головного мозга при ДН и послужит основанием для широкого применения.

Анализ показателей латентных периодов компонентов ДСВП имеет более демонстративный характер по данным статистического анализа.

Как следует из таблицы 3, у детей с СД 1-го типа в группе А (с впервые выявленным заболеванием) и группе В (с длительностью более 1 года с клинически неблагоприятным вариантом течения) в сравнении с контрольной группой статистически значимые отличия имеют место практически во всех значениях пиков и межпиковых интервалов.

Для больных с СД 1-го типа группы А достоверные статистические отличия с группой контр-

оля наблюдались при исследовании латентных периодов показателей ДСВП для пиков P1 и N2, а также межпиковых интервалов N1-P2 и N1-P2.

В группе В параметры ДСВП отличия с группой контроля имели демонстративный характер для пиков P1, P2 и N2, отличий в межпиковых интервалах не наблюдалось.

Статистически достоверные межгрупповые отличия в исследовании в группах детей с впервые выявленным СД 1-го типа (группа А) и с длительным неблагоприятным течением (группа В) получены для показателей только пика P2 ($p \leq 0,05$). Но обращает внимание яркая картина статистически достоверных отличий для пяти межпиковых интервалов: P2-N2, N1-N2, N1-P1 (мкВ), N2-P2 (мкВ) и N1-P2 (мкВ).

Как известно, форма и латентные периоды ДСВП зависят от возраста, интенсивности стимуляции, слухового опыта и имеют большую вариабельность. Но в нашем исследовании возраст детей всех групп, включая группу контроля, находился в определенном возрастном интервале, также не было гендерных отличий. Этот факт позволяет предполагать начальные доклинические нарушения на уровне центральных отделов слухового анализатора при длительном и неблагоприятном течении СД 1-го типа у детей. Исследования по клиническому использованию ДСВП в настоящее время направлены на более широкое практическое применение для диагностики

Таблица 3. Показатели латентных периодов компонентов длиннотенсивных слуховых вызванных потенциалов, полученных при стимуляции с частотой заполнения 1 Гц, у детей с различными вариантами течения СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой

Table 3. Latent periods of the components of long-latency auditory evoked potentials during stimulation at a carrier frequency of 1 Hz in children with different courses of type 1 diabetes, as compared to the control group

Группы обследованных детей с СД 1-го типа	Латентные периоды компонентов ДСВП, мс					
	P1 (мс)	N1	P2	N2	P1–N1 (мс)	N1–P2
Группа А (n = 34)	21,2 (56,1;0) $p_{AB} = 0,581$ $p_{AK} = \mathbf{0,007}$	84 (175,9;0) $p_{AB} = 0,597$ $p_{AK} = 0,717$	0 (190,6;0) $p_{AB} = \mathbf{0,070}$ $p_{AK} = 0,647$	283 (496;268,2) $p_{AB} = 0,153$ $p_{AK} = \mathbf{0,021}$	0 (0;0) $p_{AB} = 0,169$ $p_{AK} = 0,153$	0 (34,2;0) $p_{AB} = 0,270$ $p_{AK} = \mathbf{0,064}$
Группа В (n = 37)	31,6 (63,6;0) $p_{BK} = \mathbf{0,063}$	117,25 (171;64) $p_{BK} = 0,586$	212,1 (220,4;203,6) $p_{BK} = \mathbf{0,022}$	562,2 (599,6;402,4) $p_{BK} = \mathbf{0,001}$	0,2 (1,7;0) $p_{BK} = 0,500$	32,1 (139,6;0) $p_{BK} = 0,667$
Контрольная группа (n = 30)	64,8 (65,3;63,8)	110,0 (116,5;106,5)	169,7 (177,5;165,5)	253,1 (259,2;243,6)	45,2 (46,8;0)	58,5 (68,6;40,9)
Группы обследованных детей с СД 1-го типа	Латентные периоды компонентов ДСВП, мс					
	P2–N2	N1–N2	P1–N2	N1–P1 (мкВ)	N2–P2 (мкВ)	N1–P2 (мкВ)
Группа А (n = 34)	0 (195;0) $p_{AB} = \mathbf{0,093}$ $p_{AK} = 0,265$	22,2 (99,1;0) $p_{AB} = \mathbf{0,065}$ $p_{AK} = 0,178$	228,6 (489,8;0) $p_{AB} = 0,287$ $p_{AK} = 0,766$	0 (0;0) $p_{AB} = \mathbf{0,089}$ $p_{AK} = 0,192$	0 (0,2;0) $p_{AB} = \mathbf{0,019}$ $p_{AK} = \mathbf{0,078}$	0 (0;0) $p_{AB} = \mathbf{0,105}$ $p_{AK} = \mathbf{0,036}$
Группа В (n = 37)	268,2 (392,4;49,6) $p_{BK} = 0,505$	392,9 (508,5;100,4) $p_{BK} = 0,317$	522,1 (535;255,1) $p_{BK} = 0,355$	0,25 (0,5;0) $p_{BK} = 0,592$	2,25 (4,8;0,7) $p_{BK} = 0,505$	0,35 (1,2;0) $p_{BK} = 0,864$
Контрольная группа (n = 30)	74,6 (83,7;65,5)	104,65 (125,6;83,7)	178,9 (185,4;172,4)	1,65 (3,3;0)	1,6 (2,9;0,3)	0,65 (0,7;0,6)

Примечание: жирным шрифтом обозначены показатели, имеющие статистически значимую достоверность при сравнении.

Note: values bearing statistical significance during comparison are marked in bold.

центральных слуховых расстройств и влияние слуховой тренировки при нарушениях разборчивости речи [8, 9].

Таким образом, в результате исследования параметров ДСВП можно предполагать заинтересованность центрального отдела слухового анализатора во всех исследованных группах детей с СД 1-го типа. Наличие межгрупповых отличий в группах А и В параметров пика P2 ($p \leq 0,07$) и межпиковых интервалов P2–N2, N1–N2, N1–P1, N2–P2 и N1–P2 может свидетельствовать о существенных отличиях активности реакций центров слухового анализатора в выделенных группах по длительности СД и особенности клинического течения ($p \leq 0,1$). Следует также отметить, что максимальная активность исследованных параметров ДСВП выявлена в группе больных с впервые выявленным СД 1-го типа.

Ранее проведенные исследования ДСВП при различных заболеваниях и психозомоциональных состояниях позволяют оценивать параметры основных показателей не только в отно-

шении состояния корковых структур слухового анализатора, но и способны быть маркерами функционального состояния центральной нервной системы в целом [8, 10]. Это дает основание для дальнейшего исследования корковых слуховых потенциалов не только для диагностики центральных слуховых расстройств при СД 1-го типа у детей, но и для разработки оценочных критериев диабетической энцефалопатии.

Закключение и выводы

Исследование СВП у детей с различными вариантами сахарного диабета 1-го типа является перспективным направлением функционального анализа состояния центрального отдела слухового анализатора. Учитывая высокую информативность в выявлении начальных нарушений слуховой функции, объективность результатов и неинвазивность методики, использование данного варианта нейрофизиологического исследования открывает широкие перспективы в клинической практике и совместной работе эндокринологов, нейрофизиологов и сурдологов.

Использование объективной методики исследования показателей КСВП, ССВП и ДСВП у детей с различными вариантами течения СД 1-го типа позволяет на ранних стадиях определить начальные изменения в центральной части звуковоспринимающего отдела слухового анализатора.

Детальный статистический анализ параметров различных вариантов СВП различных типов

у детей с СД 1-го типа позволил зафиксировать функциональные нарушения как в стволомозговом отделе, так и в корковых структурах. Данный факт может быть расценен как косвенный признак наличия непатологических нарушений в слуховом анализаторе, но и начальных проявлений ДН у исследованной категории больных и использован при дальнейшей диагностике нарушений со стороны ЦНС.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20(1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664
2. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты. *Терапевтический архив*. 2016; 88(10): 4–8. DOI: 10.17116/terarkh201688104-8
3. Chiang J.L., Maahs D.M., Garvey K.C., Hood K.K., Laffel L.M., Weinzimer S.A., Wolfsdorf J.I., Schatz D. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018; 41(9): 2026–2044. DOI: 10.2337/dci18-0023.
4. Matza L.S., Patrick D.L., Riley A.W., Alexander J.J., Rajmil L., Pleil A.M., Bullinger M. Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force. *Value. Health*. 2013; 16(4): 461–479. DOI: 10.1016/j.jval.2013.04.004
5. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Олейник О.А., Ротканк М.А. Перспективы когнитивной реабилитации пациентов с сахарным диабетом. *Ожирение и метаболизм*. 2016; 13(4): 3–7. DOI: 10.14341/OMET201643-7
6. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., Реброва Е.В., Борисов М.С. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет*. 2018; 21(4): 307–318. DOI: 10.14341/DM9660
7. Umegaki H. Therapeutic Potential of Antidiabetic Medications in the Treatment of Cognitive Dysfunction and Dementia. *Drugs Aging*. 2016; 33(6): 399–409. DOI: 10.1007/s40266-016-0375-0
8. Адылова Ф.Х., Холматов Д.И., Алиев Н.В. Современные методы диагностики и электроакустическая коррекция слуха у детей с сенсоневральной тугоухостью. *Российская оториноларингология*. 2018; 2(93): 11–13.
9. Гарбарук Е.С., Савенко И.В. Пороги регистрации микрофонного потенциала в норме и при различных формах периферической тугоухости у детей. *Российская оториноларингология*. 2011; 4(53): 47–53.
10. Левина М.А. Этиопатогенетические аспекты сенсоневральной тугоухости. *Вестник оториноларингологии*. 2015; 80(6): 77–81. DOI: 10.17116/otorino201580677-81
11. Мотовилин О.Г., Суркова Е.В., Бабурия А.С., Ибрагимова Л.И., Майоров А.Ю. Психосоциальные аспекты применения новых технологий при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2019; 22(3): 244–252. DOI: 10.14341/DM9972
12. Трухачева Н.В. *Медицинская статистика: учебное пособие*. Ростов н/Д: Феникс; 2017: 324.

References

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the Federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2017; 20(1): 13–41 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/DM8664
2. Shestakova M.V., Dedov I.I. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Arguments and facts. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88(10): 4–8 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/terarkh201688104-8
3. Chiang J.L., Maahs D.M., Garvey K.C., Hood K.K., Laffel L.M., Weinzimer S.A., Wolfsdorf J.I., Schatz D. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018; 41(9): 2026–2044. DOI: 10.2337/dci18-0023
4. Matza L.S., Patrick D.L., Riley A.W., Alexander J.J., Rajmil L., Pleil A.M., Bullinger M. Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force. *Value. Health*. 2013; 16(4): 461–479. DOI: 10.1016/j.jval.2013.04.004

5. Matveeva M.V., Samoylova Y.G., Zhukova N.G., Oleynik O.A., Rotkank M.A. Perspectives for cognitive rehabilitation of patients with diabetes mellitus. *Ozhireniei Metabolizm*. 2016; 13(4): 3-7 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/OMET201643-7
6. Ostroumova OD, Surkova EV, Chikh EV, Rebrova EV, Borisov MS. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(4): 307–318 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/DM9660
7. Umegaki H. Therapeutic Potential of Antidiabetic Medications in the Treatment of Cognitive Dysfunction and Dementia. *Drugs Aging*. 2016; 33(6): 399–409. DOI: 10.1007/s40266-016-0375-0
8. Adylova F. Kh., Kholmatov D. I., Aliev N. V. The advanced methods of diagnostics and electroacoustic correction of hearing in children with sensorineural hearing loss. *Russian Otorhinolaryngology*. 2018; 2(93): 11–13 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18692/1810-4800-2018-2-11-13
9. Garbaruk E.S., Savenko I.V. Ocular microphonic potential thresholds in normally-hearing children and at different forms of hearing losses. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2011; 4(53): 47–53 (In Russ., English abstract).
10. Levina M.A. The etiopathogenetic aspects of sensorineural impairment of hearing. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2015; 80(6): 77–81. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/otorino201580677-81
11. Motovilov O.G., Surkova E.V., Baburyan A.S., Ibragimova L.I., Mayorov A.Y. Psychosocial aspects of the usage of modern technologies in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(3): 244–252 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/DM9972
12. Trukhacheva N.V. *Meditsinskaya statistika: uchebnoe posobie [Medical Statistics: tutorial]*. Rostov n/Donu: Feniks; 2017: 324 (In Russ.).

Сведения об авторах / Information about the authors

Лазарева Лариса Анатольевна* — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: larisa_lazareva@mail.ru, тел.: +7 (918) 486-86-80;

пер. Полевой, д. 17, Краснодар, 350901, Россия.

Тарасенко Алевтина Анатольевна — аспирант кафедры лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Черняк Ирина Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края.

Larisa A. Lazareva* — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department for ENT Diseases, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: larisa_lazareva@mail.ru, tel.: +7 (918) 486-86-80;

Polevoy per., 17, Krasnodar, 350901, Russia.

Alevtina. A. Tarasenko — graduate student, Department for ENT diseases, Kuban State Medical University.

Irina. Yu. Chernyak — Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department, Children's Territorial Clinical Hospital.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л. А. Тимофеева^{1,2,3,*}, М. Г. Тухбатуллин³, А. Н. Сенча⁴

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Московский просп., д. 15, г. Чебоксары, 428015, Россия

²Автономное учреждение «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, ул. Гладкова, д. 31, г. Чебоксары, 428020, Россия

³Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бутлерова, д. 36, г. Казань, 420012, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Опарина, д. 4, г. Москва, 117997, Россия

Аннотация

Целью настоящей работы являлось определение информативной ценности мультипараметрического УЗИ с применением ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы (ЩЖ).

Материалы и методы исследования. В работе проанализированы результаты мультипараметрического УЗИ, проведенного 229 пациентам на этапе предоперационной подготовки. Цель исследования — оценка эффективности применения компрессионной эластографии (КЭГ) и эластографии сдвиговой волны (ЭСВ) на примере использования ARFI и strain ratio. Было сформировано две группы пациентов: первая группа ($N_1 = 93$) — пациенты с раком щитовидной железы, вторая ($N_2 = 136$) — с доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ (аденомой ЩЖ и фолликулярным или коллоидным зобом). Контрольную группу составили 174 пациента с неизменной паренхимой ЩЖ. Эластичность тканей при КЭГ отображалась определенными цветами (цветовым картированием). Эластография сдвиговой волны (ЭСВ) применялась в режимах ARFI и strain ratio, выполнялась на ультразвуковых аппаратах Acuson S-2000 (Siemens, Германия), Ultrasonix SP (Sonix, Канада), Mindray DC-8 (Mindray, Китай).

Результаты. По результатам наших данных, в режиме КЭГ паренхима неизменной ЩЖ имела неоднородное, неравномерное мелко-, среднезернистое симметричное окрашивание (96,6%). Скорость поперечной волны (ARFI) при раке ЩЖ была больше 3,57 м/с, а индекс соотношения плотности (модуль эластичности, strain ratio) принимал значения, которые были больше 1,56.

Заключение: применение СЭГ в комплексной диагностике узловых новообразований ЩЖ высокоинформативно, поэтому должно обязательно применяться при подозрении наличия злокачественных образований в ЩЖ, уточнении размеров узлов и выявлении инвазии опухоли в окружающие ткани.

Ключевые слова: узловые новообразования, рак щитовидной железы, мультипараметрическое ультразвуковое исследование, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волной

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тимофеева Л.А., Тухбатуллин М.Г., Сенча А.Н. Ультразвуковая эластография в дифференциальной диагностике узловой патологии щитовидной железы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 45–55 <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-45-55>

Поступила 20.05.2019

Принята после доработки 18.06.2019

Опубликована 27.08.2019

ULTRASONIC ELASTOGRAPHY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THYROID NODULAR PATHOLOGY

Lubov A. Timofeeva^{1,2,3,*}, Munir G. Tukhbatullin³, Alexandr N. Sencha⁴

¹ Chuvash State University,
Moskovsky Av., 15, Cheboksary, 428015, Russia

² Republican Clinical Oncology Centre,
Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic,
Gladkova str., 31, Cheboksary, 428020, Russia

³ Kazan State Medical Academy,
branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Training,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Butlerova str., 36, Kazan, 420012, Russia

⁴ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Oparin str., 4, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Aim. In this study, we set out to determine the informative value of multi-parametric ultrasound examination using ultrasound elastography in the differential diagnosis of thyroid nodular neoplasms.

Materials and methods. We analysed 229 multi-parametric ultrasound examinations of patients in the preoperative period in order to assess the effectiveness of strain elastography (SE) and shear wave elastography (SWE) drawing on the example of ARFI and Strain Ratio. Two patient groups were formed. The first group ($N_1=93$) included patients with thyroid cancer, whereas the second one ($N_2=136$) was composed of patients with benign thyroid nodules (thyroid adenoma and follicular or colloid goitre). The control group consisted of 174 patients with unchanged thyroid parenchyma. SE visualised tissue elasticity as a colour map. Shear wave elastography (SWE) — ARFI and Strain Ratio techniques — was performed using the following ultrasonic apparatuses: Acuson S-2000 (Siemens, Germany), Ultrasonix SP (Sonix, Canada) and Mindray DC-8 (Mindray, China).

Results. According to the obtained data (SE technique), the parenchyma of the unchanged thyroid gland exhibited heterogeneous, uneven fine / moderately granular, symmetrical staining (96.6%). Thyroid cancer was characterised by a shear wave velocity (ARFI) of greater than 3.57 m/s, as well as a density ratio (elasticity modulus and Strain Ratio) of more than 1.56.

Conclusion. The study revealed that the application of ultrasound elastography is highly informative in the comprehensive diagnosis of thyroid nodular neoplasms and should be used

when thyroid cancer is suspected to ascertain the size of nodules, as well as the tumour invasion into surrounding tissues.

Keywords: nodular neoplasms, thyroid cancer, multi-parametric ultrasound examination, strain elastography, shear wave elastography

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

For citation: Timofeeva L.A., Tukhbatullin M.G., Sencha A.N. Ultrasonic Elastography in the Differential Diagnosis of Thyroid Nodular Pathology. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 45–55. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-45-55>

Submitted 20.05.2019

Revised 18.06.2019

Published 27.08.2019

Введение

За последние годы возможности лучевых методов диагностики шагнули далеко вперед и на сегодняшний день играют ведущую роль на этапе дооперационной диагностики внутренних и поверхностно расположенных органов, в том числе заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) [1–3]. Как известно, мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ) с новейшими методиками является основным методом лучевой диагностики в раннем выявлении узловых новообразований ЩЖ [4–7].

Но до сих пор остается актуальным вопрос оценки эффективности комплексного применения современных опций мультипараметрического УЗИ в дифференциальной диагностике узловых новообразований ЩЖ для формирования лечебной тактики, а также решения вопроса о необходимости и объеме оперативного вмешательства.

Одним из эффективных методик мультипараметрического УЗИ в диагностике узловой патологии ЩЖ становится ультразвуковая эластография [8, 9]. Ультразвуковая эластография является дополнительной технологией к традиционному УЗИ и дает возможность оценивать эластичность тканей ЩЖ [10–12].

Компрессионная эластография (КЭГ) и эластография сдвиговой волной (ЭСВ) дают возможность определения границ патологического образования и количественных характеристик жесткости узлов, что актуально при определении границ инвазивного роста опухолевого образования при планировании предстоящего оперативного вмешательства [12–15].

Цель исследования — определить информативную ценность мультипараметрического УЗИ с применением ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых новообразований ЩЖ.

Материалы и методы исследования

В рамках исследования были проанализированы результаты мультипараметрического УЗИ, проведенного 229 пациентам на этапе предоперационной подготовки. Оценивалась эффективность соноэластографии (СЭГ): компрессионной эластографии (КЭГ) и эластографии сдвиговой волны (ЭСВ) на примере использования ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse — акустической лучевой импульсной визуализации) и показателя strain ratio.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-й группе были собраны пациенты ($N_1 = 93$) с гистологически верифицированным раком ЩЖ, 2-я группа ($N_2 = 136$) состояла из пациентов с доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ (с аденомой ЩЖ и фолликулярным или коллоидным зобом), диагноз у которых был подтвержден с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) и патоморфологического исследования.

Возраст пациентов 1-й группы варьировался в пределах 19–78 лет. Если оценивать гендерный состав пациентов данной группы, то следует отметить, что среди них почти в шесть раз больше было пациентов женского пола (84,9% женщин против 15,1% мужчин). Большинству пациентов данной группы был диагностирован высокодифференцированный РЩЖ: папиллярный рак был обнаружен у 61 пациента (65,6%), фолликулярный — у 14 (15,0%), фолликулярный вариант папиллярного рака — у 14 (15,0%). Диагноз «медуллярный рак» был поставлен 4 пациентам (4,4%). Возрастной «разброс» пациентов 2-й группы составил 18–75 лет. В обеих группах женщин было больше, чем мужчин (88,4 против 11,6 соответственно).

Контрольную группу составили 174 пациента с неизменной паренхимой ЩЖ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Эластичность тканей при КЭГ отображалась определенными цветами (цветовым картированием). В нашем исследовании использовалась сине-зелено-красная цветовая гамма.

Эластография сдвиговой волны (ЭСВ) применялась в режимах ARFI и strain ratio. Технология Acoustic Radiation Force Impulse imaging (ARFI) определялась в режиме Virtual Touch Tissue Quantification на ультразвуковом сканере Acuson S-2000 (Siemens, Германия). В ходе применения методики проводились измерения скорости поперечной волны (м/с). При измерении скорости поперечной волны (ARFI) в узле ЩЖ осуществляли пять измерений. Убирая крайние, вычисляли из трех оставшихся среднее значение.

Индекс Strain Ratio измерялся на сканерах Ultrasonix SP (Sonix, Канада), Mindray DC-8 (Mindray, Китай). Определялся коэффициент плотности (модуль эластичности), в условных единицах. Измерение показателя Strain Ratio — характеристики жесткости этих же узлов ЩЖ — проводилось пятикратно в структуре узла и в неизменной паренхиме на расстоянии не менее 1–1,5 см от узла. Полученные минимальное и максимальное значения измерений не учитывались, а по оставшимся трем вычислялась их средняя величина.

Обработка материалов исследования осуществлялась с использованием программных пакетов StatSoft Statistica 12.0 и Microsoft Office Excel 2010.

Статистическую достоверность оценивали с помощью коэффициента различия средних величин по критерию Стьюдента и уровню его значимости (t). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе СЭГ и КУУЗИ проводилась оценка количественных и непараметрических показателей (критерий χ^2 Пирсона) и показателей ROC-кривой, качество

моделей оценивали с помощью критерия Хосмера — Лемешова [16].

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От всех обследованных получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждения

Ультразвуковыми признаками доброкачественных узловых образований ЩЖ при использовании В-режима являлись: ровные границы в 134 случаях (99,0%), четкие контуры — 133 (98,1%), однородная эхоструктура — 126 (93,0%), овальная форма узла — 102 (75,0%), пониженная эхогенность — 80 (59,0%), наличие гипоехогенного ободка — 34 (25,0%), присутствие точечных гиперэхогенных включений — 3 (2,5%). В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) усиление васкуляризации наблюдалось в 71 узле (52,3%), кроме этого, неравномерное асимметричное распределение сосудов определялась лишь в 13 случаях (9,7%), а деформация сосудистого рисунка — в 6 случаях (4,7%).

В режиме КЭГ (рис. 1) паренхима неизменной ЩЖ имела неоднородное, неравномерное мелко-, среднезернистое симметричное окрашивание у 168 пациентов (96,6%). У 6 пациентов (3,4% случаев) КЭГ сделать не удалось (плохое окрашивание паренхимы, наличие жалоб на чувство дискомфорта, болевые ощущения в зоне компрессии).

Характерными ультразвуковыми признаками рака ЩЖ при использовании В-режима были следующие: неправильность формы — в 70 случаях (75,2%), гипоехогенность — в 78 (84,4%), неровность границ — в 74 (79,4%), нечеткость контуров — в 74 (79,4%), неоднородность эхоструктуры — в 80 (86,5%) с гиперэхогенными

Таблица 1. Характеристики узловых образований ЩЖ различной морфологической структуры при использовании режима КЭГ

Table 1. Characteristics of thyroid nodular abnormalities of different morphological structure (strain elastography)

Характеристики КСЭГ	Доброкачественные узловые образования ЩЖ ($n = 136$)	РЩЖ ($n = 93$)	p
Наличие окрашивания	76 (56,0%)	84 (90,8%)	$\chi^2_{Эмп} = 7,782$ $p < 0,01, df = 1$
Наличие интенсивного окрашивания	90 (66,2%)	73 (78,7%)	$\chi^2_{Эмп} = 0,912$ $p > 0,05, df = 1$
Однородность окрашивания	119 (87,5%)	60 (65,2%)	$\chi^2_{Эмп} = 2,972$ $p > 0,05, df = 1$
Различия размеров образований по сравнению с В-режимом	9 (6,7%)	21 (22,7%)	$\chi^2_{Эмп} = 7,654$ $p < 0,01, df = 1$

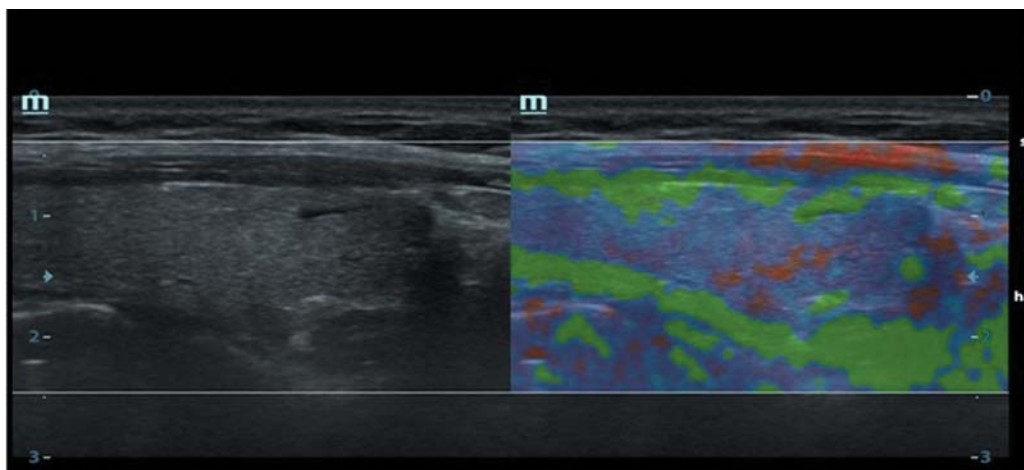


Рис. 1. Режим КЭГ. Неизменная паренхима щитовидной железы, определяется однородное окрашивание средней интенсивности, цветовой паттерн синего цвета.

Fig. 1. Strain elastography. Homogeneous staining of medium intensity and a dark blue pattern are observed in unchanged thyroid parenchyma.

включениями — в 25 (26,9%) и микрокальцинатами — в 23 (25,0%), наличие гипозоногенного ободка — в 27 (29,0%). Использование режима ЦДК при ультразвуковом исследовании пациентов с раком ЩЖ показало, что в 79 случаях (85,1%) имели место узлы со смешанной пери- и интранодулярной васкуляризацией сосудов; кроме этого, наблюдались неравномерное асимметричное распределение сосудов в 80 случаях (86,5%) и их деформация — в 78 случаях (84,3%).

Неоднозначные данные были получены при оценке использования КЭГ для диагностирования рака ЩЖ (табл. 1). В частности, были различны интенсивность и однородность цветового паттерна при злокачественных опухолях ЩЖ (рис. 2 и 3).

При проведении методики КЭГ были выявлены следующие ее особенности, которые могут вести к получению некорректного цветового паттерна и ошибкам интерпретации полученных результатов:

- зависимость интерпретации результатов КЭГ от оператора;
- отсутствие единой стандартизации цветовых паттернов у фирм — производителей аппаратов УЗИ;
- возникновение сложностей технического характера при выполнении дозированной компрессии узловых новообразований ЩЖ у пациентов с анатомо-конституциональными и физиологическими особенностями, связанными, в частности, с близостью трахеи или со значительной выраженностью мышечного компонента шеи, а также у пациентов, которые во время проведения исследова-

ования жаловались на появление чувства дискомфорта и боли;

- появление выраженных шумов и артефактов, которые обусловлены в том числе и анатомо-топографическим расположением ЩЖ рядом с подвижными окружающими структурами (сонной артерией, гортанью).

Далее в ходе исследования у этих же пациентов с раком ЩЖ и доброкачественными образованиями ЩЖ был проведен анализ данных, полученных при ультразвуковой эластометрии на примере ARFI (Siemens Acuson S 2000) и Strain Ratio (Mindray DC-8).

Если в случае с КЭГ степень эластичности ткани зоны интереса отражается в виде цветового паттерна, интерпретацией которого затем занимается проводящий исследование специалист, то при использовании ультразвуковой эластометрии степень эластичности ткани в зоне интереса отражается в количественных показателях. В случае использования ARFI-эластографии таким показателем является скорость поперечной (боковой) волны, а при применении технологии Strain Ratio — коэффициент плотности, значения которых определяются автоматически и выводятся на экран. Результаты эластометрии (ARFI, strain-ratio) представлены в таблице 2.

Скорость поперечной волны в ЩЖ, пораженной раком, превышает 3,57 м/с, а индекс соотношения плотности (модуль эластичности) принимает значения больше 1,56 (рис. 4 и 5).

При исследовании доброкачественных узловых образований получено, что скорость поперечной волны в ЩЖ меньше 3,57 м/с, а индекс

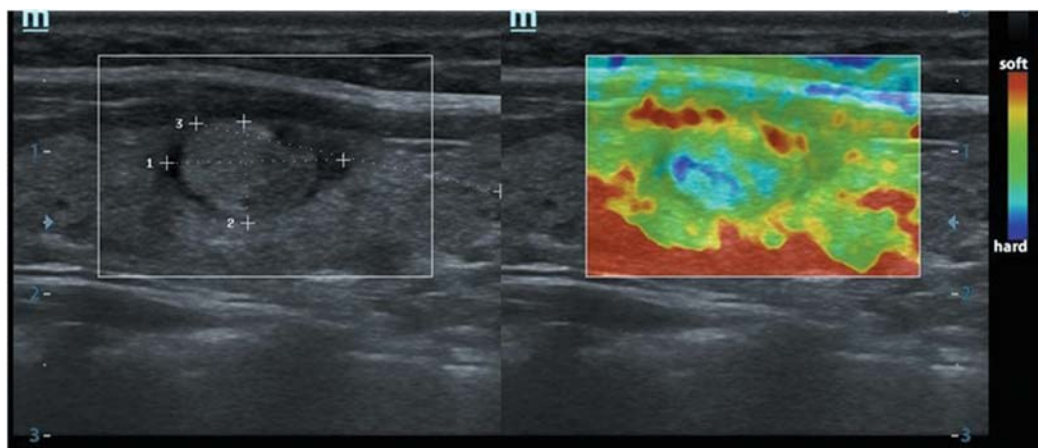


Рис. 2. Фолликулярный рак щитовидной железы. Изоэхогенный узел 13×7×12 мм с четким гипоехогенным контуром. На КЭГ интенсивное окрашивание, цветовой паттерн синего цвета.

Fig. 2. Follicular thyroid cancer. An isoechoic node (13×7×12 mm) having a distinct hypoechoic contour is detected. SE displays intensive staining (blue colour pattern).

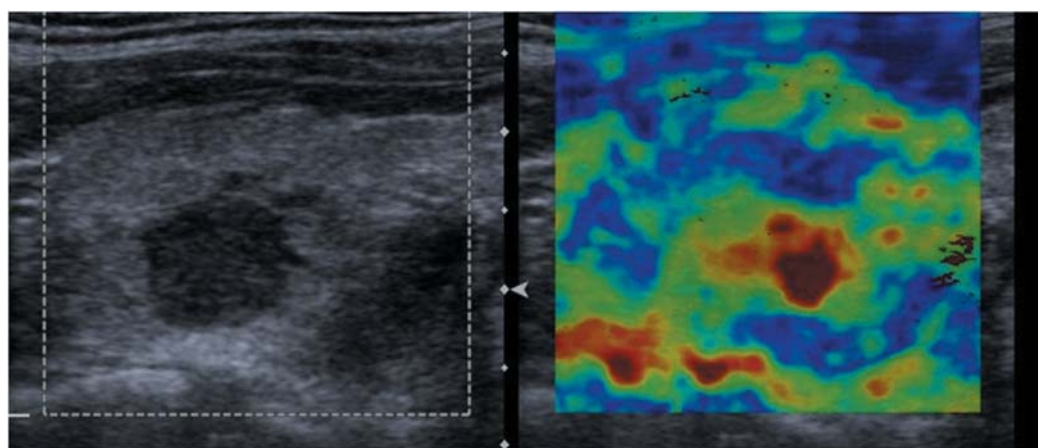


Рис. 3. Папиллярный рак щитовидной железы. Гипоэхогенный узел 10×11×10 мм с достаточно четким контуром. На КЭГ интенсивное «мозаичное» окрашивание.

Fig. 3. Papillary thyroid cancer. A hypoechoic node (10×11×10 mm) having a sufficiently distinct contour is detected. SE displays intensive mosaic staining.

Таблица 2. Показатели ультразвуковой эластометрии сдвиговой волны неизменной паренхимы ЩЖ, различных узловых образований

Table 2. Indicators of ultrasound elastometry (shear wave method) in unchanged thyroid parenchyma and different nodular abnormalities

Показатели	Неизменная паренхима ЩЖ (n = 174)	Доброкачественные узловые образования ЩЖ, (n = 136)	РЩЖ (n = 93)
Скорость поперечной волны (ARFI), $M \pm m$, м/с	$2,89 \pm 0,04$	$3,11 \pm 0,09$	$3,74 \pm 0,17$
Индекс соотношения плотности (strain ratio), $M \pm m$, у.е.	—	$1,2 \pm 0,21$	$2,4 \pm 0,84$

соотношения плотности (модуль эластичности) — меньше 1,56 (рис. 6 и 7).

Таким образом, при получении оценки показателя степени эластичности ЩЖ в зоне интереса эффективность ARFI-эластографии по сравнению с КЭГ выше. Это связано, во-первых, с тем, что использование ARFI-эластографии

позволяет получить количественные показатели, а во-вторых, данный метод является менее операторозависимым, чем КЭГ.

В 15,0% случаев использование технологии эластометрии было связано с определенными трудностями. При частично загрудинном расположении ЩЖ возникали сложности с установкой

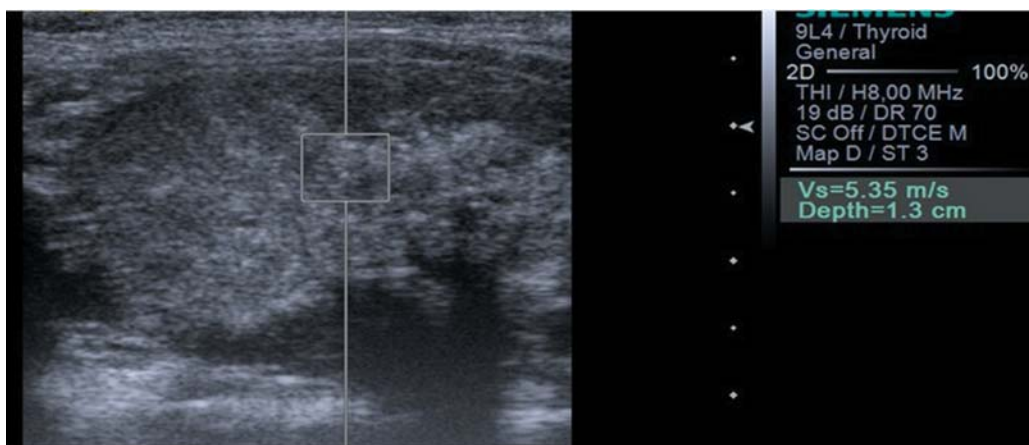


Рис. 4. Папиллярный рак щитовидной железы. Неоднородное образование средней эхогенности, с нечетки ровным контуром 46×31×39 мм. При ультразвуковой эластометрии (ARFI) скорость боковой волны 5,35 м/с.

Fig. 4. Papillary thyroid cancer. An inhomogeneous neoplasm of moderate echogenicity, having an indistinct even contour (46×31×39 mm) is detected. The velocity of a lateral wave is measured at 5.35 m/s in ultrasound elastography (ARFI).

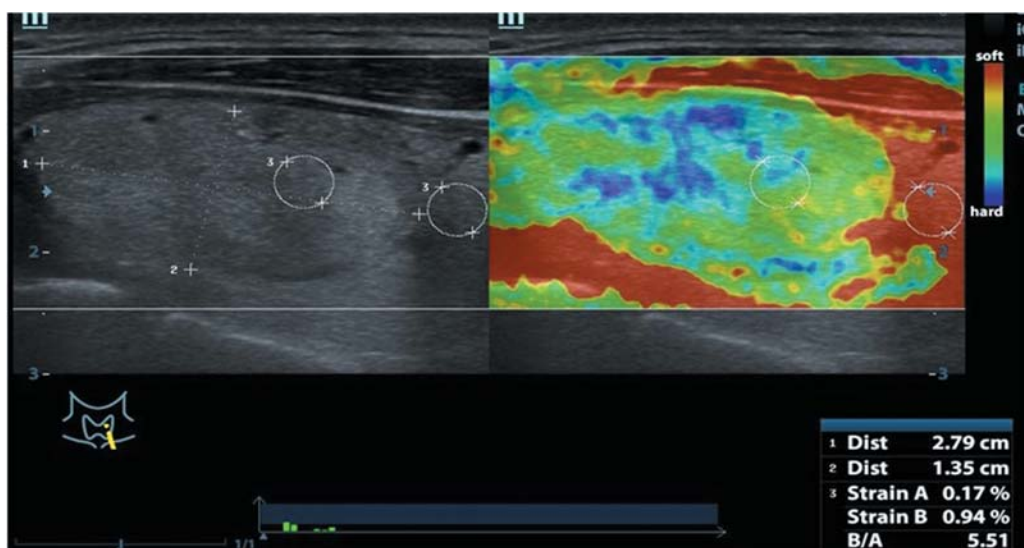


Рис. 5. Папиллярный рак щитовидной железы. Изоэхогенное образование неоднородной структуры, с достаточно четким контуром 35×21×29 мм. При ультразвуковой эластометрии (strain ratio) — 5,51.

Fig. 5. Papillary thyroid cancer. An isoechoic node of inhomogeneous structure, having a sufficiently distinct contour (35×21×29 mm) is detected. In ultrasound elastometry (strain ratio), the density ratio comes to 5.51.

метки зоны интереса и определением участка с неизменной паренхимой. Также трудно было установить метку зоны интереса, если размеры узловых образований ЩЖ были меньше 4 мм в диаметре. Вероятность получения некорректных значений была велика при выраженной неоднородности образования ЩЖ (наличие кальцинатов, жидкостного компонента). Сложности также возникали при исследовании узлового образования на фоне диффузно измененной паренхимы ЩЖ (например, при тиреоидитах).

Совместное использование КЭГ и ARFI-эластографии при дифференциальной диагности-

ке узловых патологий ЩЖ позволило произвести оценку гомогенности внутренней структуры исследуемого узла (неоднородность внутренней структуры наблюдалась более чем в трети случаев). За счет возможности детализации границ инвазивного роста и выраженности перифокальной индурации были уточнены размеры исследованных узлов. Кроме этого, удалось определить органную принадлежность узловых образований, выявленных при использовании серошкального УЗИ, что позволило с высокой степенью достоверности поставить точный диагноз — РЩЖ, интратиреоидно расположенные

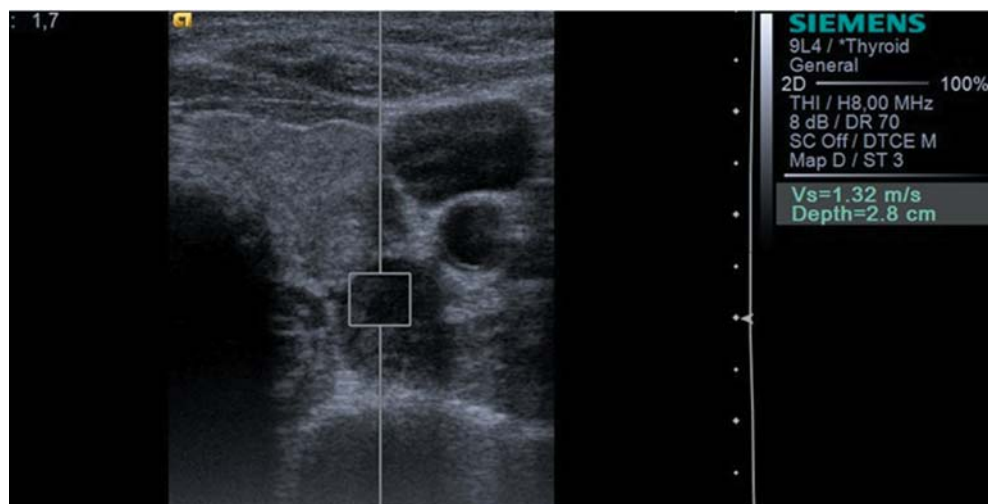


Рис. 6. Узловой коллоидный зоб I степени. В левой доле определяется неоднородное образование пониженной эхогенности, с нечетки ровным контуром 15×14×12 мм. При ультразвуковой эластометрии (ARFI) скорость боковой волны 1,32 м/с.

Fig. 6. Nodular colloid goitre (degree I). An inhomogeneous neoplasm of low echogenicity, having an indistinct even contour (15×14×12 mm), is detected in the left lobe. The velocity of a lateral wave is measured at 1.32 m/s in ultrasound elastography (ARFI).

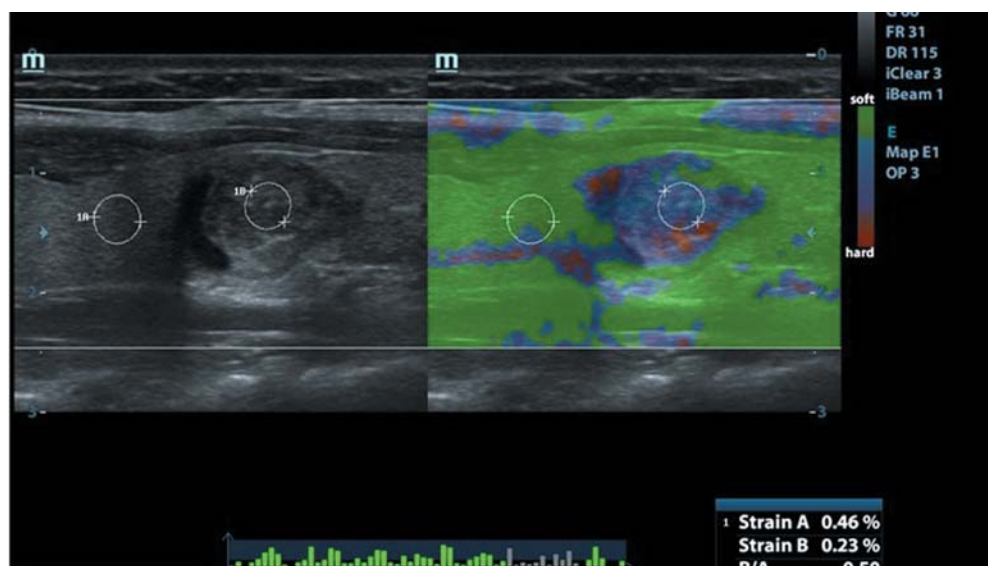


Рис. 7. Узловой коллоидный зоб I степени. В правой доле определяется изоэхогенное образование с четким контуром неоднородной структуры 11×12×10 мм. При ультразвуковой эластометрии (strain ratio) индекс эластичности узла — 0,50.

Fig. 7. Nodular colloid goitre (degree I). An isoechoic neoplasm of inhomogeneous structure having a distinct contour (11×12×10 mm) is detected in the right lobe. In ultrasound elastometry (strain ratio), the index of nodular elasticity comes to 0.50.

ОЩЖ, лимфаденопатия, метастазы в лимфоузлы шеи.

В силу наличия объективных показателей чаще предпочтение отдавалось результатам эластометрии (ARFI или strain ratio).

Таким образом, проведенное исследование показало, что характерными ультразвуковыми признаками рака ЩЖ являются следующие:

наличие окрашивания в режиме КЭГ ($p < 0,01$); несоответствие значений размера образования, полученных в режиме серой шкалы и при использовании КЭГ ($p < 0,01$); интенсивное окрашивание цветового паттерна ($p > 0,05$); неоднородное окрашивание узла ($p > 0,05$).

На основании объективных данных ЭСВ в узле, количественно характеризующих жесткость ткани, можно с большой степенью досто-

верности оценивать отклонение жесткости измененной паренхимы от средних показателей неизменной. Средняя скорость поперечной волны в опухоли в режиме ARFI-эластографии при этом составляла $3,74 \pm 0,17$ м/с, индекс strain ratio — $2,4 \pm 0,84$.

При диагностике РЩЖ на дооперационном этапе результаты КЭГ дополняли информацию, полученную с использованием других методик ЩЖ в 12,7%, а комплексное применение эластографии и эластометрии — в 34,0% наблюдений.

Выводы

1. Эластография позволяет определить истинные размеры узлов на дооперационном

этапе, что имеет большое значение при определении объема и вида оперативного вмешательства.

2. Комплексное применение КЭГ и ARFI-эластографии при дифференциальной диагностике узловых патологий ЩЖ отличается более высокими чувствительностью (91,6%) и специфичностью (88,8%) за счет устранения «слабых» сторон каждой из методик.

3. Применение СЭГ в комплексной диагностике узловых новообразований ЩЖ высокоинформативно, поэтому должно обязательно применяться при подозрении наличия злокачественных образований в ЩЖ, уточнении размеров узлов и выявлении инвазии опухоли в окружающие ткани.

Список литературы

1. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. *Российские клинические рекомендации. Эндокринология*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 592.
2. Durante C., Costante G., Lucisano G., Bruno R., Meringo D., Paciaroni A., Puxeddu E., Torlontano M., Tumino S., Attard M., Lamartina L., Nicolucci A1., Filetti S. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015; 313(9): 926–935. DOI: 10.1001/jama.2015.0956
3. Терновой С.К., Абдураимов А.Б., Лесько К.А. Лучевая диагностика рака молочной железы у женщин с гипотиреозом. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013; 3–4: 33–40. DOI: 10.17650/1994-4098-2013-0-3-4-33-40
4. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н., Максимова А.В. Роль комплексного ультразвукового исследования в оценке первичного рака щитовидной железы в дооперационном периоде. *Вестник Чувашского университета*. 2013; 3: 540–545.
5. Сенча Е.А. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике опухолей щитовидной железы. *REJR*. 2017; 7(3): 44–52 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-3-44-52
6. Сенча А.Н. *Ультразвуковая диагностика. Поверхностно-расположенные органы*. М.: Видар-М.: 2015; 512.
7. Тимофеева Л.А. Комплексное ультразвуковое исследование и магнитнорезонансная томография в диагностике очаговой патологии щитовидной железы. *Казанский медицинский журнал*. 2012; 93(3): 484–487.
8. Guth S., Theune U., Aberle J., Galach A., Bamberger C.M. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39(8): 699–706. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x
9. Васильев Д.А., Костромина Е.В., Раджабова З.З., Красильникова Л.А., Берштейн Л.М. Пути
- улучшения диагностической значимости соноэластографии при дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2014; 10(1): 38–43. DOI: 10.14341/CET201410138-43
10. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике. Обзор. *Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия*. 2013; 3–4: 5–21.
11. Arda K., Ciledag N., Aktas E., Aribas B.K., Köse K. Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011;197(3): 532–536. DOI: 10.2214/AJR.10.5449
12. Dighe M., Bae U., Richardson M.L., Dubinsky T.J., Minoshima S., Kim Y. Differential diagnosis of thyroid nodules with US elastography using carotid artery pulsation. *Radiology*. 2008; 248(2): 662–669. DOI: 10.1148/radiol.2482071758
13. Сенча А.Н., Могуттов М.С., Патрунов Ю.Н., Беляев Д.В., Сергеева Е.Д., Кашманова А.В. Количественные и качественные показатели ультразвуковой эластографии в диагностике рака щитовидной железы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013; 5: 85–98.
14. Monpeyssen H., Tramalloni J., Poirée S., Hélénon O., Correas J.M. Elastography of the thyroid. *Diagn. Interv. Imaging*. 2013; 94(5): 535–544. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.023
15. Sebag F., Vaillant-Lombard J., Berbis J., Griset V., Henry J.F., Petit P., Oliver C. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(12): 5281–5288. DOI: 10.1210/jc.2010-0766
16. Ключин Д. А., Петунин Ю. И. *Доказательная медицина: Применение статистических методов*. Moscow: Диалектика, 2017; 316.

References

1. Dedova I.I., Mel'nichenko G.A. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Endokrinologiya [Russian clinical recommendations. Endocrinology]*. Moscow: GEOTAR-Media. 2016; 592 (In Russ.).
2. Durante C., Costante G., Lucisano G., Bruno R., Merlingolo D., Paciaroni A., Puxeddu E., Torlontano M., Tumino S., Attard M., Lamartina L., Nicolucci A1., Filetti S. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015; 313(9): 926–935. DOI: 10.1001/jama.2015.0956
3. Ternovoy S.K., Abduraimov A.B., Lesko K.A. Breast cancer radiology in women with hypothyroidism. *Tumors of Female Reproductive System*. 2013; 3–4: 33–40 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/1994-4098-2013-0-3-4-33-40
4. Timofeeva L.A., Aleshina T.N., Maksimova A.V. The role of complex ultra-sound investigation in the estimation of the initial thyroid gland cancer in the preoperational period. *Vestnik Chuvashskogo Universiteta*. 2013; 3: 540–545 (In Russ., English abstract).
5. Sencha E.A. Contrast-enhanced ultrasound in thyroid nodules diagnosis. *REJR*. 2017; 7(3): 44–52 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-3-44-52
6. Sencha A.N. *Ul'trazvukovaya diagnostika. Poverkhnostno-raspolozhennyye organy [Ultrasound diagnostics. Surface-located organs]*. Moscow: Vidar-M, 2015; 512 (In Russ.).
7. Timofeeva L.A. Integrated ultrasound investigation and magnetic resonance tomography in the diagnosis of focal thyroid pathology. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2012; 93(3): 484–487 (In Russ., English abstract).
8. Guth S., Theune U., Aberle J., Galach A., Bamberger C.M. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39(8): 699–706. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x
9. Vasilyev D.A., Kostromina E.V., Radzhabova Z.Z., Krasilnikova L.A., Bernstein L.M. Ways of sonoelastography diagnostic value improvement in the differentiation of thyroid nodules. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya*. 2014; 10(1): 38–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/CET201410138-43
10. Osipov L.V. Tekhnologii elastografii v ul'trazvukovoi diagnostike. Obzor. [Technologies of elastography in ultrasound diagnostics. Overview] *Meditinskii Alfavit. Diagnosticheskaya Radiologiya i Onkoterapiya*. 2013; 3–4: 5–21 (In Russ., English abstract).
11. Arda K., Ciledag N., Aktas E., Aribas B.K., Köse K. Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2011; 197(3): 532–536. DOI: 10.2214/AJR.10.5449
12. Dighe M., Bae U., Richardson M.L., Dubinsky T.J., Minoshima S., Kim Y. Differential diagnosis of thyroid nodules with US elastography using carotid artery pulsation. *Radiology*. 2008; 248(2): 662–669. DOI: 10.1148/radiol.2482071758
13. Sencha A.N., Mogutov M.S., Patrunov Yu.N., Belyaev D.V., Sergeeva E.D., Kashmanova A.V. Quantitative and qualitative characteristics of ultrasound elastography in thyroid cancer diagnosis. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika*. 2013; 5: 85–98 (In Russ., English abstract).
14. Monpeyssen H., Tramalloni J., Poirée S., Hélénon O., Correas J.M. Elastography of the thyroid. *Diagn. Interv. Imaging*. 2013; 94(5): 535–544. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.023
15. Sebag F., Vaillant-Lombard J., Berbis J., Griset V., Henry J.F., Petit P., Oliver C. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(12): 5281–5288. DOI: 10.1210/jc.2010-0766
16. Klyushin D. A., Petunin Yu. I. *Dokazatel'naya medicina: Primenenie statisticheskikh metodov [Evidence based medicine: using statistical methods]*. M.: Dialektika, 2017; 316 (In Russ.).

Сведения об авторах / Information about the authors

Тимофеева Любовь Анатольевна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», врач ультразвуковой диагностики автономного учреждения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, ассистент кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: adabai@mail.ru, тел.: +7 (967) 475-18-46;

ул. Афанасьева, д. 9, корп. 1, кв. 36, г. Чебоксары, 428018, Россия.

Тухбатуллин Мунир Габдулфатович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Lyubov A. Timofeeva* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department for Propaedeutics of Internal Diseases with a course in radiation diagnostics, I.N. Ulyanov Chuvash State University; ultrasound specialist, Republican Clinical Oncology Centre; Research Assistant, Department for Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy (branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Training).

Contact information: e-mail: adabai@mail.ru, tel.: +7 (967) 475-18-46;

Afanasyeva str., 9, bld 1, apt. 36, Cheboksary, 428018 Russia.

Munir G. Tukhbatullin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy (branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Training).

Alexander N. Sencha — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department for Visual Diagnostics, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМОЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

М. М. Тлиш, Е. К. Попандопуло*

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

Аннотация

Цель исследования: изучить динамику показателей антиоксидантной системы (АОС) и эндогенной интоксикации у пациентов с микробной экземой (МЭ) до и после лечения.

Материалы и методы. Обследованы пациенты с МЭ (основная группа, $n = 30$). Группу контроля составили соматически здоровые лица ($n = 30$). В плазме крови и эритроцитарной взвеси определяли уровни содержания компонентов антиоксидантной защиты (АОЗ), проводилась оценка процессов эндогенной интоксикации.

Результаты. В ходе исследования выявлен дисбаланс показателей, характеризующих выраженность окислительного стресса и эндогенной интоксикации у пациентов с МЭ. До лечения в основной группе относительно контроля установлено повышение активности каталазы (КАТ) до 35,93 [32,50;38,22] ммоль/(мин·л) ($p < 0,001$), глутатионпероксидазы (ГПО) до 1194,27 [1069,50;1375,78] мкмоль/(мин·л) ($p < 0,001$). Отмечалось снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) до 13,28 [11,35;14,10] ед./л ($p < 0,001$), глутатионредуктазы (ГР) до 501,46 [479,77;542,52] мкмоль/(мин·л) ($p < 0,001$) и концентрации восстановленного глутатиона до 1,64 [1,59;1,78] мкмоль/мл ($p = 0,043$). Статистически значимого изменения показателей не установлено для тиоловых групп 0,44 [0,41;0,47] е.о.п. ($p = 0,111$), общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови 0,59 [0,55;0,62] мг/л ($p = 0,375$). У пациентов с МЭ был выражен синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), сопровождающийся увеличением содержания молекул средней и низкой молекулярной массы в плазме (МСиНММпл) до 12,19 [11,20;13,37] усл. ед. ($p < 0,001$) и относительно нормальным уровнем в эритроцитах (МСиНММэр) 15,23 [14,26;16,44] усл. ед. ($p = 0,005$). После лечения изменения исследуемых параметров носили разнонаправленный характер по отношению к значениям контрольной группы. Сохранялся повышенный уровень КАТ и ГПО ($p < 0,001$). По-прежнему наблюдались более низкие значения СОД и ГР ($p < 0,001$). Показатели общей АОА сыворотки ($p = 0,308$), тиоловых групп ($p = 0,111$) и восстановленного глутатиона ($p = 0,107$) существенно не отличались от контроля. Проведенная терапия не позволила добиться купирования СЭИ, уровень МСиНММ продолжал нарастать по сравнению с контролем и в плазме, и в эритроцитах (для обоих случаев $p < 0,001$).

Закключение. Полученные данные свидетельствуют о несостоятельности механизмов АОЗ у пациентов с МЭ. Несмотря на попытку компенсации за счет увеличения активности КАТ, показатели СОД не достигли контрольных значений.

Отмечалось нарастание активности ГПО и снижение ГР, что, вероятно, могло привести к снижению концентрации восстановленного глутатиона. Другим свидетельством дисфункции АОЗ явилось увеличение количества МСиНММ и развитие СЭИ в результате избыточного образования АФК и неспособности их нейтрализации АОС.

Ключевые слова: микробная экзема, антиоксидантная система, воспаление, перекисное окисление липидов, активные формы кислорода, оксидативный стресс

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тлиш М.М., Попандопуло Е.К. Динамика показателей антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации у пациентов с микробной экземой в процессе лечения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 56–65 <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-56-65>

Поступила 20.05.2019

Принята после доработки 18.06.2019

Опубликована 27.08.2019

DYNAMICS OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM AND ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS BEING TREATED FOR MICROBIAL ECZEMA

Marina M. Tlish, Elena K. Popandopulo*

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

Abstract

Aim. The paper studies the dynamics of the indicators defining the antioxidant system (AOS) and endogenous intoxication in patients with microbial eczema (ME) prior to and following treatment.

Materials and methods. The experimental group consisted of patients with ME ($n=30$) and the control group comprising somatically healthy individuals ($n=30$). In this study, we determined the components of the antioxidant defence system in blood plasma and erythrocyte suspension, as well as assessed endogenous intoxication.

Results. The study revealed an imbalance of indicators reflecting the severity of oxidative stress and endogenous intoxication in patients suffering from ME. Prior to receiving treatment, the experimental group, as compared to the control group, exhibited an increase in catalase activity (CAT) up to 35.93 [32.50; 38.22] mmol / (min • l) ($p < 0.001$) and glutathione peroxidase (GPx) up to 1194.27 [1069.50; 1375.78] μ mol / (min • l) ($p < 0.001$). In addition, there was a decrease in the activity of superoxide dismutase (SOD) to 13.28 [11.35; 14.10] u/l ($p < 0.001$), glutathione reductase (GR) to 501.46 [479.77; 542.52] mmol / (min • l) ($p < 0.001$) and the concentration of reduced glutathione to 1.64 [1.59; 1.78] μ mol / ml ($p = 0.043$). We observed no statistically significant changes in the total antioxidant activity (TAA) of blood plasma (0.59 [0.55; 0.62] mg/l; $p = 0.375$) and the sulphhydryl groups (0.44 [0.41; 0.47] ODU; $p = 0.111$). The patients with ME exhibited the syndrome of endogenous intoxication (SEI), accompanied by an increase in the content of medium and low molecular weight molecules in plasma to 12.19 [11.20; 13.37] arb. u. ($p < 0.001$), with their content in erythrocytes being relatively normal – 15.23 [14.26; 16.44] arb. u. ($p = 0.005$). Following the treatment, changes in the studied parameters were of a multidirectional character in relation to the control values. An increased level of CAT and GPx ($p < 0.001$), as well as lower values of SOD and GR, continued to be observed ($p < 0.001$). The TAA in serum ($p = 0.308$), sulphhydryl groups ($p = 0.111$) and reduced glutathione ($p = 0.107$) did not differ significantly from the control values. The treatment did not reverse the SEI: the content of medium and low molecular weight molecules continued to increase in both plasma and erythrocytes, as compared to the control values ($p < 0.001$ in both cases).

Conclusion. The obtained data confirm the failure of mechanisms underlying antioxidant defence in patients with ME. Despite the attempt of its compensation by increasing the catalase activity, SOD control values were still not reached. An increase in the GPx activity along with a decrease in GR was observed, which could have lead, in turn, to a decrease in the concentration of reduced glutathione. The failure of the antioxidant defence mechanisms is also indicated by an increase in the content of medium and low molecular weight molecules, as well as by the development of the

SEI, resulting from the excessive formation of reactive oxygen species and the inability of the anti-oxidant system to neutralise them.

Keywords: microbial eczema, antioxidant system, inflammation, peroxide oxidation of lipids, reactive oxygen species, oxidative stress

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

For citation: Tlish M.M., Popandopulo E.K. Dynamics of the Antioxidant System and Endogenous Intoxication in Patients Being Treated for Microbial Eczema. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 56–65. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-56-65>

Submitted 20.05.2019

Revised 18.06.2019

Published 27.08.2019

Введение

МЭ представляет собой хронический рецидивирующий дерматоз, развивающийся на фоне сенсibilизации к продуктам распада патогенных микроорганизмов и их токсинов, при нарушении важнейших регуляторных систем организма [1]. Заболевание имеет значительный удельный вес среди всей кожной патологии [1, 2]. Повышение эффективности терапии пациентов с данным дерматозом является одной из задач современной дерматологии. Клинические исследования последних лет подтверждают мультифакторальный характер заболевания [2]. Среди этиопатогенетических аспектов развития МЭ наиболее изучено нарушение качественного состава микрофлоры кожи в очагах поражения, отклонения в работе иммунной системы [2, 3]. Неоднократно доказана роль стафилококков и стрептококков, дрожжеподобных грибов, а также недостаточность регуляторных систем организма в развитии и поддержании воспалительной реакции [4, 5].

Взаимодействие систем иммунной и антиоксидантной защиты является основной составляющей резистентности к различным неблагоприятным воздействиям [6]. В последние годы становится все более очевидным, что окислительный стресс лежит в основе многих кожных заболеваний, в том числе и МЭ. Наличие воспаления как ключевого момента патогенеза МЭ характеризуется изменением интенсивности окислительных реакций за счет избыточного образования активных форм кислорода (АФК) [7, 8].

Процессы свободнорадикального окисления с участием АФК являются одним из важнейших механизмов регуляции обмена веществ (белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот), лежащего в основе обеспечения функций клетки [9,10]. В своей минимальной выраженности данные реакции представляют собой нормальные метаболические явления, играют большую роль в жизнедеятельности организма: оказыва-

ют защитное действие в отношении патогенной микрофлоры, а также способствуют реакциям физиологического апоптоза [11]. Гиперпродукция АФК провоцирует секрецию провоспалительных цитокинов, оказывает повреждающее действие на ДНК (повреждение основания ДНК, разрывы одноцепочечных и двухцепочечных ДНК, сшивки ДНК и белка, абберации ДНК и хромосом), липидные мембраны, структуры коллагена и функцию митохондрий путем активации свободно-радикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) [12–14]. Увеличение количества свободных радикалов влияет на обмен микроэлементов и является предиктором развития СЭИ [15, 16].

На сегодня сохраняется актуальность изучения состояния АОС у пациентов с различными нозологиями, однако в отношении МЭ проведены лишь единичные исследования отдельных показателей. Наиболее часто в литературе встречаются данные о повышении уровня малонового диальдегида, разноплановых изменениях активности СОД, КАТ [16, 17]. В этой связи представляется целесообразным провести комплексную оценку показателей ферментативного и неферментативного звеньев АОС и маркеров СЭИ у пациентов с МЭ в динамике до и после лечения.

Цель исследования: изучить динамику показателей АОС и эндогенной интоксикации у пациентов с МЭ до и после лечения.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» МЗ КК в период с 2018 по 2019 г. В исследование были включены пациенты с МЭ (основная группа, $n = 30$) и здоровые добровольцы (контрольная группа, $n = 30$). Проведена сравнительная оценка состояния АОС и процессов эндогенной интоксикации в проспективном наблюдательном исследовании в группах лиц с МЭ в стадии обострения до и после лечения и здоровых добровольцев.

В основной группе проводилось дифференцированное традиционное лечение в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями: антигистаминные, антибактериальные, десенсибилизирующие препараты и наружная терапия анилиновыми красителями и комбинированными средствами [18]. Возраст пациентов варьировал в пределах от 30 до 65 лет (46,68 [38,76;55,59] года), из них женщины — 18 (60%), мужчины 12 (40%). Контрольную группу составили соматически здоровые доноры, возраст которых 48,47 [40,02;51,41] года, по критерию Манна — Уитни значимых различий для возраста групп сравнения не установлено ($p = 0,7901$). К данной категории отнесены лица без указаний в анамнезе на наличие хронической патологии, острых гнойных процессов за последние три месяца.

Критериями включения в исследование явились:

- письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании и четкое соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии;

- клинически подтвержденный диагноз микробной экземы в стадии обострения;

Критериями исключения из исследования были:

- тяжелые сопутствующие соматические и инфекционные заболевания в стадии декомпенсации;

- беременность и лактация на момент исследования;

- применение системных глюкокортикостероидов, антибактериальных и противогрибковых препаратов, иммуномодуляторов, а также топических глюкокортикостероидов или комбинированных препаратов в течение последних четырех месяцев.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, протокол № 59 от 18.01.2018). От всех обследованных получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам с МЭ было проведено клиническое обследование, включающее в себя тщательный сбор анамнеза болезни; осмотр кожных покровов и проведение лабораторных исследований.

Кожный патологический процесс локализовался в области верхних и нижних конечностей, был

представлен очагами эритемы, инфильтрации, эрозиями, мокнутием, корочками. У пациентов наблюдались следующие субъективные симптомы: зуд, жжение, чувство стянутости кожи. У всех обследуемых МЭ имела хроническое течение. Средняя продолжительность заболевания составила $3,4 \pm 1,1$ года. Предшествующее лечение по поводу МЭ проводилось в 20% случаев (6 человек) пациентами самостоятельно без контроля дерматолога препаратами наружного действия. Среди сопутствующих заболеваний отмечены: варикозный симптомокомплекс — у 13 (43,3%) пациентов, онхомикозы — у 7 (23,3%), нарушения углеводного обмена — у 8 (26,7%).

Для определения тяжести течения дерматоза использовался индекс оценки тяжести МЭ (ИОТ-МЭ) [19]. Оценивалась выраженность объективных симптомов (эритема, мокнутие, инфильтрация, импетигнизация, степень вовлечения в процесс лимфатических узлов, распространенность и площадь очагов высыпаний). В зависимости от значения ИОТМЭ выделяли легкое (до 15 баллов), среднее (16–25 баллов) и тяжелое (более 25 баллов) течение МЭ. Среди обследованных нами пациентов преобладала средняя степень тяжести МЭ — в 80% случаев ($n = 24$), в 20% ($n = 6$) — легкая.

Согласно протоколу исследования, оценку клинических проявлений и лабораторную диагностику больных МЭ проводили до начала и в конце курса терапии на 12-й день, у здоровых доноров оценивались только лабораторные показатели.

Материалом для лабораторных исследований была кровь больных, которая забиралась до начала лечения и после проведенной терапии. Кровь забирали из локтевой вены, натошак, в утреннее время в объеме 10 мл, стабилизировали гепарином натрия. Путем центрифугирования цельной крови в течение 15 минут отделяли плазму от эритроцитов. После этого полученную плазму и отмывые эритроциты доставляли в лабораторию на кафедру фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Для лабораторной оценки метаболических нарушений, развивающихся у исследуемых больных в крови, проводили определение параметров функционирования антиоксидантно-прооксидантной системы: активность ферментов антиоксидантной защиты СОД, КАТ, ГПО, ГР; содержание тиоловых групп плазмы крови; концентрация восстановленного глутатиона; общая АОА [20]. С целью оценки уровня эндогенной интоксикации в плазме крови и эритроцитарной взвеси определялось суммарное содержание МСиНММ.

Активность СОД определяли по степени ингибирования окисления кверцетина в тест-системе с эритроцитами; КАТ — по содержанию пероксида водорода в реакционной смеси; ГР — на основании снижения оптической плотности при длине волны света 340 нм; ГПО — с помощью реакции нейтрализации гидроперекиси трет-бутила. Концентрацию восстановленного глутатиона оценивали с использованием реактива Элмана. Уровень тиоловых групп плазмы крови исследовали фотометрическим методом. Общую АОА определяли на основании измерения электрического тока, возникающего при окислении плазмы на поверхности рабочего раствора. Количественную оценку МСИНММ проводили с помощью сканирования ультрафиолетового спектра в области длин волн от 238 до 298 нм эритроцитов и плазмы, после осаждения белков трихлоруксусной кислотой.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием методов описательной статистики, методов сравнения гипотез с помощью непараметрической статистики

в программе Statistica 10.0 (StatSoft inc., USA) и программы надстройки «Пакет анализа» в программе Excel (Office 2010). Значимость различий оценивалась с помощью критерия Манна — Уитни или парного критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [21, 22].

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования выявлен дисбаланс показателей, характеризующих интенсивность окислительного стресса и эндогенной интоксикации у пациентов с МЭ. Выявленные изменения в ферментативном и неферментативном звеньях АОС по сравнению с показателями здоровых доноров представлены в таблице 1.

Согласно полученным данным, в основной группе изменения активности ферментов АОЗ носили разноплановый характер по сравнению с показателями здоровых доноров. Наблюдалось повышение активности КАТ до 35,93 [32,50;38,22] ммоль/(мин·л) ($p = 0,002$),

Таблица 1. Показатели антиоксидантной системы у больных МЭ и контрольной группы
Table 1. Indicators of the antioxidant system in patients with ME and in the control group

Показатели	До лечения	После лечения	Уровень значимости p до и после лечения	Контроль	Уровень значимости p	
					до и контроль	после и контроль
Тиоловые группы, е.о.п.	0,44 [0,41;0,47]]#	0,51 [0,47;0,55]*	<0,001	0,48 [0,45;0,50]	=0,011	=0,111
Общая АОА, мг/л	0,59 [0,55;0,62]	0,56 [0,52;0,60]	=0,106	0,74 [0,34;1,17]	=0,375	=0,308
Восстановленный глутатион, мкмоль/мл	1,64 [1,59;1,78]]#	1,84 [1,74;1,91]	=0,061	2,29 [1,29;3,55]	=0,043	=0,107
СОД, ед/л	13,28 [11,35;14,10]]#	18,86 [16,26;20,86]]*#	<0,001	22,91 [21,27;24,86]	<0,001	<0,001
КАТ, ммоль/(мин·л)	35,93 [32,50;38,22]]#	38,99 [36,90;44,00]]*#	=0,002	31,55 [30,46;33,93]	=0,002	<0,001
ГПО, мкмоль/(мин·л)	1194,27 [1069,50;1375,78]]#	1350,00 [1300,00;1382,03]]*#	=0,002	798,05 [716,58;850,17]	<0,001	<0,001
ГР, мкмоль/(мин·л)	501,46 [479,77;542,52]]#	339,19 [324,24;358,04]]*#	<0,001	1020,22 [963,98;1079,64]	<0,001	<0,001
МСИНМпл, усл. ед.	12,19 [11,20;13,37]]#	21,08 [19,71;23,67]]*#	<0,001	9,78 [9,31;10,58]	<0,001	<0,001
МСИНМэр, усл. ед.	15,23 [14,26;16,44]]#	25,67 [23,33;27,50]]*#	=0,004	16,50 [15,36;18,06]	=0,005	<0,001

Примечание: * — статистически значимое отличие показателя после лечения от показателя до лечения, # — статистически значимое отличие показателя до или после лечения от показателя контрольной группы.

Note: * — a statistically significant difference between the indicator value obtained following treatment and that obtained prior to treatment, # — a statistically significant difference between the indicator value obtained prior to or following treatment and the value of the same indicator in the control group.

ГПО до 1194,27 [1069,50;1375,78] мкмоль/(мин·л) ($p < 0,001$). Отмечалось снижение активности СОД до 13,28 [11,35;14,10] ед/л ($p < 0,001$), ГР — до 501,46 [479,77;542,52] ммоль/(мин·л) ($p < 0,001$) и концентрации восстановленного глутатиона до 1,64 [1,59;1,78] мкмоль/мл ($p = 0,043$). Статистически значимого изменения показателей не установлено для тиоловых групп 0,44 [0,41;0,47] е.о.п. ($p = 0,111$), общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови 0,59 [0,55;0,62] мг/л ($p = 0,375$). Также, в основной группе выявлено увеличенное содержание МСиНММпл до 12,19 [11,20;13,37] усл. ед. ($p < 0,001$) и относительно нормальное содержание МСиНММэр 15,23 [14,26;16,44] усл. ед. ($p = 0,005$).

Таким образом, наблюдалось угнетение активности ферментативного компонента АОЗ, проявляющееся снижением уровней СОД и ГР. При этом повышение активности КАТ и ГПО могло носить компенсаторный характер в ответ на развитие окислительного стресса [23]. Изменения показателей общей АОА плазмы носили умеренно выраженный характер, что можно расценивать как компенсаторную реакцию ферментативного звена. Изменение содержания тиоловых групп и концентрации восстановленного глутатиона по сравнению с контролем свидетельствует о депрессии неферментативного компонента АОЗ. Также у больных МЭ установлено наличие СЭИ, что подтверждают повышенные значения МСиНММпл.

После проведенной терапии у всех пациентов отмечалась положительная динамика кожного патологического процесса: уменьшение воспалительной реакции, побледнение эритемы, уплощение папулезных элементов, эпителизация эрозий, отторжение корочек.

При этом следует отметить, что исходный дисбаланс исследуемых параметров АОС и маркеров эндогенной интоксикации сохранялся и после лечения (рис. 1). Позитивная тенденция прослеживалась лишь в отношении тиоловых групп, содержание которых статистически значимо возросло ($p < 0,001$), практически приблизилось к контрольным значениям и составило 0,51 [0,47;0,55] е.о.п. ($p = 0,111$), что предполагает мобилизацию неферментативного компонента АОЗ. Активность СОД возросла по сравнению со значениями до лечения до 18,86 [16,26;20,86] ед./л ($p < 0,001$), но при этом оставалась сниженной относительно группы контроля ($p < 0,001$). Содержание КАТ еще более значительно увеличилось после лечения до 38,99 [36,90;44,00] ммоль/(мин·л) ($p < 0,001$). Уровень ГР после проведенной терапии еще больше снизился до 339,19 [324,24;358,04] мкмоль/(мин·л) ($p < 0,001$), в то время как показатели ГПО продолжали нарастать по сравнению со значениями до лечения и составили 1350,00 [1300,00;1382,03] мкмоль/(мин·л) ($p < 0,001$). Концентрация восстановленного глутатиона повысилась до 1,84 [1,74;1,91] мкмоль/мл по сравнению с показателями до лечения ($p = 0,061$), однако данные изменения статистически незначимы

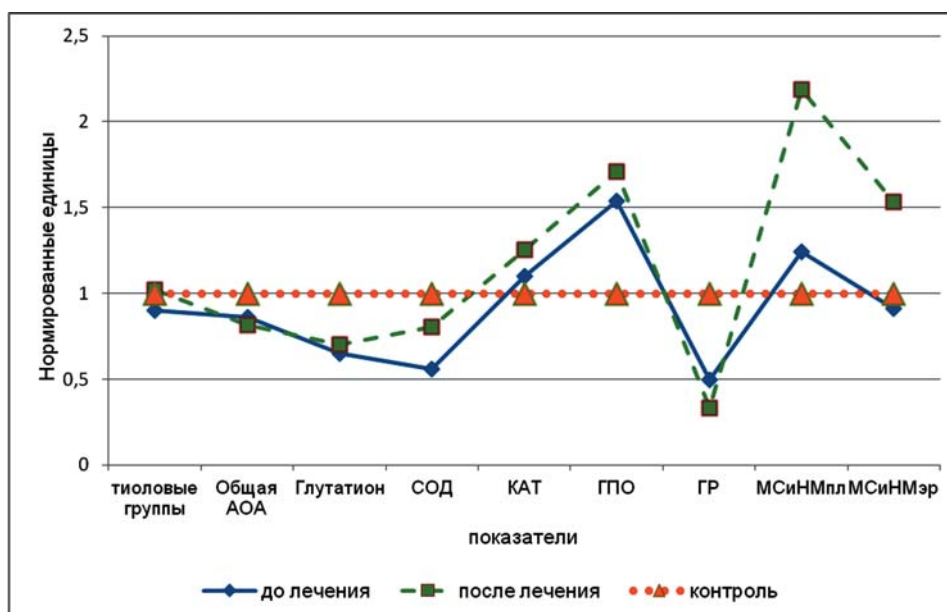


Рис. 1. Показатели антиоксидантной системы, выраженные через нормированную единицу, равную значению показателя в контроле, у больных МЭ до и после лечения в сравнении с контрольной группой.
Fig. 1. Indicators of the antioxidant system, expressed through the normalised unit equal to the indicator value in the control group, in patients with ME prior to and following treatment, as compared to the control group.

относительно показателей контрольной группы ($p = 0,107$). Несмотря на разноплановые отклонения в ферментативном и неферментативном звеньях АОС, общая АОА сыворотки 0,56 [0,52;0,60] мг/л оставалась по-прежнему неизменной относительно показателей и до лечения ($p = 0,106$) и контрольной группы ($p = 0,308$). Исходный повышенный уровень МСиНММ в крови до лечения и продолжение нарастания его в плазме после лечения до 21,08 [19,71;23,67] усл. ед. ($p < 0,001$) и в эритроцитах 25,67 [23,33;27,50] усл. ед. ($p < 0,001$) после проведенной терапии указывают на персистенцию и прогрессирование СЭИ ($p = 0,004$).

Полученные данные подтверждают несостоятельность механизмов АОЗ у пациентов с МЭ, ранее описанную другими авторами [17, 24, 25], что позволяет предположить роль данных нарушений в хронизации дерматоза. Так, несмотря на попытку компенсации за счет увеличения активности КАТ, показатели СОД по-прежнему снижались, что может способствовать накоплению пероксида водорода, повышенной проницаемости клеточных мембран и созданию условий для рецидивирования патологического процесса. В условиях выраженного оксидативного стресса отмечается нарастание активности ГПО и снижение ГР, что препятствует восстановлению окисленного глутатиона. Снижение концен-

трации восстановленного глутатиона как одного из важнейших регуляторных компонентов АОЗ служит индикатором нарушения баланса окислительно-восстановительных процессов в клетках и, как следствие, изменения регуляции генов [26]. Еще одним свидетельством дисфункции АОЗ явилось увеличение количества МСиНММ и развитие СЭИ в результате избыточного образования АФК и неспособности их нейтрализации АОС. Накопление МСиНММ может способствовать токсическому воздействию, сенсibilизации и поддержанию воспалительного процесса.

Заключение

Установленный дисбаланс компонентов ферментативного и неферментативного звена АОС, а также наличие и прогрессирование СЭИ подтверждает выраженность оксидативного стресса у пациентов с хроническим течением МЭ. Комплексное изучение показателей АОС и маркеров эндогенной интоксикации позволяет более четко дифференцировать характер и тяжесть окислительных процессов у пациентов с МЭ. Возможно предположить, что дополнение традиционной терапии МЭ препаратом с антиоксидантным действием, вероятно, позволит скорректировать патологическое состояние АОС, а также купировать СЭИ, что может способствовать сокращению сроков лечения и продлению периодов ремиссии.

Список литературы

1. Абдрахимова Н.А., Мустафина Г.Р., Хисматуллина З.Р., Захарченко В.Д. Иммунологическая концепция развития микробной экземы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9(1): 109–118.
2. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И., Бильдюк Е.В., Шакирова А.Н. Современные особенности клиники, диагностики и терапии больных экземой. *Лечащий врач*. 2018; 6: 85–87.
3. Тлиш М.М., Попандопуло Е.К. Этиопатогенетические аспекты развития микробной экземы (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018; 14(4): 651–656.
4. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Псавок Ф.А. Микробная экзема: возможности коррекции на современном этапе. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018; 94(4): 60–67. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-60-67
5. Бакулев А.Л., Кравченко С.С., Платонова А.Н. Микробная экзема: современные возможности топической терапии с использованием сульфата цинка серебра. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 1: 111–121. DOI: 10.25208/0042-4609-2015-0-1-111-121
6. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А. Функциональные взаимоотношения систем гомеостаза в условиях патологии. *Успехи современного естествознания*. 2014; 5(1): 211–212.
7. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушников Ю.П. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма. *Успехи современного естествознания*. 2014; 12(1): 20–23.
8. Sahib A.S., Al-Anbari H.H., Salih M., Abdullah F. Effects of oral antioxidants on lesion counts associated with oxidative stress and inflammation in patients with papulopustular acne. *J. Clin. Exp. Dermatol. Res*. 2012; 3(5): 163. DOI: 10.4172/2155-9554.1000163
9. Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герасев А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека. *Экология человека*. 2013; 7: 50–58.
10. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушников Ю.П. Свободнорадикальное окисление липидов и белков — универсальный процесс жизнедеятельности организма. *Успехи современного естествознания*. 2014; 12(1): 24–28.
11. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция. *Обзоры по клинической фармакологии*

- и лекарственной терапии. 2014; 12(4): 13–21. DOI: 10.17816/RCF12413-21
12. Adwas A.A., Elsayed A.S.I., Azab A.E., Quwaydir F.A. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng.* 2019; 6(1): 43–47. DOI: 10.15406/jabb.2019.06.00173
 13. Ozougwu J.C. The role of reactive oxygen species and antioxidants in oxidative stress. *Int. J. Res. Pharm. Biosci.* 2016; 3(6): 1–8.
 14. Baek J., Lee M.G. Oxidative stress and antioxidant strategies in dermatology. *Redox Report.* 2016; 21(4): 164–169. DOI: 10.1179/1351000215Y.0000000015
 15. Гладчук В.Е. Показатели состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у шахтеров, больных микозами стоп, как критерии назначения патогенетической терапии. *Естественно-гуманитарные исследования.* 2013; 2(2): 96–100.
 16. Болотная Л.А. Терапевтическая коррекция эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными дерматозами. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии.* 2014; 3(54): 89–94.
 17. Нагоев Б.С., Нальчикова М.Т. Особенности перекисного окисления липидов у больных экземой. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2012; 4 (133): 74–77.
 18. *Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.* Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с.
 19. Адашкевич В.П. *Диагностические индексы в дерматологии.* М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014. 352 с.
 20. Алексеенко Е.А., Попов К.А., Быков И.М., Сепиашвили Р.И. Метаболические изменения биохимических показателей на местном и системном уровнях у пациентов с аллергическими заболеваниями. *Аллергология и иммунология.* 2016; 17(2): 93–97.
 21. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. *Доказательная медицина: Применение статистических методов.* М.: Диалектика; 2017. 316 с.
 22. Петри А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика: учебное пособие.* Леонов В.П. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 216 с.
 23. Попов С.С., Пашков А.Н., Шульгин К.К., Перегудова А.Ю. Активность супероксиддисмутазы, каталазы и содержание α-токоферола в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным стеатогепатитом, при проведении комбинированного лечения с Эпифамином. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2014; 1: 92–97.
 24. Ласеев Д.И., Дикова О.В., Ласеева М.Г., Коваленко А.Л. Оценка эффективности препарата метаболического действия в комплексной терапии экземы. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015; 14(2): 4855. DOI: 10.17116/klinderma201514248-55
 25. Базаев В.Т., Качмазова И.А., Тезиева З.Ю. Применение озона в комплексной терапии больных дисгидротической экземой, осложненной вторичной инфекцией. *Фундаментальные исследования.* 2014; 10(1): 24–27.
 26. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутатредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. *Успехи биологической химии.* 2014; 54: 299–384.

References

1. Abdrakhimova N.A., Mustafina G.R., Khismatullina Z.R., Zakharchenko V.D. Immunological concept of microbial eczema development. *Meditsinskii Vestnik Bashkortostana.* 2014; 9(1): 109–118. (In Russ., English abstract).
2. Yusupova L.A., Yunusova E.I., Garaeva Z.Sh., Mavlyutova G.I., Bil'dyuk E.V., Shakirova A.N. Sovremennye osobennosti kliniki, diagnostiki i terapii bol'nykh ekzemoi [Modern features of the clinic, diagnosis and therapy of patients with eczema]. *Lechashchii Vrach.* 2018; 6: 85–87.
3. Tlish M.M., Popandopulo E.K. Etiopathogenetic aspects of development of a microbial eczema (review). *Saratovskii Nauchno-Meditsinskii Zhurnal.* 2018; 14(4): 651–656 (In Russ., English abstract).
4. Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Naatysh Z.Y., Psavok F.A. Microbial eczema: possibilities of correction at the present stage. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2018; 94(4): 60–67 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-60-67
5. Bakulev A.L., Kravchenya S.S., Platonova A.N. Microbial eczema: up-to-date topical treatment with silver sulfathiazole. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2015; 1: 111–121. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25208/0042-4609-2015-0-1-111-121
6. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A. Funktsional'nye vzaimootnosheniya sistem gomeostaza v usloviyakh patologii [Functional relationships of homeostasis systems in pathological conditions]. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya.* 2014; 5(1): 211–212. (In Russ.).
7. Lutskii M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A., Lushnikova Yu.P. Aktivnost' endogennoi sistemy antioksidantnoi zashchity v protsesse zhiznedeystel'nosti organizma [The activity of the endogenous antioxidant defense system in the life of the body]. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya.* 2014; 12(1): 20–23. (In Russ.).
8. Sahib A.S., Al-Anbari H.H., Salih M., Abdullah F. Effects of oral antioxidants on lesion counts associated with oxidative stress and inflammation in patients

- with papulopustular acne. *J. Clin. Exp. Dermatol. Res.* 2012; 3(5): 163. DOI: 10.4172/2155-9554.1000163
9. Chanchaeva E.A., Aizman R.I., Gerasev A.D. Contemporary perception of antioxidant system of human organism. *Ekologiya Cheloveka.* 2013; 7: 50-58. (In Russ., English abstract).
 10. Lutsii M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A., Lushnikova Yu.P. Lipid and protein free-radical oxidation as a universal vital process of the organism. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya.* 2014; 12(1): 24-28. (In Russ., English abstract).
 11. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova Ye.V. Role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulation. *Obzory po Klinicheskoi Farmakologii i Lekarsvennoi Terapii.* 2014; 12(4): 13-21. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/RCF12413-21
 12. Adwas A.A., Elsayed A.S.I., Azab A.E., Quwaydir F.A. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng.* 2019; 6(1): 43-47. DOI: 10.15406/jabb.2019.06.00173
 13. Ozougwu J.C. The role of reactive oxygen species and antioxidants in oxidative stress. *Int. J. Res. Pharm. Biosci.* 2016; 3(6): 1-8.
 14. Baek J., Lee M.G. Oxidative stress and antioxidant strategies in dermatology. *Redox Report.* 2016; 21(4): 164-169. DOI: 10.1179/1351000215Y.0000000015
 15. Gladchuk V.E. Pokazateli sostoyaniya perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoi zashchity u shakhterov, bol'nykh mikozami stop, kak kriterii naznacheniya patogeneticheskoi terapii. *Estestvenno-Gumanitarnye Issledovaniya.* 2013; 2(2): 96-100. (In Russ.)
 16. Bolotnaya L.A. Therapeutic correction of endogenous intoxication in patients with chronic inflammatory dermatoses. *Ukrainskii Zhurnal Dermatologii, Venerologii, Kosmetologii.* 2014; 3(54): 89-94 (In Russ., English abstract).
 17. Nagoev B.S., Nalchikova M.T. Peculiarities of the lipid peroxidation in patients with eczema. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2012; 4 (133): 74-77. (In Russ., English abstract).
 18. *Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem [Skin disease. Sexually transmitted infections].* Federal clinical guidelines. *Dermatovenerologiya* 2015. M.: Delovoi ekspress; 2016. 768 p. (In Russ.)
 19. Adaskevich V.P. *Diagnosticheskie indeksy v dermatologii [Diagnostic indices in dermatology].* Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. 352 p. (In Russ.)
 20. Alekseenko E.A., Popov K.A., Bykov I.M., Sepiashvili R.I. Metabolic changes of biochemical indices at local and system levels in patients with allergic diseases. *Allergologiya i Immunologiya.* 2016; 17(2): 93-97. (In Russ., English abstract).
 21. Klyushin D. A., Petunin Yu. I. *Dokazatel'naya medicina: Primenenie statisticheskikh metodov [Evidence based medicine: using statistical methods].* M.: Dialektika; 2017. 316p. (In Russ.)
 22. Petri A., Sebin K. *Naglyadnaya meditsinskaya statistika: uchebnoe posobie [Visual medical statistics: textbook].* Leonov V.P. Transl. from Engl. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 216 p. (In Russ.)
 23. Popov S.S., Pashkov A.N., Shulgin K.K., Peregodova A.Yu. Activity of superoxide dismutase, catalase and α -tocopherol content in blood serum of patients with type 2 diabetes complicated by steatohepatitis in combined treatment with Epifamin. *Kurskii Nauchno-Prakticheskii Vestnik «Chelovek i Ego Zdorov'e».* 2014; 1: 92-97. (In Russ., English abstract).
 24. Laseev D.I., Dikova O.V., Laseeva M.G., Kovalenko A.L. Assessment of the efficacy of a metabolic drug in combined therapy of eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2015; 14(2): 48-55. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/klinderma201514248-55
 25. Bazaev V.T., Kachmazova I.A., Tezieva Z.Yu. The application of ozone in the treatment of patients with dishydrotic eczema complicated by secondary infection. *Fundamental'nye Issledovaniya.* 2014; 10(1): 24-27. (In Russ., English abstract).
 26. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. Rol' glutationa, glutationtransferazy i glutatredoksina v regulatsii redoks-zavisimyykh protsessov [The role of glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes]. *Uspekhi Biologicheskoi Khimii.* 2014; 54: 299-384. (In Russ.)

Сведения об авторах / Information about the authors

Тлиш Марина Мосовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Marina M. Tlish — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department for Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

Попандопуло Елена Константиновна* — аспирант кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: 018elena@gmail.com, тел.: +7 (928) 444-40-11;

ул. Степная, д. 49, г. Новороссийск, 353960, Россия.

Elena K. Popandopulo* – Postgraduate Researcher, Department for Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: 018elena@gmail.com, tel.: +7 (928) 444-40-11;

Stepnaya str., 49, Novorossiysk, 353960, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ДИНАМИКА И СТРУКТУРА КОМИССИОННЫХ «ВРАЧЕБНЫХ» ЭКСПЕРТИЗ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ ЗА 2010–2018 гг.

В. А. Породенко¹, С. А. Ануприенко^{1,*}, Н. А. Гарькуша², К. А. Григорян¹,
М. Н. Яценко¹, Г. В. Потемкин¹

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

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Октябрьская, д. 44, Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель: проанализировать динамику и структуру комиссионных судебно-медицинских экспертиз по делам о профессиональных правонарушениях врачей в Краснодарском крае за 2010–2018 гг.

Материалы и методы. Материалом для исследования явились годовые отчеты и архивные экземпляры заключений комиссионных судебно-медицинских экспертиз по «врачебным» делам, выполненные в отделе сложных и комиссионных экспертиз ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Краснодарского края с 2010 по 2018 г. Полученные результаты обрабатывали при помощи программы Microsoft Excel 2010 и статистического пакета SPSS v.17.0; в работе использовали ретроспективный, сравнительный и аналитический методы.

Результаты. Всего с 2010 по 2018 г. было проведено 1023 комиссионные судебно-медицинские экспертизы по «врачебным» делам. Их количество неуклонно возрастало — с 36 в 2010 г. до 245 в 2018 г., что связано с увеличивающимся числом жалоб на некачественную медицинскую помощь со стороны граждан, заинтересованностью судебно-следственных органов в расследовании правонарушений такого рода и др. Прямая причинно-следственная связь между недостатками и дефектами оказания медицинской помощи и наступившими неблагоприятными последствиями установлена в 212 экспертизах, косвенная — в 130, отсутствие связи — в 644 случаях. Экспертизы по уголовным делам составили 29,1%, в динамике отмечено их увеличение в 3,5 раза (с 16 в 2010 г. до 57 в 2018 г.); экспертизы по гражданским делам — 18,2%, в рамках следственной проверки — 52,7%.

Заключение. Выявлен неуклонный рост количества «врачебных» экспертиз, в том числе и по возбужденным уголовным делам, с установлением прямой причинно-следственной связи между дефектами оказания медицинской помощи и исходом патологического процесса.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, недостатки и дефекты оказания медицинской помощи, юридическая ответственность, причинно-следственная связь

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Породенко В.А., Ануприенко С.А., Гарькуша Н.А., Григорян К.А., Яценко М.Н., Потемкин Г.В. Динамика и структура комиссионных «врачебных» экспертиз в Краснодарском крае за 2010–2018 гг. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 66–75. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-66-75>

Поступила 16.05.2019

Принята после доработки 21.06.2019

Опубликована 27.08.2019

DYNAMICS AND STRUCTURE OF EXPERT PANEL EXAMINATIONS IN MEDICAL MALPRACTICE CASES IN THE KRASNODAR KRAI / (2010–2018)

Valery A. Porodenko¹, Sergey A. Anuprienko^{1,*}, Natalya A. Garkusha²,
Kamila A. Grigoryan¹, Mariya N. Yashchenko¹, Georgy V. Potemkin¹

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

²Bureau for Forensic Medical Examination,
Oktyabrskaya str., 44, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. The paper analyses the dynamics and structure of forensic medical examinations conducted by an expert panel in cases involving medical malpractice in the Krasnodar Krai (2010–2018).

Materials and methods. The authors studied the annual reports along with the archived copies of expert panel reports on the cases of medical malpractice submitted in 2010–2018 by the Department for Complex and Expert Panel Examinations (Bureau for Forensic Medical Examination, Krasnodar). The obtained results were processed using Microsoft Excel 2010 and SPSS Statistics Data Editor v.17.0. In this study, the authors employed the following methods: retrospective, comparative and analytical.

Results. In 2010–2018, a total of 1,023 expert panel examinations were conducted in cases involving medical malpractice. A steady increase in the number of examinations (from 36 in 2010 to 245 in 2018) is associated with the growing number of citizens complaining about the poor quality of medical care, the interest of judicial and investigation authorities in looking into such offences, etc. A direct cause-and-effect relationship between imperfect and erroneous healthcare delivery and ensuing adverse effects was established in 212 cases, whereas indirect or no relationship was determined in 130 and 644 cases, respectively. The number of examinations pertaining to criminal cases amounted to 29.1%, showing an increase by 3.5 times (from 16 in 2010 to 57 in 2018); while the number of examinations related to civil cases and those conducted during pre-investigation checks came to 18.2% and 52.7%, respectively.

Conclusion. The study shows a steady increase in the number of examinations related to medical malpractice (including criminal cases), which reveal a direct cause-and-effect relationship between errors in healthcare delivery and clinical outcomes

Keywords: forensic medical examination, imperfect and erroneous healthcare delivery, legal liability, cause-and-effect relationship

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

For citation: Porodenko V.A., Anuprienko S.A., Garkusha N.A., Grigoryan K.A., Yashchenko, M.N., Potemkin V.G. Dynamics and Structure of Expert Panel Examinations in Medical Malpractice Cases in the Krasnodar Krai (2010–2018). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 66–75. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-66-75>

Submitted 16.05.2019

Revised 21.06.2019

Published 27.08.2019

Введение

Профессиональная деятельность врача всегда была объектом пристального внимания общества и государства, являясь сферой высокой ответственности и повышенного риска. Врачи рискуют не только своим здоровьем и жизнью, но их деятельность связана с риском неблагоприятного исхода для пациента при оказании ему медицинской помощи [1].

В последние годы число жалоб на медицинских работников значительно увеличилось. Не удовлетворенные реализацией принципа доступности и качества медицинской помощи, пациенты и их законные представители обращаются во всевозможные инстанции для защиты своих прав. Неправильные действия и другие недостатки в работе врача могут быть основанием не только для общественно-морального порицания, но и для привлечения врача к различным видам юридической ответственности: дисциплинарной, административной, гражданской, уголовной.

Складывающейся ситуации способствуют недостаточная осведомленность граждан в вопросах медицины, преувеличение ее возможностей, завышенные требования к врачам, возрастание правовой грамотности пациентов в вопросах оказания медицинской помощи, страстное освещение врачебных дел в средствах массовой информации, доверчивое отношение следственных органов к заявлениям по обвинению врачей, изменившееся законодательство в вопросах назначения «врачебных» экспертиз на этапе доследственной проверки, до проведения служебного расследования органом управления здравоохранением [2].

Правоохранительные органы, изучив информацию, содержащуюся в заявлениях и жалобах пациентов или их законных представителей, назначают судебно-медицинскую экспертизу. В вопросах, поставленных на разрешение экспертной комиссии, выясняется, действительно ли имели место недостатки и (или) дефекты оказания медицинской помощи, и если да, то на каком этапе оказания медицинской помощи они были допущены, насколько серьезные последствия для пациента это повлекло, каковы причинно-следственные связи между неблагоприятным исходом и деяниями медицинских работников и др. [3].

По данным СКР, в 2016 году в России по результатам рассмотрения поступивших сообщений о преступлениях медицинских работников в 1451 случае вынесены постановления об отказе в возбуждении уголовного дела, принято к производству 419 уголовных дел. В 2017 году в СКР поступило уже

6050 сообщений о ятрогенных преступлениях, по итогам их рассмотрения возбуждено 1791 уголовное дело. Наиболее часто преступления квалифицировались по ч. 2 ст. 109 УК РФ — причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей (в 2015 году — 79% от всех возбужденных уголовных дел) [3, 4].

В выяснении всех обстоятельств дела, а главное, виновности или невиновности врача, основным источником доказательств являются выводы судебно-медицинской экспертной комиссии, на которые опираются судебно-следственные органы при квалификации их действий и вынесении решения по делу.

Экспертизы по врачебным делам сложны и трудоемки. В их проведении принимают участие специалисты соответствующего клинического профиля, при этом тщательно изучаются и анализируются стандарты и документы, регламентирующие оказание медицинской помощи по конкретной нозологии, на всех этапах течения заболевания (травмы) [5].

Всеобщая стандартизация медицины во многом позволила обезопасить пациента от некачественных действий медицинского персонала, а медицинского работника — от необоснованных претензий и проявлений «потребительского экстремизма», но, к сожалению, не привела к существенному снижению количества медицинских ошибок [6].

С 1 июля 2017 года вступили в силу новые критерии оценки качества медицинской помощи, которые привязаны к конкретной нозологической форме (заболеванию или травме), при этом оцениваются объем обследования, его сроки, полнота, своевременность выполнения определенных медицинских вмешательств и другие аспекты [7, 8].

Несмотря на сосуществование нескольких институтов оценки качества медицинской помощи, целям и задачам уголовного судопроизводства отвечает только судебно-медицинская экспертиза, являющаяся действенным средством получения сведений, имеющих высокую доказательственную ценность и полученных процессуальным путем [9].

Установление наличия или отсутствия недостатков и дефектов в оказании медицинской помощи является главной задачей при проведении судебно-медицинских экспертиз по «врачебным» делам, так как в случае причинения вреда здоровью пациента при надлежащем исполнении врачом своих профессиональных обязанностей не образуется состав правонарушения [10].

Ненадлежащее исполнение врачом своих профессиональных обязанностей выражается в нарушении правил, стандартов оказания медицинской помощи, при этом между таковым деянием врача и неблагоприятным исходом может иметься прямая или косвенная связь. Характерной чертой причинно-следственных связей в медицинских конфликтах является их повышенная сложность, связанная с многокомпонентностью влияния на неблагоприятный исход различных субъективных (зависимых от врача) и объективных (состояние пациента, условия оказания медицинской помощи и др.) факторов. Среди причин неблагоприятных исходов наиболее часто фигурируют несвоевременность и неполнота объема диагностических мероприятий, нарушение технологии медицинского вмешательства, недооценка тяжести состояния пациента [11].

Сложность квалификации причины неблагоприятного исхода и эмоциональный фон обращения потерпевших нередко побуждают правоохранительные органы к возбуждению уголовных дел в отношении медицинских работников, то есть к возложению всей полноты ответственности не на медицинскую организацию, а на конкретного исполнителя. Некоторые авторы усматривают в этом тенденцию, хотя в реальности до судебного разбирательства доходит не более двух третей уголовных дел, возбужденных в отношении медицинских работников, остальные прекращаются [12].

Анализ судебно-медицинской оценки неблагоприятных исходов во врачебной практике свидетельствует о том, что примерно в половине (33–58%) случаев неудовлетворенности пациента медицинской помощью при последующей судебно-медицинской экспертизе она оценивается как надлежащая, вследствие чего многих этих инцидентов можно было бы избежать, освободив персонал медицинских организаций от непродуктивного разрешения конфликта в суде, а судебно-медицинских экспертов — от сложной комиссионной процедуры оценки заведомо надлежащей медицинской помощи [13, 14].

Цель исследования: проанализировать динамику и структуру комиссионных «врачебных» судебно-медицинских экспертиз в Краснодарском крае за 2010–2018 гг.

Материалы и методы

Объектами исследования явились годовые отчеты и архивные экземпляры комиссионных судебно-медицинских экспертиз по «врачебным» делам, выполненных в отделе сложных и комиссионных экспертиз ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохра-

нения Краснодарского края с 2010 по 2018 год. В работе использовали ретроспективный, аналитический и сравнительный методы [15]. Информацию обрабатывали при помощи программы Microsoft Excel 2010 и статистическом пакетом SPSS v.17.0; учитывали такие параметры, как врачебная специальность, причинно-следственная связь и виды «врачебных» экспертиз (гражданское, уголовное судопроизводство, материалы следственной проверки).

Результаты и обсуждение

Всего в период с 2010 по 2018 год в вышеуказанном учреждении было проведено 1023 комиссионные судебно-медицинские экспертизы по «врачебным» делам. Анализ выявил тенденцию к их ежегодному возрастанию, причем количество экспертиз в 2018 году увеличилось в 6,8 раза по сравнению с 2010-м: в 2010 году — 36 в отношении 53 медицинских работников, в 2011-м — 46 (61), в 2012-м — 53 (65), в 2013-м — 64 (91), в 2014-м — 70 (91), в 2015-м — 122 (141), в 2016-м — 155 (217), в 2017-м — 232 (328), в 2018-м — 245 (321) (рис. 1).

Наиболее часто фигурантами при проведении комиссионных судебно-медицинских экспертиз являлись врачи следующих специальностей: хирурги — 17% (233), акушеры-гинекологи — 15,6% (214), анестезиологи-реаниматологи — 12,2% (167), терапевты — 9,7% (133), сотрудники скорой медицинской помощи — 7,4% (101), педиатры — 6,8% (93), неврологи — 6,4% (88), травматологи — 5,7% (78), стоматологи — 4,4% (60). Распределение проходящих по делам врачей по профилю специальностей в динамике представлено в таблице 1.

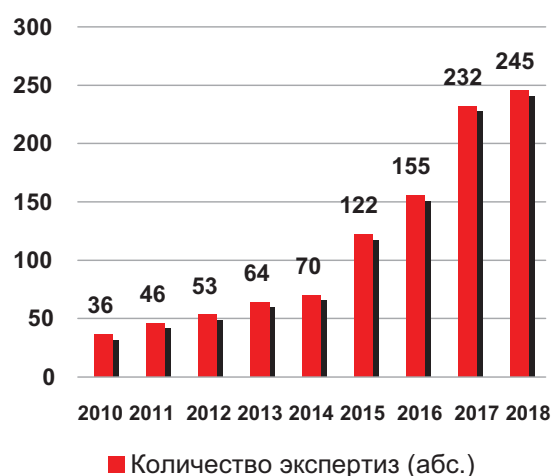


Рис. 1. Динамика «врачебных» экспертиз.
Fig. 1. Dynamics of examinations related to medical malpractice cases.

Таблица 1. Распределение экспертиз по профилю врачебной специальности
Table 1. Distribution of examinations by the medical specialty

№	Врачебная специальность	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Итого	%
1	Хирурги	9	10	12	17	11	25	37	59	53	233	17,0
2	Акушеры-гинекологи	8	10	13	21	17	26	40	48	31	214	15,6
3	Анестезиологи-реаниматологи	7	9	5	12	13	13	27	39	42	167	12,2
4	Терапевты	9	4	3	12	5	9	16	35	40	133	9,7
5	Сотрудники скорой помощи	7	4	5	3	5	8	17	23	29	101	7,4
6	Педиатры	4	5	5	4	6	10	15	15	29	93	6,8
7	Неврологи	—	1	2	2	3	18	14	20	28	88	6,4
8	Травматологи	2	4	4	6	6	10	9	24	13	78	5,7
9	Стоматологи	1	5	3	3	7	5	9	15	12	60	4,4
10	Неонатологи	—	1	1	2	6	1	10	4	11	36	2,6
11	Кардиологи	—	2	2	2	2	5	3	7	10	33	2,4
12	Инфекционисты	1	1	3	2	1	4	7	10	2	31	2,3
13	Онкологи	1	—	—	1	1	1	2	5	3	14	1,0
14	Оториноларингологи	1	1	—	1	—	2	1	5	1	12	0,9
15	Офтальмологи	2	—	—	—	1	1	3	—	4	11	0,8
16	Врачи функциональной диагностики	—	1	2	—	2	—	—	1	3	9	0,7
17	Гематологи	—	—	—	—	—	—	2	3	3	8	0,6
18	Урологи	—	—	—	—	1	—	1	5	1	8	0,6
19	Фтизиатры	—	—	2	1	—	1	—	1	1	6	0,4
20	Наркологи	—	—	1	1	1	—	—	2	1	6	0,4
21	Проктологи	—	—	—	1	—	1	—	3	1	6	0,4
22	Нефрологи	—	1	1	—	1	—	—	—	1	4	0,3
23	Эндокринологи	—	—	—	—	—	—	—	2	1	3	0,2
24	Гастроэнтерологи	—	—	—	—	1	1	1	—	—	3	0,2
25	Психиатры	—	—	—	—	—	—	1	1	—	2	0,1
26	Комбустиологи	—	—	1	—	—	—	—	1	—	2	0,1
27	Рентгенологи	—	2	—	—	—	—	—	—	—	2	0,1
28	Пульмонологи	—	—	—	—	—	—	2	—	—	2	0,1
29	Аллергологи	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	0,1
30	Дерматовенерологи	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,1
31	Ревматологи	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	0,1
Итого		53	61	65	91	91	141	217	313	321	1368	100

За исследуемый период 52,7% экспертиз было выполнено в рамках проведения следственной проверки, 18,2% — по гражданским делам, 29,1% — по уголовным (рис. 2). Количество уголовных «врачебных» дел в динамике возросло с 16 (2010 год) до 57 (2018 год). При этом они возбуждались по следующим статьям УК РФ: «Причинение смерти по неосторожности» (ст. 109, ч. 2), «Причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности» (ст. 118, ч. 2), «Незаконное проведение искусственного прерывания беременности» (ст. 123), «Неоказание помощи больному» (ст. 124), «Оставление в опасности» (ст. 125) и др.

При проведении комиссионной экспертизы основной задачей судебно-медицинских экспертов

является установление наличия причинной связи между действием и/или бездействием медицинского работника и наступившими неблагоприятными последствиями для пациента.

Всего прямая причинно-следственная связь установлена в 212 (20,7%) случаях, косвенная — в 130 (12,7%), отсутствие связи — в 644 (63%) (рис. 3).

Наибольший процент (33,3%) прямой связи зарегистрирован в 2010 году при самом низком общем количестве проведенных экспертиз. Максимальное количество такой связи в абсолютных цифрах выявлено в 2018 году — 68 (табл. 2).

Анализ причинно-следственных связей по врачебным специальностям (рис. 4) показал,

что в абсолютных цифрах наиболее часто прямая связь между деянием медицинских работников и наступившим неблагоприятным исходом устанавливалась у хирургов — 57 (22,9%), акушеров-гинекологов и терапевтов — по 35 (14,1%), меньше всех такая связь встречалась у стоматологов и педиатров — по 14 (5,6%) случаев.

Выявлено, что в долевом соотношении прямая связь определялась у травматологов в 35,9%, стоматологов — 30,4%, терапевтов — 26,3%, хирургов — 24,4%, неврологов — 19,3%, акушеров-гинекологов — 16,4%, реаниматологов — 16,2%, педиатров — в 15,1% экспертиз.

Необоснованность претензий пациентов, когда по результатам экспертизы связи между деяниями врачей и неблагоприятными последствиями не выявлялось, чаще всего определялась при проведении акушерско-гинекологических экспертиз — три четверти случаев (74,1%).

Корреляционный анализ проведен с использованием метода параметрической статистики (коэффициента корреляции по Пирсону).

Как видно из корреляционной матрицы, наблюдается высокая линейная зависимость по основным врачебным специальностям (9), на долю которых пришлось 85,2% всех экспертиз (1167 из 1368). Кроме двух случаев, коэффициенты корреляции значимы; незначимые коэффициенты корреляции (показаны жирным шрифтом) отмечались в случаях экспертиз в отношении педиатров и акушеров-гинекологов. Данный факт свидетельствует об общей временной закономерности «врачебных» дел разных специальностей, несмотря на большую разницу в абсолютной величине — от 60 (стоматологи) до 233 (хирурги) экспертиз.



Рис. 2. Виды «врачебных» экспертиз.
Fig. 2. Types of examinations related to medical malpractice cases.

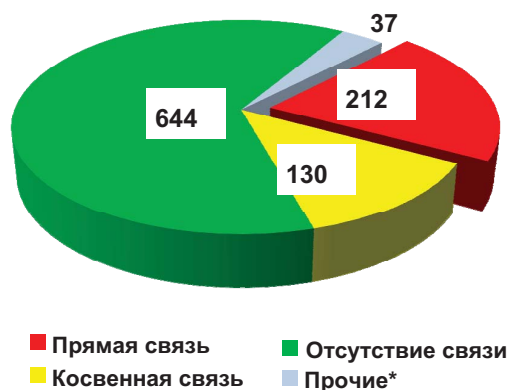


Рис. 3. Результаты «врачебных» экспертиз (абс.).
Примечание: * — вопрос о связи не стоял, установить связь не представилось возможным и др.
Fig. 3. Results of examinations related to medical malpractice cases (abs.).
Note: * — there was no question of any relationship; it was not possible to establish a relationship, etc.

Таблица 2. Установление причинно-следственных связей по результатам экспертиз
Table 2. Cause-and-effect relationships established on the basis of examinations

Год	Прямая связь	Косвенная связь	Нет связи	Прочие	Всего экспертиз
2010	12 (33,3%)	3 (8,3%)	18 (50%)	3 (8,3%)	36
2011	11 (23,9%)	4 (8,7%)	23 (50%)	8 (17,4%)	46
2012	11 (20,8%)	8 (15,1%)	23 (43,4%)	11 (20,8%)	53
2013	11 (17,2%)	2 (3,1%)	42 (65,6%)	9 (14,1%)	64
2014	11 (15,7%)	8 (11,4%)	47 (67,1%)	4 (5,7%)	70
2015	18 (14,8%)	6 (4,9%)	91 (74,6%)	7 (5,7%)	122
2016	26 (16,8%)	12 (7,7%)	107 (69%)	10 (6,5%)	155
2017	44 (19%)	19 (8,2%)	140 (60,3%)	29 (12,5%)	232
2018	68 (27,8%)	3 (1,2%)	153 (62,4%)	21 (8,6%)	245



Рис. 4. Причинно-следственная связь по врачебным специальностям.

Fig. 4. Cause-and-effect relationships established for different medical specialties.

Таблица 3. Корреляционная матрица по результатам экспертиз по основным врачебным специальностям
Table 3. Correlation matrix obtained for main medical specialties using the results of examinations

№	Врачебная специальность	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Хирурги	1	0,884**	0,965**	0,930**	0,933**	0,853**	0,890**	0,904**	0,928**
2	Акушеры-гинекологи		1	0,851**	0,750*	0,768*	0,659	0,781*	0,891**	0,861**
3	Анестезиологи-реаниматологи			1	0,959**	0,964**	0,907**	0,880**	0,842**	0,935**
4	Терапевты				1	0,948**	0,879**	0,848**	0,812**	0,837**
5	Сотрудники скорой помощи					1	0,947**	0,895**	0,761*	0,863**
6	Педиатры						1	0,922**	0,619	0,778*
7	Неврологи							1	0,773*	0,797*
8	Травматологи								1	0,901**
9	Стоматологи									1

Примечание: ** — корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя); * — корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

Note: ** — correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed), * — correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Заключение

Проведенный нами анализ комиссионных судебно-медицинских экспертиз по «врачебным» делам, выполненных в Краснодарском крае в 2010–2018 гг., выявил тенденцию к ежегодному их возрастанию: количество экспертиз увеличилось почти семикратно; более половины из них были проведены в рамках следственной проверки, треть — в ходе расследования уголовных дел. Количество уголовных «врачебных» дел в динамике возросло в 3,5 раза. Наиболее часто фигурантами при проведении экспертиз являлись хирурги, акушеры-гинекологи, анестезиологи-реаниматологи. Отсутствие связи между действиями врачей и наступившими неблагоприятными

последствиями было определено в двух третях случаев всех экспертиз, прямая причинно-следственная связь установлена в каждом пятом случае, в динамике выявлено ее возрастание более чем в 5,5 раза. По врачебным специальностям в абсолютных цифрах наиболее часто прямая связь устанавливалась у хирургов, акушеров-гинекологов и терапевтов, реже — у стоматологов и педиатров; в доле соотношении прямая связь чаще определялась в работе травматологов, стоматологов, терапевтов и хирургов, гораздо реже — акушеров-гинекологов, реаниматологов и педиатров. Вместе с тем отсутствие связи по результатам экспертиз преобладало в отношении врачей акушеров-гинекологов.

Список литературы

1. Индиаминов С. И., Давранова А. Э. Некоторые аспекты дефектов оказания хирургической помощи. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017; 3: 65–68. DOI: 10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.7922
2. Ерофеев С.В., Каменская Н.А., Малахов Н.В., Семенов А.С. Сложность и особенности современной экспертной оценки неблагоприятного исхода медицинской помощи. *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2018; 2: 79–82. DOI: 10.24411/2587-4926-2018-10026
3. Идрисов Н.Т. К вопросу об уголовной ответственности за ненадлежащее оказание медицинских услуг в России: история, реальность, перспективы. *Медицинское право: теория и практика*. 2018; 4 (1(7)): 66–71.
4. Баstryкин А.И. Противодействие преступлениям, совершаемым медицинскими работниками: проблемы и пути их решения. *Вестник Академии Следственного комитета Российской Федерации*. 2017; 1(11): 11–14.
5. Быховская О.А., Филатов А.И., Лобан И.Е., Исаков В.Д. Анализ комиссионных судебно-медицинских экспертиз по делам в отношении медицинских работников. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2018; 61(5): 14–17. DOI: 10.17116/sudmed20186105114
6. Матейкович Е.А., Шевлюкова Т.П., Кукарская Е.Ю., Галиева Г.Д. Медицинские ошибки при оказании акушерско-гинекологической помощи. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 5: 196. DOI: 10.17513/spno.27991
7. Калинин Р.Э., Баринов Е.Х. Судебно-медицинская оценка безопасности медицинской помощи: новые требования и новые вызовы. *Медицинское право: теория и практика*. 2018; 4(1(7)): 77–83.
8. Бутова Т.Г., Яковлева Е.Ю., Данилина Е.П., Жильникова М.Ю. Оценка качества медицинских услуг в условиях изменения отраслевого нормативно-правового регулирования. *Сервис plus*. 2018; 12(1): 82–99. DOI: 10.24411/2413-693X-2018-10109
9. Баринов Е.Х., Калинин Р.Э., Ромодановский П.О. Полнота и качество материалов «врачебного» дела как залог успеха судебно-медицинской экспертизы. *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2018; 2: 70–72. DOI: 10.24411/2587-4926-2018-10023
10. Юрасов В.В., Смахтин Р.Е. К вопросу о порядке проведения судебно-медицинских экспертиз по так называемым «Врачебным делам». *Проблемы экспертизы в медицине*. 2016; 16(01–02): 49–51.
11. Гецманова И.В. Правовое значение косвенной причинно-следственной связи в судебной практике по делам о неблагоприятных исходах медицинских вмешательств. *Восточно-Европейский научный вестник*. 2016; 1(5): 25–28.
12. Фарбер Е.В., Сергеев Ю.Д., Шурупова Р.В. Социологические и правовые аспекты ошибок, совершаемых врачами и пациентами. *Социология медицины*. 2015; 14(2): 16–19.
13. Новоселов В.П. О проведении комиссионных и комплексных экспертиз по ненадлежащему оказанию медицинской помощи и роли судебно-медицинского эксперта. *Вестник судебной медицины*. 2014; 3(1): 5–10.
14. Тягунов Д.В., Тягунова И.Ф. Поводы производства судебно-медицинских экспертиз при неблагоприятных исходах оказания медицинской помощи. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2017; 1(10): 37–44.
15. Трухачева Н.В. *Медицинская статистика: учебное пособие*. Ростов н/Д: Феникс; 2017. 324 с.

References

1. Indiaminov S.I., Davranova A.E. Some aspects of defects of rendering the surgical help. *Zdobutki klinichnoї i eksperimental'noї meditsini*. 2017; 3: 65–68. (In Russ., English abstract). DOI: 10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.7922
2. Erofeev S.V., Kamenskaya N.A., Malakhov N.V., Semenov A.S. Complexity and features of modern expert evaluation of adverse outcomes of medical care. *Aktual'nye Problemy Meditsiny i Biologii*. 2018; 2: 79–82 (In Russ.). DOI: 10.24411/2587-4926-2018-10026
3. Idrisov N.T. To the question about criminal responsibility for improper provision of medical services in Russia: history, reality, perspectives. *Meditsinskoe Pravo: Teoriya i Praktika*. 2018; 4 (1(7)): 66–71 (In Russ., English abstract).
4. Bastrykin A.I. Protivodeistvie prestupleniyam, sovershaemym meditsinskimi rabotnikami: problemy i puti ikh resheniya [Countering crimes committed by health professionals: problems and solutions]. *Vestnik Akademii Sledstvennogo Komiteta Rossiiskoi Federatsii*. 2017; 1(11): 11–14 (In Russ.).
5. Bykhovskaya O.A., Filatov A.I., Loban I.E., Isakov V.D. The analysis of the commission forensic medical expertises concerning charges against healthcare providers. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2018; 61(5): 14–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/sudmed20186105114
6. Mateikovich E.A., Shevlyukova T.P., Kukarskaya E.Yu., Galieva G.D. Medical errors with assurance of obstetric-gynecological assistance. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2018; 5: 196 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17513/spno.27991
7. Kalinin R.E., Barinov E.Kh. Forensic medical safety assessment of medical care: new requirements and

- new challenges. *Meditsinskoe Pravo: Teoriya i Praktika*. 2018; 4(1(7)): 77–83 (In Russ., English abstract).
8. Butova T.G., Yakovleva E.Yu., Danilina E.P., Zhil'nikova M.Yu. Assessment of medical service quality in the context of changing industrial statutory and legal regulations. *Servis Plus*. 2018; 12(1): 82–99 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2413-693X-2018-10109
 9. Barinov Kh.E., Kalinin R.E., Romodanovskii P.O. Completeness and quality of the materials of the “medical” case as the key to the success of forensic medical examination. *Aktual'nye Problemy Meditsiny i Biologii*. 2018; 2: 70–72 (In Russ.).
 10. Yurasov V.V., Smakhtin R.E. K voprosu o poryadke provedeniya sudebno-meditsinskikh ekspertiz po tak nazyvaemym “Vrachebnym delam” [To the question of the procedure for conducting forensic medical examinations in the so-called “medical cases”]. *Problemy Ekspertizy v Meditsine*. 2016; 16(01–02): 49–51 (In Russ.).
 11. Getsmanova I.V. Pravovoe znachenie kosvennoi prichinno-sledstvennoi svyazi v sudebnoi praktike po delam o neblagopriyatnykh iskhodakh meditsinskikh vmeshatel'stv [The legal significance of indirect causation in judicial practice in cases of adverse outcomes of medical interventions]. *Vostochno-Evropeiskii Nauchnyi Vestnik*. 2016; 1(5): 25–28 (In Russ.).
 12. Farber E.V., Sergeev Yu.D., Shurupova R.V. The sociological and legal aspects of mistakes making by physicians and patients. *Sotsiologiya Meditsiny*. 2015; 14(2): 16–19 (In Russ., English abstract).
 13. Novoselov V.P. About carrying out commission and complex expertises of inadequate rendering medical care and a role of the forensic medical experts in them. *Vestnik Sudebnoi Meditsiny*. 2014; 3(1): 5–10 (In Russ., English abstract).
 14. Tyagunov D.V., Tyagunova I.F. Povody proizvodstva sudebno-meditsinskikh ekspertiz pri neblagopriyatnykh iskhodakh okazaniya meditsinskoi pomoshchi. *Zdravookhranenie Yugry: Opyt i Innovatsii*. 2017; 1(10): 37–44 (In Russ.).
 15. Trukhacheva N.V. *Meditsinskaya statistika: uchebnoe posobie* [Medical statistics: a textbook]. Rostov n/Don: Feniks; 2017: 324 (In Russ.).

Сведения об авторах / Information about the authors

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.

Ануприенко Сергей Анатольевич* — ассистент кафедры судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: aspasser@mail.ru, тел.: +7 (861) 262-20-50, +7 (918) 358-15-87;

ул. Бургасская, д. 17, кв. 58, г. Краснодар, 350040, Россия.

Гарькуша Наталья Александровна — заведующая отделом сложных судебно-медицинских экспертиз государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Valery A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Forensic Medicine, Kuban State Medical University.

Sergey A. Anuprienko* — Research Assistant, Department for Forensic Medicine, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: aspasser@mail.ru, tel.: +7 (861) 262-20-50, +7 (918) 358-15-87;

Burgasskaya str., 17–58, Krasnodar, 350040, Russia.

Natalya A. Garkusha — Head of the Department for Complex Forensic Medical Examinations, Bureau for Forensic Medical Examination.

Григорян Камила Агароновна — студент 6-го курса педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Яценко Мария Николаевна — студентка 6-го курса педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Потемкин Георгий Владимирович — студент 6-го курса педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Kamila A. Grigoryan — 6th-year student, Paediatric Faculty, Kuban State Medical University

Mariya N. Yashchenko, 6th-year student, Paediatric Faculty, Kuban State Medical University.

Georgy V. Potemkin — 6th-year student, Paediatric Faculty, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Е. Н. Травенко*, В. А. Породенко

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: установить степень выраженности (индекс) гистологической активности (ИГА) и фиброза при различных формах алкогольной болезни печени на секционном материале и предложить маркер для его выявления.

Материалы и методы. Материалом исследования явились данные 110 вскрытий и патогистологического исследования лиц, умерших от отравлений этанолом на фоне различных форм алкогольного поражения печени (95) и черепно-мозговой травмы — контроль (15). Активность алкогольдегидрогеназы (АДГ) изучали гистохимическими методами, оценку значений проводили методом количественной морфометрии продукта гистохимических реакций с использованием разработанной на кафедре судебной медицины КубГМУ (В. А. Породенко, 1996) компьютерной программы «Morfolog. Статистическая обработка осуществлена с помощью программного пакета Statistica 10 и созданной базы данных в Excel. Для оценки достоверности двух сравниваемых величин применяли *t*-критерий Стьюдента. Оценка корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (*r*).

Результаты. Выявлены различные степени ИГА и фиброза при алкогольных стеатозе, гепатите и циррозе. Для начального поражения печени характерны минимальная и слабая активность, стадия фиброза — F_0 – F_2 . При прогрессировании патологического процесса в печени ИГА умеренный и выраженный, фиброз — F_2 – F_4 . Прослеживается корреляционная связь между развитием перисинусоидального и перичеллюлярного фиброзов ($r = -0,655$), септ ($r = -0,435$), соединительной ткани в портальных трактах и перивенулярно ($r = -0,517$) и количеством сосудов среднего калибра в печени, а также между диаметром воротной вены и развитием перисинусоидального и перичеллюлярного фиброзов ($r = 0,377$). Высокая и умеренная положительная корреляционная связь с развитием некрозов и фиброзом, мелкими холестазам, расширением перисинусоидальных пространств отмечена для АДГ третьей зоны ацинусов печени. Рассчитанный индекс фиброза и ишемического повреждения печени (ИФИП) коррелирует с нарушениями ее морфофункционального состояния.

Заключение: полученные данные свидетельствуют о развитии фиброза на ранних стадиях алкогольного поражения печени, выраженность которого можно определить с помощью предлагаемого метода определения ИФИП, поскольку он отражает как структурное, так и функциональное состояние органа.

Ключевые слова: алкоголь, печень, фиброз, морфометрия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Травенко Е.Н., Породенко В.А. Диагностика фиброза при алкогольном поражении печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 76–83. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-76-83>

Поступила 05.06.2019

Принята после доработки 21.06.2019

Опубликована 27.08.2019

DIAGNOSTICS OF FIBROSIS IN ALCOHOLIC LIVER DAMAGE

Elena N. Travenko*, Valery A. Porodenko

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

Abstract

Aim. In this article, the authors determine the severity (index) of histological activity (HAI) and fibrosis in various forms of alcoholic liver disease drawing on the autopsy material, as well as suggest a marker for detecting fibrosis.

Materials and methods. The authors studied 110 autopsies and histopathological studies of people who died from ethanol poisoning in the setting of various forms of alcoholic liver damage (95) and traumatic brain injury – control (15). Alcohol dehydrogenase (ADH) activity was studied through histochemical methods; values were estimated through the quantitative morphometry of the histochemical reaction product using the MORFOLOG program developed at the Department for Forensic Medicine (V.A. Porodenko, 1996). Statistical analysis was performed using the STATISTICA 10 software package and a created Excel database. In order to determine the significance between two compared values, the Student's t-test was employed. Correlations were estimated using the Spearman's rank correlation coefficient (r).

Results. The study revealed various degrees of histological activity and fibrosis in the setting of alcoholic steatosis, hepatitis and cirrhosis. The initial liver damage is characterised by minimal / weak activity and F_0 – F_2 stage of fibrosis. With the progression of the pathological process in the liver, HAI is estimated as moderate and severe (F_2 – F_4 stage of fibrosis). There is a correlation between the development of perisinusoidal and pericellular fibroses ($r = -0.655$), septae ($r = -0.435$), connective tissue in the portal tracts and around a vein ($r = -0.517$) and the number of medium caliber vessels in the liver, as well as between the portal vein diameter and the development of perisinusoidal and pericellular fibroses ($r = 0.377$). The authors noted high and moderate positive correlation between the ADH activity in zone 3 of the liver acini and the development of necroses and fibrosis, minor cholestases, expansion of the perisinusoidal spaces. The calculated index of fibrosis and ischemic liver damage correlates with its impaired morphofunctional state.

Conclusion. The obtained data indicate that fibrosis develops in the early stages of alcoholic liver damage, whose severity can be assessed using the proposed method for determining the index of fibrosis and ischemic liver damage, given that it reflects both the structural and functional state of the organ.

Keywords: alcohol, liver, fibrosis, morphometry

Conflict of Interest: The authors declared no conflict of interest.

For citation: Travenko E.N., Porodenko V.A. Diagnostics of Fibrosis in Alcoholic Liver Damage. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 76–83. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-76-83>

Submitted 05.06.2019

Revised 21.06.2019

Published 27.08.2019

Введение

Болезни печени представляют серьезную проблему для здравоохранения в России и за рубежом. В настоящее время они входят в десятку наиболее частых причин смерти. По данным Росстата, уровень смертности россиян от болезней органов пищеварения, в том числе и заболеваний печени, составил в 2017 году 63,3 на 100 тыс.

населения. Этот показатель на 28,1% выше, чем число умерших в 2012 году — 49,4 на 100 тыс. населения [1]. По данным ВОЗ, прогнозируется увеличение смертности от заболеваний печени в два раза в течение последующих 10–20 лет.

Отмечается рост скоростной смерти от патологии печени и в практике судебно-медицинского эксперта, в том числе от цирроза печени

алкогольной этиологии [2, 3]. Это обусловлено тем, что у большинства цирроз протекает малосимптомно или почти бессимптомно на фоне отсутствия явной стабильной алкогольной зависимости, в условиях сокрытия факта и объемов потребляемого алкогольного напитка. Для алкогольного поражения печени характерны чрезвычайная вариабельность клинических и морфологических проявлений, частое сходство с острыми и хроническими заболеваниями печени и желчных путей другой этиологии, маскирование и отеснение на второй план симптомов поражения печени признаками, свидетельствующими о поражении другого органа или системы [4], что требует проведения дифференциальной диагностики этих состояний. Одним из критериев является степень развития активности воспалительного процесса и фиброза в печени. В настоящее время предложено значительное количество инвазивных и неинвазивных методов обнаружения фиброзирования печени, однако каждый имеет недостатки, ограничивающие его широкое применение. В связи с этим поиск информативных, недорогих, быстро воспроизводимых и более точных маркеров фиброза продолжается [5, 6].

Цель исследования — установить степень (индекс) выраженности гистологической активности (ИГА) и фиброза при различных формах алкогольной болезни печени на секционном материале и предложить маркер для его выявления.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования явились данные вскрытия и патогистологического исследования лиц, умерших от отравлений этанолом на фоне различных форм алкогольного поражения печени — адаптивной гепатопатии (АГП — 20), стеатоза (АС — 30), гепатита (АГ — 20), цирроза (АЦ — 25) и черепно-мозговой травмы — контроль (15), всего 110 наблюдений. Прове-

дение исследование одобрено заключением независимого этического комитета протокол № 68 от 12.10.2018. Для определения гистологической активности процесса (ИГА) использовали полуколичественный индекс Knodell — производили оценку наличия некровоспалительных изменений в печени по трем компонентам (перипортальные некрозы, внутридольковые некрозы и дистрофия гепатоцитов, воспалительный инфильтрат в портальных трактах). Фиброз оценивали с помощью шкалы METAVIR.

Калибр сосудов вычисляли как среднее значение продольного, поперечного и косого диаметров.

Изучение активности АДГ осуществляли гистохимическими методами — по Hess, Scarpelli, Pears [7]. Оценку значений проводили методом количественной морфометрии продукта гистохимических реакций с использованием разработанной на кафедре судебной медицины Кубанского государственного медицинского университета (В.А. Породенко, 1996) компьютерной программы Morfolog.

Статистическая обработка осуществлена с помощью программного пакета Statistica 10 и созданной базы данных в Excel. Для оценки достоверности двух сравниваемых величин применяли *t*-критерий Стьюдента. Оценка корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (*r*).

Результаты исследования и обсуждение

Индекс гистологической активности процесса (ИГА) и выраженности фиброза свидетельствуют о прогрессировании патологического процесса при алкогольном поражении печени.

Как следует из таблицы 1, степень фиброза при алкогольном стеатозе в 86,7% оценена как F₀, в 13,3% как F₁. При алкогольном гепати-

Таблица 1. Выраженность ИГА фиброза, n (%)

Table 1. The severity of IGA fibrosis, n (%)

Показатели	АГП	АС	АГ	АЦ
Степень активности процесса				
Нет	—	—	—	—
Минимальная (A ₀)	—	—	20	—
Слабая (A ₁)	—	—	40	—
Умеренная (A ₂)	—	—	35	12
Выраженная (A ₃)	—	—	5	8
Стадия фиброза				
Без фиброза (F ₀)	100	86,67	10	—
1-я стадия (F ₁)	—	13,33	15	—
2-я стадия (F ₂)	—	—	40	12
3-я стадия (F ₃)	—	—	30	8
4-я стадия (F ₄)	—	—	5	80

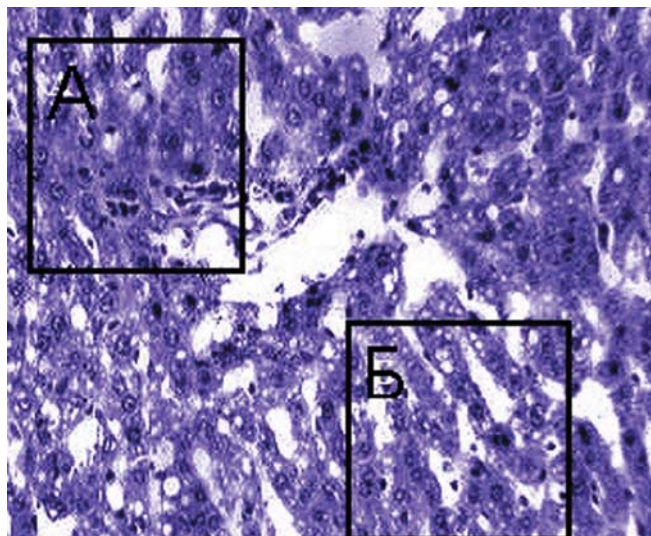


Рис. 1. Алкогольный гепатит (окраска гематоксилином и эозином; объектив апо-40х окуляр К10х): фрагмент А — 22,5% площади, занятой разрастанием волокнистой соединительной ткани, фрагмент Б — 4,6%.

Fig. 1. Alcoholic hepatitis (stained with hematoxylin and eosin; apo-40x objective lens; K10x eyepiece): in fragment "А", 22.5% of the area is occupied by proliferating fibrous connective tissue, with only 4.6% of the area being occupied in fragment "Б".

те в одном случае установлена выраженная гистологическая активность — A_3 , стадия фиброза — F_4 (5%); в 7 — умеренная активность — A_2 , фиброз F_2 (20%) и F_3 (15%), в 8 — слабовыраженная — A_1 , стадия фиброза F_3 (15%), F_2 (10%), F_1 (5%) и F_0 (10%); в 4 — минимальная степень активности — A_0 , фиброз F_1 (10%), F_2 (5%) и F_0 (5%). При АЦ в 80% наблюдениях имелся фиброз 4-й стадии, встречались очаги второй стадии (F_2) в 12% и третьей (F_3) в 8%.

Необходимо отметить, что обычно применяемые для оценки фиброза полуколичественные системы являются неадекватными при алкогольной болезни, так как они не учитывают выраженность центроlobулярного и перисинусоидального и периваскулярного фиброза, степень капилляризации синусоидов.

Кроме того, морфологическое исследование не всегда отражает нарушение структуры органа в целом вследствие мозаичности процесса фиброобразования [8]. Разница площади фиброза в одной и той же печени может составлять от 20 до 40% и более, что подтверждается и в наших наблюдениях (рис. 1).

В клинической практике для верификации фиброза печени широко используются методы визуализации — КТ, МРТ, доплерография сосудов портальной системы и др. [9].

В качестве альтернативы данным исследованиям мы провели морфометрию воротной и селезеночной вен (определение диаметров), осу-

ществили подсчет сосудов среднего калибра в печени на разрезах. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Неинвазивными маркерами фиброза являются многие лабораторные показатели, характеризующие функциональное состояние печени, например, уровни цитозольных и митохондриальных ферментов — АЛТ и АСТ; глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и др. [10, 11].

В качестве цитозольного фермента нами для изучения выбрана основная алкогольоксиляющая ферментная система — алкогольдегидрогеназа (АДГ).

Результаты гистохимического исследования представлены в таблице 3.

Полученный ряд количественных параметров проявил статистически значимую корреляцию с выраженностью фиброзных изменений в печени. Установлена умеренная отрицательная корреляционная связь между развитием перисинусоидального (ФПП) и перицеллюлярного фиброзов ($r = -0,655$), септ ($r = -0,435$) и соединительной ткани (СТ) в портальных трактах и перивенулярно ($r = -0,517$) и количеством сосудов (КСС) среднего калибра в печени (рис. 2), а также выявлена положительная умеренная связь (рис. 3) между диаметром воротной вены (ДВВ) и развитием перисинусоидального и перицеллюлярного фиброза ($r = 0,377$).

Высокая и умеренная положительная корреляционная связь с развитием некрозов,

Таблица 2. Морфометрия сосудов печени и селезенки, n (см)
Table 2. Morphometry of the vessels of the liver and spleen, n (cm)

Показатель	Группы наблюдений				
	К	АГП	АС	АГ	АЦ
	1	2	3	4	5
Диаметр воротной вены	0,87 ± 0,02	0,9 ± 0,02	0,9 ± 0,02	0,92 ± 0,03	1,17 ± 0,06 ¹⁻⁴
Количество сосудов среднего калибра	5,33 ± 0,25	3,60 ± 0,33	3,20 ± 0,19	2,58 ± 0,19	2,00 ± 0,20 ¹⁻⁴
Диаметр селезеночной вены	0,65 ± 0,05	0,69 ± 0,01	0,71 ± 0,02	0,74 ± 0,02 ¹⁻³	0,76 ± 0,02 ¹⁻³

Примечание: ¹⁻⁴ — статистически достоверное различие по отношению к показателям 1, 2, 3 и 4-й групп; ¹⁻³ — статистически достоверное различие по отношению к показателям 1, 2 и 3-й групп ($p \leq 0,05$).

Note: ¹⁻⁴ — statistically significant difference in relation to the indicators of groups 1, 2, 3 and 4; ¹⁻³ — statistically significant difference in relation to the indicators of groups 1, 2 and 3 ($p \leq 0,05$).

Таблица 3. Показатели активности АДГ в печени, n (в единицах активности)
Table 3. Indicators of ADH activity in the liver, n (in units of activity)

Зоны ацинусов	Группы наблюдений				
	К	АГП	АС	АГ	АЦ
	1	2	3	4	5
1 (порт)	0,47 ± 0,02	0,57 ± 0,02	0,48 ± 0,01	0,62 ± 0,01	0,75 ± 0,06
2 (балки)	0,39 ± 0,02	0,46 ± 0,01	0,45 ± 0,02	0,53 ± 0,01	0,64 ± 0,04
3 (ц. вена)	0,41 ± 0,03	0,48 ± 0,01	0,36 ± 0,03	0,64 ± 0,01 ¹⁻⁴	0,69 ± 0,05 ¹⁻⁴

Примечание: ¹⁻⁴ — статистически достоверное отличие по отношению к показателям 1, 2, 3 и 4-й групп ($p \leq 0,05$).

Note: ¹⁻⁴ — statistically significant difference in relation to the indicators of groups 1, 2, 3 and 4 ($p \leq 0,05$).

соединительной ткани в порталный трактах, перивенулярным, перицеллюлярным и перисинусоидальным фиброзом, наличием септ, мелких холестазов, расширением перисинусоидальных пространств установлена для АДГ третьей зоны ацинусов печени — области центральных вен (ц. в.). Установлено также, что АДГц. в., КСС и ДВВ коррелируют с ишемическими повреждениями печени, косвенным проявлением которых являются расширение перисинусоидальных пространств, некрозы и мелкие холестазы.

Полученные результаты послужили основой расчета индекса фиброза и ишемического повреждения печени (ИФИП) по формуле:

$$\text{ИФИП} = \frac{\text{АДГц. в.} \times \text{ДВВ}}{\text{КСС} \times 1,4},$$

где АДГц. в. — активность алкогольдегидрогеназы в третьей зоне ацинусов печени; ДВВ — диаметр воротной вены; КСС — количество сосудов

среднего калибра; 1,4 — постоянный коэффициент — относительная морфометрическая норма диаметра воротной вены.

В контроле он равен 0,04. При АГП и АС он составлял 0,09 и 0,08 соответственно; значения были достоверно значимы в сравнении с контролем ($p \leq 0,05$) и недостоверны между собой ($p > 0,05$). Индексы при АГ и АЦ достоверно отличались от всех групп ($p \leq 0,05$) и составили 0,20 и 0,33 и выше соответственно.

Закключение

Исследования продемонстрировали наличие клиничко-морфологических параллелей в установлении фиброза. С учетом полученных данных предлагаемый метод расчета индекса фиброза и ишемического повреждения печени (ИФИП) можно отнести к методам диагностики, отражающим как структурное, так и функциональное состояние органа. Метод дает возможность проведение ранней диагностики патологии печени.

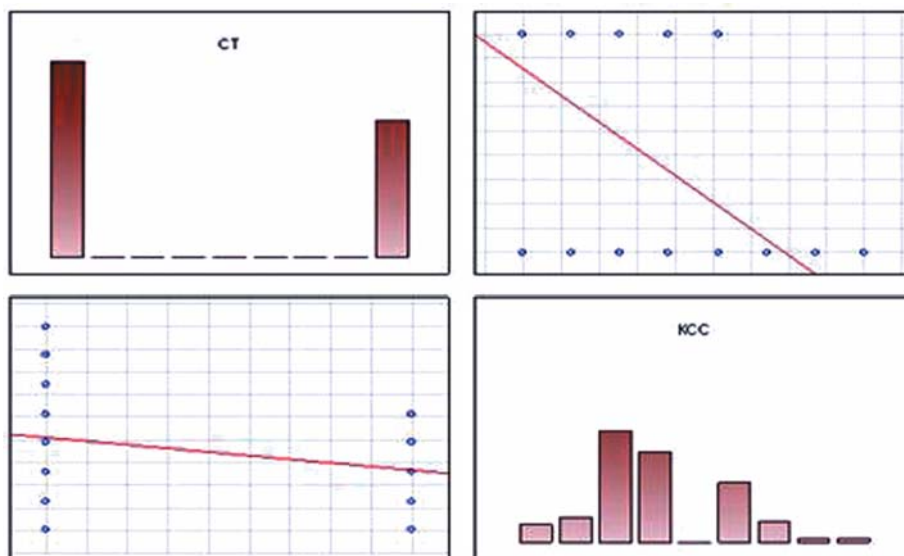


Рис. 2. Диаграммы рассеяния, иллюстрирующие отрицательную взаимосвязь между КСС и развитием СТ в портальных трактах (правый нижний и левый верхний углы).

Примечание: в правом верхнем углу по оси ОХ — значения СТ (частота бинарного показателя СТ (нет, да), по оси ОУ — значения КСС (количество). В левом нижнем углу — по оси ОХ — значения КСС, по оси ОУ — значения СТ.

Fig. 2. Scatterplots illustrating a negative correlation between the number of medium calibre vessels and the development of CT in portal tracts (upper right and lower left corners).

Note: in the upper right corner: along the OX axis — CT values (occurrence of the binary variable — no, yes); along the OY axis — number of vessels. In the lower left corner: number of vessels (along the OX axis), CT values (along the OY axis).

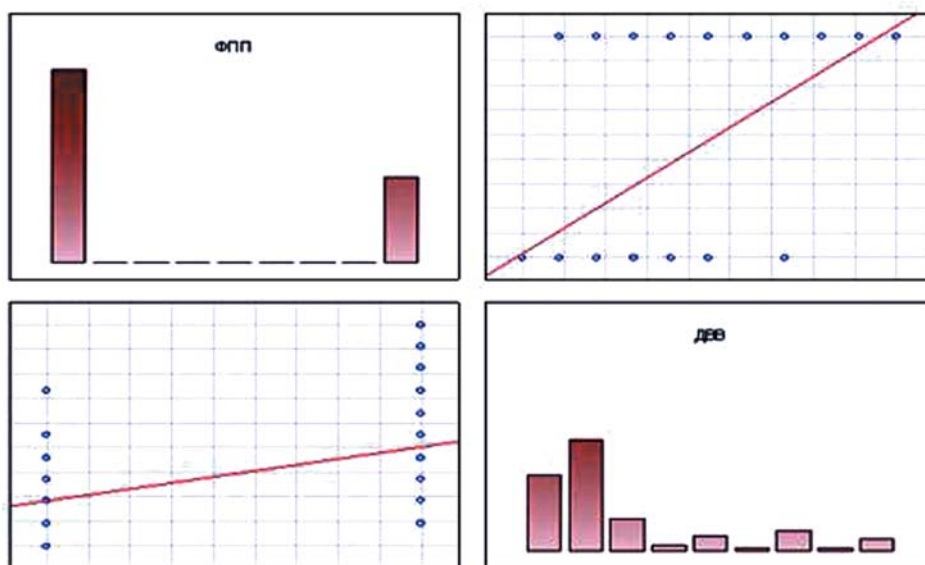


Рис. 3. Диаграммы рассеяния, иллюстрирующие положительную взаимосвязь между ДВВ и развитием ФПП (правый нижний и левый верхний углы).

Примечание: в правом верхнем углу по оси ОХ — значения ФПП (частота бинарного показателя ФПП (нет, да), по оси ОУ — значения ДВВ в см. В левом нижнем углу — по оси ОХ — значения ДВВ, по оси ОУ — значения ФПП.

Fig. 3. Scatterplots illustrating a positive correlation between the portal vein diameter and the development of perisinusoidal and pericellular fibroses (lower right and upper left corners).

Note: in the upper right corner along the OX axis — values obtained for perisinusoidal and pericellular fibroses (occurrence of the binary variable — no, yes); along the OY axis — values of portal vein diameters in cm. In the lower left corner: values of portal vein diameters (along the OX axis) and values obtained for perisinusoidal and pericellular fibroses (along the OY axis).

Список литературы

1. Демографический ежегодник России. 2017. Статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики; 2017. Доступно: http://www.gks.ru./bgd/regl/B17_16/Main.htm
2. Ковров К.Н., Ульяновская С.А., Кузин С.Г., Колядко Э.А. Анализ «домашней» ненасильственной смерти в Архангельской области за 10 лет (по материалам бюро судебно-медицинской экспертизы). *Международный журнал экспериментального образования*. 2016; 8: 84–85.
3. Давыдова З.В., Ягмуров О.Д. Судебно-медицинская экспертиза алкоголь-атрибутивной смертности в Санкт-Петербурге. *Педиатр*. 2019; 10(2): 55–62.
4. Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2016; 24(3): 177–182.
5. Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Кролевец Т.С., Гаус О.В., Черкащенко Н.А. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2016; 88(12): 62–68. DOI: 10.17116/terarkh2016881262-68
6. European Association for Study of Liver. Asociaçion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatology*. 2015; 63(1): 237–264. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
7. Clayton N.P., Burwell A., Jensen H., Williams B.F., Brown Q.D., Ovwigho P., Ramaiahgari S., Hermon T., Dixon D. Preparation of three-dimensional (3-D) human liver (HepaRG) cultures for histochemical and immunohistochemical staining and light microscopic evaluation. *Toxicol. Pathol.* 2018; 46(6): 653–659. DOI: 10.1177/0192623318789069
8. Щёктова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Клинико-диагностические проблемы фиброза/цирроза печени. *Пермский медицинский журнал*. 2018; 35(5): 98–107. DOI: 10.17816/pmj35598-107
9. Бакулин И.Г., Абациева М.П. Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2017; 20(2): 107–112. DOI: 10.18821/1560-9537-2017-20-2-107-112
10. Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25(2): 28–40.
11. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Massard J., Moussalli J., Varaud A., Benhamou Y., Ratzin V. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir. Ther.* 2010; 15(4): 617–631. DOI: 10.3851/IMP1570

References

1. *Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2017. Statisticheskii sbornik [Demographic Yearbook of Russia. 2017. Statistical compendium]*. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki; 2017. Available mode: http://www.gks.ru./bgd/regl/B17_16/Main.htm (In Russ.).
2. Kovrov K.N., Ul'yanovskaya S.A., Kuzin S.G., Kolyadko E.A. Analiz «domashnei» nenasil'stvennoi smerti v Arkhangel'skoi oblasti za 10 let (po materialam byuro sudebno-meditsinskoi ekspertizy) [Analysis of "home" nonviolent death in the Arkhangelsk region for 10 years (based on the materials of the Bureau of forensic medical examination)]. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Eksperimental'nogo Obrazovaniya*. 2016; 8: 84–85 (In Russ.).
3. Davydova Z.V., Yagmurov O.D. Forensic medical examination of alcohol-attributable mortality in Saint Petersburg. *Pediatr.* 2019; 10(2): 55–62 (In Russ., English abstract).
4. Kostyukevich O.I. Alkogol'nyi gepatit: sovremennye algoritmy diagnostiki i lecheniya [Alcoholic hepatitis: modern algorithms of diagnosis and treatment]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal. Meditsinskoe Obozrenie*. 2016; 24(3): 177–182 (In Russ.).
5. Livzan M.A., Akhmedov V.A., Krolevets T.S., Gaus O.V., Cherkashchenko N.A. The informative value of non-invasive liver fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88(12): 62–68 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/terarkh2016881262-68
6. European Association for Study of Liver. Association Latino Americana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatology*. 2015; 63(1): 237–264. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
7. Clayton N.P., Burwell A., Jensen H., Williams B.F., Brown Q.D., Ovwigho P., Ramaiahgari S., Hermon T., Dixon D. Preparation of three-dimensional (3-D) human liver (HepaRG) cultures for histochemical and immunohistochemical staining and light microscopic evaluation. *Toxicol. Pathol.* 2018; 46(6): 653–659. DOI: 10.1177/0192623318789069
8. Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Paducheva S.V. Clinical diagnostic problems of hepatic fibrosis/cirrhosis. *Permskii Meditsinskii Zhurnal*. 2018; 35(5): 98–107 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/pmj35598-107
9. Bakulin I.G., Abatsieva M.P. Noninvasive methods in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Mediko-Sotsial'naya Ekspertiza i Reabilitatsiya*. 2017; 20(2): 107–112. (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9537-2017-20-2-107-112

10. Sheptulina A.F., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2015; 25(2): 28–40 (In Russ., English abstract).
11. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Massard J., Moussalli J., Varaud A., Benhamou Y., Ratziu V. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir. Ther.* 2010; 15(4): 617–631. DOI: 10.3851/IMP1570

Сведения об авторах / Information about the authors

Травенко Елена Николаевна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: elenaschon@yandex.ru, тел.: +7 (989) 260-35-04;

ул. Бр. Дроздовых, д. 16, кв. 7, г. Краснодар, 350033, 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.

Elena N. Travenko* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department for Forensic Medicine, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: elenaschon@yandex.ru, tel.: + 7 (989) 260-35-04;

Br. Drozdovych str., 16–7, Krasnodar, 350033, Russia.

Valery A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Forensic Medicine, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПРИМЕНЕНИЕ ОБЪЕМООБРАЗУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕЧЕНИИ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ

В. Ф. Беженарь¹, Б. В. Аракелян¹, В. А. Крутова², О. В. Тарабанова^{2,*},
А. А. Хачецукова², А. С. Турлак¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия

²Федеральное 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: представить информацию о современных объемобразующих веществах, используемых в лечении стрессового недержания мочи у женщин.

Материалы и методы. Проведен обзор современной научной литературы (оригинальные статьи, монографии, метаанализы) по данной теме, актуальность которой обусловлена растущим интересом со стороны клиницистов и пациентов к минимально инвазивным методам лечения стрессовой инконтиненции.

Результаты. Исходя из полученных данных о применении объемобразующих гелей, контролирующие организации запретили применение тех препаратов, которые не соответствовали условиям эффективности и безопасности. Одобрены к применению препараты являются эффективными и безопасными, в связи с чем введение объемобразующего геля было признано приемлемой альтернативой хирургическому лечению стрессового недержания мочи.

Выводы. Данный вид лечения характеризуется низкой частотой серьезных осложнений и достаточно высокой степенью удовлетворенности пациентов результатами лечения, несмотря на более низкую эффективность. Дальнейшие разработки в этой области ведутся в направлении поиска «идеального» объемобразующего вещества, а также применении клеточных технологий.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, объемобразующие вещества, хирургическое лечение, мини-инвазивные методы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., Крутова В.А., Тарабанова О.В., Хачецукова А.А., Турлак А.С. Применение объемобразующих веществ в лечении стрессового недержания мочи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 84–93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-84-93>

Поступила 21.05.2019

Принята после доработки 28.06.2019

Опубликована 27.08.2019

URETHRAL BULKING AGENTS IN THE TREATMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE

Vitaly F. Bezhenar¹, Byuzand V. Arakelyan¹, Victoria A. Krutova²,
Olga V. Tarabanova^{2,*}, Aminat A. Khachetsukova², Anastasia S. Turlak¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Ministry of Healthcare of Russian Federation,
Lva Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

²Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. The article presents information on modern urethral bulking agents used in the treatment of female stress urinary incontinence (SUI).

Materials and methods. The authors reviewed the current scientific literature on the topic (original articles, monographs, meta-analyses), whose relevance lies in the increasing interest of both clinicians and patients in the minimally invasive treatment of SUI.

Results. On the basis of available information on the use of urethral bulking agents, regulatory bodies prohibited the use of substances that did not meet the requirements of safety and efficacy. Substances approved for clinical use are safe and show considerable effect, which makes them a suitable alternative to the surgical treatment of SUI.

Conclusions. This kind of treatment is characterised by a low rate of serious complications and a sufficiently high level of patients' satisfaction with the results, despite its lower objective cure rate. Further research in this area involves a search for the "ideal" urethral bulking agent, as well as the use of cell technologies.

Keywords: stress urinary incontinence, urethral bulking agents, surgical treatment, minimally invasive treatment

Conflict of interest: the authors declare no conflict interest.

For citation: Bezhenar V.F., Arakelyan B.V., Krutova V.A., Tarabanova O.V., Khachetsukova A.A., Turlak A.S. Urethral Bulking Agents in the Treatment of Stress Urinary Incontinence. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 84–93. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-84-93>

Submitted 21.05.2019

Revised 28.06.2019

Published 27.08.2019

Определением minorsurgery в данном исследовании подразумевалась имплантация объемообразующего вещества, которая на тот момент применялась уже достаточно широко. В целом термин «объемообразующие вещества» (ООВ) объединяет инъецируемые субстанции, увеличивающие объем тканей. В рамках лечения недержания мочи эти вещества могут быть введены периуретрально для усиления запирающей функции уретры путем создания опоры в области внутреннего сфинктера или средней трети уретры.

Цель — представить информацию о современных объемообразующих веществах, используемых в лечении стрессового недержания мочи у женщин.

История вопроса

История применения инъекционных материалов в лечении стрессовой инконтиненции насчитывает более 100 лет. Введение объемообразующего вещества в парауретральные ткани является альтернативой хирургическому лечению недостаточности внутреннего сфинктера уретры.

Исторически первое применение ООВ для лечения стрессовой инконтиненции было описано в 1900 г., когда впервые для этих целей был использован парафин. За более чем 100 лет, прошедших с тех пор, вопрос идеального ООВ для лечения СНМ все еще остается нерешенным.

Позднее, в 1938 г., были опубликованы первые результаты лечения с применением морруата натрия (натриевой соли жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире) в качестве ООВ. Данный метод был испытан на 20 пациентках, положительный эффект был отмечен у 60% [6].

Такие препараты, как парафин и натрия морруат, не получили широкого распространения в связи с низкой частотой улучшения после инъекции и побочными эффектами.

Характеристика различных ООВ

Первым препаратом, показавшим стойкий эффект после введения, был **политетрафторэтилен** (Teflon®, Polytef®). В 1970-е гг. впервые в качестве ООВ Berg применил политетрафторэтилен (тефлон). Исследование, опубликованное в 1991 г., показало наличие стойкого эффекта у 10 из 24 пациенток, наблюдаемых в течение девяти лет после лечения. Однако применение политетрафторэтилена было прекращено в связи с такими побочными эффектами, как формирование гранулем в месте инъекции и миграция частиц в регионарные лимфатические узлы, легки и почки [1, 6–8].

Согласно крупному систематическому обзору, проведенному под руководством Cordozo L. под эгидой International Continence Society, такое объемообразующее вещество, как **бычий коллаген** (Contigen®), было впервые применено Shortliffe в 1989 г. [1]. Состав препарата, одобренный FDA в 1993 г., включал в себя поперечно сшитые молекулы коллагена животного происхождения (не менее 95% коллагена 1-го типа, до 5% коллагена 3-го типа), полученные путем «сшивки» молекулами глутаральдегида и взвешенные в физиологическом растворе натрия хлорида с добавлением фосфатного буфера. Подобный состав повышает резистентность коллагена к естественной коллагеназе пациента, замедляя его абсорбцию.

Особенностями бычьего коллагена является простота введения, хороший клинический эффект (по разным данным, до 94%) и наличие феномена антигенности, который проявляется у 2–4% пациентов. Первые признаки деградации препарата были отмечены через 12 недель после инъекции. Согласно результатам исследования, за повторной инъекцией через 1 год обратились 71% пациентов, через 2 года — 58%, через 3 года — 46% [7]. Согласно другому сравнительному исследованию, объективное улучшение было отмечено у 72,2% пациенток после традиционных хирургических вмешательств (кольпосуспензии по методу Burch, слинговых операций, игольной суспензии шейки мочево-

го пузыря) и у 53,1% пациенток после периуретральных инъекций коллагена [9]. Однако стоит отметить, что в ходе исследования фиксировались изменения веса прокладки по данным 24-часового Pad-теста, но есть не учитывалась субъективная оценка результатов лечения и динамика качества жизни пациенток. Данные показатели могут значительно отличаться, как в исследованиях Groutz et. al. и Oremus [9, 10]. Среди отдаленных осложнений применения бычьего коллагена были отмечены аллергические реакции, артралгии, эмболия легочной артерии и остеомиелит лонных костей, в связи с чем в 2011 г. препарат Contigen® был снят с производства.

Изучая возможности применения аутологичного жира в области реконструктивной хирургии, Wu I. и соавт. упомянули, что применение его в качестве объемообразующего вещества впервые было описано в 1989 г. Gonzalezde Gariby и Cervigni, которые, в свою очередь, указывали на его преимущества — отсутствие антигенности, доступность и дешевизну [11]. Адипоциты, забор которых осуществляют из подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки, отмывают и помещают в стерильный физиологический раствор натрия хлорида, после чего вводят в парауретральные ткани. Дальнейшие исследования показали, что через шесть месяцев после инъекции резорбции подвергается около 50–60% жирового трансплантата, предположительно вследствие неадекватной неоваскуляризации и деструкции адипоцитов в процессе их забора и отмывки. Кроме того, были описаны случаи жировой эмболии со смертельным исходом после данной процедуры, в связи с чем большинство авторов рекомендовали отказаться от данной методики лечения СНМ [1, 12].

Систематический обзор Ghoniem G.M. и соавт. указывает на первое применение **макрочастиц силикона** (Macroplastique®) в 1992 г. [13]. В состав препарата входит полиметилсилоксан, частицы которого погружены в матрикс из поливинилпирролидинового геля. Большой диаметр частиц (более 100 мкм) уменьшает степень их миграции, что увеличивает продолжительность лечебного эффекта. Согласно рандомизированному исследованию Ghoniem и соавт., в группе из 122 пациентов, которым вводили Macroplastique®, положительный эффект было достигнуто в 61,5% случаев, а полное излечение отметили 36,9% женщин. А в группе из 125 пациентов, которым вводили Macroplastique®, улучшение отметили 48,0% женщин, из них полного излечения достигли 24,8% [12].

Систематически обзор 23 исследований по данному препарату ($n = 958$) показал, что при наблюдении в течение шести месяцев клиническое улучшение наблюдалось у 75% пациентов, из них полное излечение отметили у 43%, а через 18 месяцев «сухими» оставались 36% женщин [13].

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование, проводившее сравнение эффективности введения Macroplastique® и уретропексии позадилобным доступом по поводу СНМ, показало, что в группе уретропексии были выше как эффективность, так и частота осложнений. При этом введение ООВ сопровождалось более низкой эффективностью с аналогичным уровнем удовлетворенности пациенток и низкой частотой серьезных осложнений [12].

В 2011 г. на рынке появился новый препарат на основе силикона — **Urolastic®**, и первое исследование, результаты которого были опубликованы в 2013 г., показало его эффективность у 68% пациентов в течение 12 месяцев [14]. Более позднее исследование показало наличие субъективного улучшения у 50–70% испытуемых в зависимости от типа недержания мочи. При этом эффект лечения сохранялся на протяжении двух лет [15].

Препарат **Durasphere®** представляет собой частицы оксида циркония, покрытые термически обработанным углеродом и погруженные в полисахаридный гелеобразный матрикс. Большой размер частиц, с одной стороны, снижает вероятность их миграции, но с другой — затрудняет процесс введения, вследствие чего есть вероятность выталкивания в просвет иглы более податливого геля-носителя. В ходе рандомизированного многоцентрового исследования на 355 женщинах Lightner и соавт. сравнили эффективность инъекционной терапии СНМ в группах Durasphere® и Contigen® [16]. Оказалось, что спустя 12 месяцев после инъекции клиническое улучшение (согласно результатам часового Pad-теста, оценке степени тяжести по Т.А. Stamey и частоты осложнений) было отмечено у 66,1 и 65,8% пациенток соответственно.

В 2002 г. были опубликованы первые результаты применения препарата на основе сферических частиц **гидроксиапатита кальция** (Coaptit®), взвешенных в геле-носителе, который получил одобрение FDA в 2005 г. [17]. В дальнейшем проводились сравнительные исследования с применением данного препарата и бычьего коллагена. Так, в работе Matsuoka P. K. и соавт. показано, что через 12 месяцев после

инъекции эффект лечения сохранялся у 43% женщин в группе Coaptit® в сравнении с 28% в группе Contigen®. Авторами исследования не было выявлено достоверной разницы: 63,4 и 57% пациенток в аналогичных группах отметили клиническое улучшение. При этом в ходе наблюдения тяжелые побочные эффекты отмечены не были [18].

Импланты из **сополимера этилен-винил алкоголя** Uryx® и Tegress® были последовательно одобрены FDA к применению в 2004 и 2005 гг. Препарат Uryx® изначально предназначался для применения в качестве эмболизирующего вещества в сердечно-сосудистой хирургии, но затем был использован в рамках многоцентрового рандомизированного исследования для лечения стрессового недержания у женщин, обусловленного недостаточностью внутреннего сфинктера уретры. Имплант вводили трансуретрально с области шейки мочевого пузыря между слизистой и мышечным слоем уретры. Наблюдение в течение 12 месяцев показало хорошую биосовместимость и низкую степень миграции препарата, однако он был отозван с рынка в связи с частым развитием дизурии и эрозий слизистой уретры в зоне инъекции [8, 18, 19].

Препарат на основе водной суспензии поперечно сшитого полиакриламида **Bulkamid®** применялся с 2001 г. [20]. Отличительными чертами препарата являются оптимальная вязкость, отсутствие токсичности и низкая степень биodeградации и миграции частиц. В результате наблюдения в течение 24 месяцев в рамках исследования Toozs-Hobson и соавт. с участием 135 женщин положительный результат лечения был зафиксирован в 64% случаев [21]. Еще одно исследование с участием 43 женщин показало эффективность, сопоставимую с хирургическими методами лечения СНМ, — 81,3% [22]. Однако в более новом исследовании, включавшем 24 женщины после лучевой терапии, показатели улучшения после введения препарата Bulkamid® составили всего 25%. При этом в группе пациенток с рецидивной формой недержания мочи этот препарат показал положительный эффект в 36,4% случаев [23].

В 2001 г. для лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей стали применять препараты на основе **гиалуроновой кислоты** — суспензии микрочастиц декстраномера и поперечно сшитых молекул гиалуроновой кислоты неживотного происхождения, которые впоследствии были адаптированы для лечения СНМ. Так, систематически обзор Lightner D. J. и соавт. ссылается на мультицентровое исследование Chapple и соавт., в котором они изучали

эффективность и безопасность применения препарата Zuidex™ в лечении стрессовой инконтиненции. Через 12 месяцев наблюдения было отмечено улучшение по следующим параметрам: кашлевая проба — у 93%, 24-часовой прокладочный тест — у 89%, количество эпизодов потери мочи — у 67% испытуемых [24].

Однако дальнейшие исследования показали высокую частоту формирования псевдоабсцессов и обструкции мочеиспускания и низкую степень удовлетворенности пациентов результатами лечения [25], в связи с чем препарат не получил одобрения FDA для использования на территории США. Новый препарат Urodex® появился на рынке в 2010 г., и существующие исследования демонстрируют, что через шесть недель наблюдения 90,3% пациентов отмечают клиническое улучшение, однако через три месяца эта цифра снижается на 10% и через 12 месяцев — еще на 30%. Таким образом, длительность эффекта от лечения данным препаратом существенно снижается с течением времени [8, 18].

В 2007 г. был применен препарат на основе частиц **сополимера полиакрилата и полиспирта** (Opsys®), погруженных в основу в виде 40%-го раствора глицерина. Отсутствие миграции частиц препарата обусловлено их размером (более 300 мкм), наличием у них эффекта памяти формы, а также отсутствием их вовлечения в метаболизм соединительной ткани. Результаты пятилетнего наблюдения были опубликованы в 2012 г. Zangone и соавт. и продемонстрировали наличие положительного эффекта у 87% из 38 пациенток через 12 месяцев, который сохранялся в течение пяти лет у 73% [26]. Среди побочных эффектов были отмечены ургентная инконтиненция *de novo* (23,7%), задержка мочи в течение 48 часов после инъекции (18,4%), дизурия (10,5%) и инфекция нижних мочевых путей (7,9%).

Обсуждение

Исходя из вышесказанного, можно отметить, что хоть история применения ООВ и исчисляется десятилетиями, до сих пор не удается добиться результатов, сопоставимых с классическими хирургическими вмешательствами. За прошедшие десятилетия было установлено, что оптимальным является введение ООВ в подслизистый слой уретры, причем как интрауретральным, так и парауретральным путем, под визуальным контролем цистоскопа. Было отмечено, что при парауретральном введении ООВ достоверно чаще развивалась транзиторная задержка мочеиспускания [27, 28].

Кроме того, проводились сравнительные исследования с целью выявить зависимость эф-

фекта от операции от введения ООВ в область внутреннего сфинктера уретры или ее средней трети. Так, рандомизированное исследование, включавшее 30 женщин, показало отсутствие достоверных различий между указанными группами [27].

Ранее общепринятым было мнение, что ООВ целесообразно применять только при наличии недостаточности внутреннего сфинктера уретры. В 2008 г. путем рандомизированного исследования было подтверждено, что введение ООВ показывало хороший эффект и при наличии сопутствующей гипермобильности уретры. Таким образом, эти исследования ответили на актуальный вопрос о допустимости использования ООВ у пациентов с гипермобильностью уретры [29].

Механизм действия ООВ также до конца не выяснен. Согласно одной теории, создание объема внутри уретры приводит к поддержанию ее стенок в сомкнутом состоянии на протяжении фазы наполнения мочевого пузыря, особенно в периоды повышения внутрибрюшного давления. С другой стороны, возможно, что инъекционная терапия усиливает мышечное сокращение сфинктера уретры: дополнительный объем удлиняет мышечные волокна, что способствует увеличению силы их сокращения. Предполагается, что механизм действия представляет собой комбинацию указанных эффектов [30].

Еще одним актуальным направлением в данной области является поиск «идеального» ООВ. Большинство исследователей сходятся во мнении, что такое вещество должно отвечать следующим требованиям.

1. Биосовместимость.
2. Отсутствие осложнений, связанных:
 - а) с антигенными свойствами;
 - б) с токсичностью;
 - с) с канцерогенностью;
 - д) с склонностью к инфицированию.
3. Простота применения.
4. Длительность эффекта (отсутствие биодegradации и миграции).

Среди существующих в настоящее время методов хирургического лечения СНМ имплантация ООВ признана наименее инвазивной [31].

Место ООВ в лечении СНМ определили существующие клинические рекомендации. Так, Европейская ассоциация урологии рекомендует

применять ООВ для лечения СНМ у женщин, которым необходима малотравматичная операция и которые понимают возможную необходимость повторного введения и отсутствие данных по отдаленной эффективности. При этом данные систематических обзоров демонстрируют более низкую частоту успеха лечения при применении ООВ по сравнению с хирургическими методами [31, 32].

Так, по результатам недавнего систематического обзора, включавшего 26 исследований с периодом наблюдения 12 месяцев, объективные показатели эффективности (комплексное уродинамическое исследование, 24-часовой подкладочный тест, кашлевая проба, дневники мочеиспускания) варьируют в пределах 25,4–73,3% [18].

В обзоре, изучавшем результаты наблюдения за 514 пожилыми пациентками с картиной СНМ, которым были введены различные ООВ, было продемонстрировано объективное улучшение по данным 24-часового прокладочного теста в 73% случаев [31].

Рабочая группа Европейской ассоциации урологии не рекомендует применение для лечения СНМ аутологичного жира и гиалуроновой кислоты в связи с высоким риском летальной жировой эмболии и формирования абсцесса соответственно.

Резюмируя выводы различных клинических рекомендаций, можно выделить следующие показания для применения ООВ.

1. Предпочтения пациента или хирурга.
2. Тяжелые сопутствующие заболевания.
3. СНМ вследствие перенесенной лучевой терапии.
4. СНМ после формирования неоцистиса (новообразованный мочевого пузыря).
5. Рецидивные формы СНМ после слинговых операций.
6. СНМ, возникшая после установки пессария (влагалищного?).
7. СНМ со значительным ургентным компонентом: при помощи ООГ можно проверить эффект повышенного сопротивления уретры перед проведением хирургического вмешательства.

Одним из перспективных направлений в разработке методов лечения СНМ является применение стволовых клеток в качестве ООВ. В основе этих исследований лежат следующие предположения.

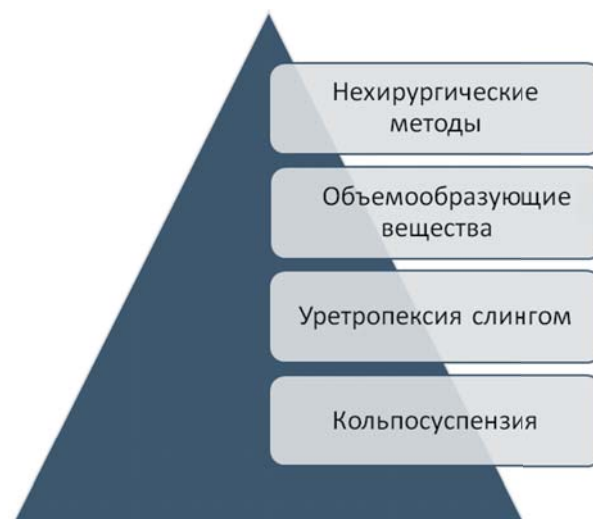


Рис. Распределение методов лечения СНМ по степени инвазивности.

Fig. Distribution of methods for treating SUI by the degree of invasiveness.

1. Стволовая клетка мышечного ростка и клетка-сателлит скелетной мышечной ткани могут дать начало миогенной и немиеогенной линиям.

2. Хондроциты, развиваясь из мезенхимальных стволовых клеток, имеют внутреннюю способность создавать внеклеточный матрикс и хрящ в условиях живого организма.

Предполагается, что терапия стволовыми клетками даст возможность морфологической и функциональной реконструкции уретры и рабдосфинктера [33]. Нерешенными в этой области остаются вопросы стоимости лечения и критерии отбора пациентов, потенциальная длительность эффекта, а также проведение контролируемых исследований.

Заключение

Введение ООВ представляют собой альтернативный метод лечения женщин с СНМ.

Эффективность большинства ООВ снижается с течением времени и уступает хирургическим методам.

Общая частота осложнений, связанных с применением ООВ, достоверно ниже.

Нерешенными остаются вопросы применяемых материалов, их безопасности, длительности эффекта лечения и его стоимости.

Дальнейшие разработки новых материалов должны проводиться под строгим надзором, и оценка их должна осуществляться путем проведения рандомизированных контролируемых исследований с длительным периодом наблюдения (не менее 12 месяцев после инъекции).

Список литературы

- Abrams P., Andersson K.E., Apostolidis A., Bird-er L., Bliss D., Brubaker L., Cardozo L., Castro-Di-az D., O'Connell P.R., Cottenden A., Cotterill N., de Ridder D., Dmochowski R., Dumoulin C., Fader M., Fry C., Goldman H., Hanno P., Homma Y., Khullar V., Maher C., Milsom I., Newman D., Nijman R.J.M., Rade-makers K., Robinson D., Rosier P., Rovner E., Sal-vatore S., Takeda M., Wagg A., Wagner T., Wein A. Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary in-continence, pelvic organ prolapse and fecal incont-inence. Report of the International Scientific Commit-tee. *Neurourol. Urodyn.* 2018; 37(7): 2271–2272. DOI: 10.1002/nau.23551
- Пушкаръ Д.Ю., Касян Г.Р. *Ошибки и осложнения в урогинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017; 384.
- Faiena I., Patel N., Parihar J. S., Calabrese M., Tunuguntla H. Conservative management of urinary incontinence in women. *Rev. Urol.* 2015; 17(3): 129–139.
- Food and Drug Administration, HHS. Obstetrical and gynecological devices; reclassification of surgical mesh for transvaginal pelvic organ prolapse repair. *Fed. Regist.* 2016; 81: 353–361.
- Robinson D., Anders K., Cardozo L., Bidmead J., Dix-on A., James Balmforth J., Rufford J. What do women want?: Interpretation of the concept of cure. *J. Pelv. Med. Surg.* 2003; 9(6): 273–277. DOI: 10.1097/01.spv.0000095060.05452.3f
- Reynolds W.S., Dmochowski R.R. Urethral bulking: a urology perspective. *Urol. Clin. North Am.* 2012; 39(3): 279–287. DOI: 10.1016/j.ucl.2012.05.002
- Mohr S., Siegenthaler M., Mueller M.D., Kuhn A. Bulk-ing agents: an analysis of 500 cases and review of the literature. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(2): 241–247. DOI: 10.1007/s00192-012-1834-8
- Аполихина И.А., Саидова А.С., Махмеджано-ва Ф.Н. Применение объемообразующих средств для лечения стрессового недержания мочи у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2011; 7–1: 21–24.
- Blaivas J.G., Simma-Chiang V., Gul Z., Dayan L., Kalkan S., Daniel M. Surgery for stress urinary incon-tinence: autologous fascial sling. *Urol. Clin. North Am.* 2019; 46(1): 41–52. DOI: 10.1016/j.ucl.2018.08.014
- Oremus M., Tarride J.E. An economic evaluation of surgery versus collagen injection for the treatment of female stress urinary incontinence. *Can. J. Urol.* 2010; 17(2): 5087–5093.
- Wu I., Nahas Z., Kimmerling K. A., Rosson G. D., Elis-seeff, J. H. An injectable adipose matrix for soft-tissue reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 129(6): 1247–1257. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31824ec3dc
- Ghoniem G., Boctor N. Update on urethral bulking agents for female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency. *J. Urol. Res.* 2014; 1(2): 1009.
- Ghoniem G.M., Miller C.J. A systematic review and meta-analysis of Macroplastique for treating female stress urinary incontinence. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(1): 27–36. DOI: 10.1007/s00192-012-1825-9
- Zajda J., Farag F. Urolastic — A new bulking agent for the treatment of women with stress uri-nary incontinence: outcome of 12 months follow up. *Adv. Urol.* 2013; Article ID 724082, 5 p. DOI: 10.1155/2013/724082
- de Vries A.M., van Breda H.M.K., Fernandes J.G., Venema P.L., Heesakkers J.P.F.A. Para-urethral in-jections with Urolastic® for treatment of female stress urinary incontinence: subjective improve-ment and safety. *Urol. Int.* 2017; 99(1): 91–97. DOI: 10.1159/000452450
- Lightner D.J., Knoedler J.J., Linder B.J. *Periurethral bulking agent injection in the treatment of female stress urinary incontinence*. In: Goldman H.B., edi-tor. *Complications of female incontinence and pelvic reconstructive surgery*. Springer International Pub-lishing AG; 2017. 297–305. DOI: 10.1007/978-3-319-49855-3_27
- Taşkınlar H., Avlan D., Bahadır G.B., Delibaş A., Nay-ci A. The outcomes of two different bulking agents (dextranomer hyaluronic acid copolymer and poly-acrylate-polyalcohol copolymer) in the treatment of primary vesico-ureteral reflux. *Int. Braz. J. Urol.* 2016; 42(3): 514–520. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0274
- Matsuoka P.K., Locali R.F., Pacetta A.M., Baracat E.C., Haddad J.M. The efficacy and safety of urethral injection therapy for urinary incontinence in women: a systematic review. *Clinics. (Sao Paulo)*. 2016; 71(2): 94–100. DOI: 10.6061/clinics/2016(02)08
- de Vries A.M., Heesakkers J.P.F.A. Contemporary diagnostics and treatment options for female stress urinary incontinence. *Asian. J. Urol.* 2018; 5(3): 141–148. DOI: 10.1016/j.ajur.2017.09.001
- Kasi A.D., Pergialiotis V., Perrea D.N., Khunda A., Doumouchtsis S.K. Polyacrylamide hydrogel (Bulk-amid®) for stress urinary incontinence in women: a systematic review of the literature. *Int. Urogynecol. J.* 2016; 27(3): 367–375. DOI: 10.1007/s00192-015-2781-y
- Toozs-Hobson P., Al-Singary W., Fynes M., Tegerst-edt G., Lose G. Two-year follow-up of an open-label multicenter study of polyacrylamide hydrogel (Bulk-amid®) for female stress and stress-predominant mixed incontinence. *Int. Urogynecol. J.* 2012; 23(10): 1373–1378. DOI: 10.1007/s00192-012-1761-8
- Sokol E.R., Karram M.M., Dmochowski R. Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for the treatment of female stress incontinence: a random-ized, prospective, multicenter North American study.

- J. Urol.* 2014; 192(3): 843–849. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.109
23. Krhut J., Martan A., Jurakova M., Nemec D., Masata J., Zvara P. Treatment of stress urinary incontinence using polyacrylamide hydrogel in women after radiotherapy: 1-year follow-up. *Int. Urogynecol. J.* 2016; 27(2): 301–305. DOI: 10.1007/s00192-015-2834-2
24. Lightner D.J., Fox J., Klingele C. Cystoscopic injections of dextranomerhyaluronic acid into proximal urethra for urethral incompetence: efficacy and adverse outcomes. *Urology.* 2010; 75(6): 1310–1314. DOI: 10.1016/j.urology.2009.12.061
25. Khalef J.A., Ibraheem J.Kh., Zghair L.F. Urodex injection (urethral bulking agent) outcomes in treatment of stress incontinence, interventional study. *IOSR J. Pharm. Biol. Sci.* 2018; 13(5): 42–45. DOI: 10.9790/3
26. Zangone M.A., Olmedo T., Olea M. Transurethral bulking agent injection in female stress urinary incontinence: long term results using Ophos®. *Pelvic Floor.* 2012; 31(3): 92–95.
27. Davis N.F., Kheradmand F., Creagh T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(6): 913–919. DOI: 10.1007/s00192-012-2011-9
28. Maggiore L.R.M.U., Bogani G., Meschia M., Sorice P., Braga A., Salvatore S., Ghezzi F., Serati M. Urethral bulking agents versus other surgical procedures for the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 189: 48–54. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.025
29. Kuhn A., Stadlmayr W., Lengersfeld D., Mueller M.D. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor. Dysfunct.* 2008; 19(6): 817–821. DOI: 10.1007/s00192-007-0535-1
30. Klarskov N., Lose G. Urethral pressure reflectometry and pressure profilometry in healthy volunteers and stress urinary incontinent women. *Neurourol. Urodyn.* 2008; 27(8): 807–812. DOI: 10.1002/nau.20617
31. Gill B.C., Firoozi F., Rackley R.R., Talavera F., Kim E.D., Schwartz B.F. Injectable bulking agents for incontinence. 2018; <https://emedicine.medscape.com/article/447068-overview> (date of the application 16.04.2019).
32. Siddiqui Z.A., Abboudi H., Crawford R., Shah S. Intraurethral bulking agents for the management of female stress urinary incontinence: a systematic review. *Int. Urogynecol. J.* 2017; 28(9): 1275–1284. DOI: 10.1007/s00192-017-3278-7
33. Zhou S., Zhang K., Atala A., Khoury O., Murphy S.V., Zhao W., Fu Q. Stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence: the current status and challenges. *Stem. Cells Int.* 2016; Article ID 7060975, 7 p. DOI: 10.1155/2016/7060975

References

1. Abrams P., Andersson K.E., Apostolidis A., Birder L., Bliss D., Brubaker L., Cardozo L., Castro-Diaz D., O'Connell P.R., Cottenden A., Cotterill N., de Ridder D., Dmochowski R., Dumoulin C., Fader M., Fry C., Goldman H., Hanno P., Homma Y., Khullar V., Maher C., Milsom I., Newman D., Nijman R.J.M., Rademakers K., Robinson D., Rosier P., Rovner E., Salvatore S., Takeda M., Wagg A., Wagner T., Wein A. Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and fecal incontinence. Report of the International Scientific Committee. *Neurourol. Urodyn.* 2018; 37(7): 2271–2272. DOI: 10.1002/nau.23551
2. Pushkar' D.Yu., Kasyan G.R. *Oshibki i oslozhneniya v uroginekologii [Errors and complications in urogynecology]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017; 384 (In Russ.)
3. Faiena I., Patel N., Parihar J. S., Calabrese M., Tunuguntla H. Conservative management of urinary incontinence in women. *Rev. Urol.* 2015; 17(3): 129–139.
4. Food and Drug Administration, HHS. Obstetrical and gynecological devices; reclassification of surgical mesh for transvaginal pelvic organ prolapse repair. *Fed. Regist.* 2016; 81: 353–361.
5. Robinson D., Anders K., Cardozo L., Bidmead J., Dixon A., James Balmforth J., Rufford J. What do women want?: Interpretation of the concept of cure. *J. Pelv. Med. Surg.* 2003; 9(6): 273–277. DOI: 10.1097/01.spv.0000095060.05452.3f
6. Reynolds W.S., Dmochowski R.R. Urethral bulking: a urology perspective. *Urol. Clin. North Am.* 2012; 39(3): 279–287. DOI: 10.1016/j.ucl.2012.05.002
7. Mohr S., Siegenthaler M., Mueller M.D., Kuhn A. Bulking agents: an analysis of 500 cases and review of the literature. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(2): 241–247. DOI: 10.1007/s00192-012-1834-8
8. Apolikhina I.A., Saidova A.S., Makhmedzhanova F.N. Use of volume-forming drugs to treat female stress urinary incontinence. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2011; 7–1: 21–24 (In Russ., English abstract).
9. Blaivas J.G., Simma-Chiang V., Gul Z., Dayan L., Kalkan S., Daniel M. Surgery for stress urinary incontinence: autologous fascial sling. *Urol. Clin. North Am.* 2019; 46(1): 41–52. DOI: 10.1016/j.ucl.2018.08.014
10. Oremus M., Tarride J.E. An economic evaluation of surgery versus collagen injection for the treatment of female stress urinary incontinence. *Can. J. Urol.* 2010; 17(2): 5087–5093.

11. Wu I., Nahas Z., Kimmerling K. A., Rosson G. D., Elisseff, J. H. An injectable adipose matrix for soft-tissue reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 129(6): 1247–1257. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31824ec3dc
12. Ghoniem G., Bector N. Update on urethral bulking agents for female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency. *J. Urol. Res.* 2014; 1(2): 1009.
13. Ghoniem G.M., Miller C.J. A systematic review and meta-analysis of Macroplastique for treating female stress urinary incontinence. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(1): 27–36. DOI: 10.1007/s00192-012-1825-9
14. Zajda J., Farag F. Urolastic — A new bulking agent for the treatment of women with stress urinary incontinence: outcome of 12 months follow up. *Adv. Urol.* 2013; Article ID 724082, 5 p. DOI: 10.1155/2013/724082
15. de Vries A.M., van Breda H.M.K., Fernandes J.G., Venema P.L., Heesakkers J.P.F.A. Para-urethral injections with Urolastic® for treatment of female stress urinary incontinence: subjective improvement and safety. *Urol. Int.* 2017; 99(1): 91–97. DOI: 10.1159/000452450
16. Lightner D.J., Knoedler J.J., Linder B.J. *Periurethral bulking agent injection in the treatment of female stress urinary incontinence*. In: Goldman H.B., editor. *Complications of female incontinence and pelvic reconstructive surgery*. Springer International Publishing AG; 2017. 297–305. DOI: 10.1007/978-3-319-49855-3_27
17. Taşkinlar H., Avlan D., Bahadır G.B., Delibaş A., Naci A. The outcomes of two different bulking agents (dextranomer hyaluronic acid copolymer and polyacrylate-polyalcohol copolymer) in the treatment of primary vesico-ureteral reflux. *Int. Braz. J. Urol.* 2016; 42(3): 514–520. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0274
18. Matsuoka P.K., Locali R.F., Pacetta A.M., Baracat E.C., Haddad J.M. The efficacy and safety of urethral injection therapy for urinary incontinence in women: a systematic review. *Clinics. (Sao Paulo)*. 2016; 71(2): 94–100. DOI: 10.6061/clinics/2016(02)08
19. de Vries A.M., Heesakkers J.P.F.A. Contemporary diagnostics and treatment options for female stress urinary incontinence. *Asian. J. Urol.* 2018; 5(3): 141–148. DOI: 10.1016/j.ajur.2017.09.001
20. Kasi A.D., Pergialiotis V., Perrea D.N., Khunda A., Doumouchtsis S.K. Polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) for stress urinary incontinence in women: a systematic review of the literature. *Int. Urogynecol. J.* 2016; 27(3): 367–375. DOI: 10.1007/s00192-015-2781-y
21. Toozs-Hobson P., Al-Singary W., Fynes M., Tegerstedt G., Lose G. Two-year follow-up of an open-label multicenter study of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) for female stress and stress-predominant mixed incontinence. *Int. Urogynecol. J.* 2012; 23(10): 1373–1378. DOI: 10.1007/s00192-012-1761-8
22. Sokol E.R., Karram M.M., Dmochowski R. Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for the treatment of female stress incontinence: a randomized, prospective, multicenter North American study. *J. Urol.* 2014; 192(3): 843–849. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.109
23. Krhut J., Martan A., Jurakova M., Nemec D., Masata J., Zvara P. Treatment of stress urinary incontinence using polyacrylamide hydrogel in women after radiotherapy: 1-year follow-up. *Int. Urogynecol. J.* 2016; 27(2): 301–305. DOI: 10.1007/s00192-015-2834-2
24. Lightner D.J., Fox J., Klingele C. Cystoscopic injections of dextranomerhyaluronic acid into proximal urethra for urethral incompetence: efficacy and adverse outcomes. *Urology.* 2010; 75(6): 1310–1314. DOI: 10.1016/j.urology.2009.12.061
25. Khalef J.A., Ibraheem J.Kh., Zghair L.F. Urodex injection (urethral bulking agent) outcomes in treatment of stress incontinence, interventional study. *IOSR J. Pharm. Biol. Sci.* 2018; 13(5): 42–45. DOI: 10.9790/3
26. Zangone M.A., Olmedo T., Olea M. Transurethral bulking agent injection in female stress urinary incontinence: long term results using Opsys®. *Pelviperrineology.* 2012; 31(3): 92–95.
27. Davis N.F., Kheradmand F., Creagh T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(6): 913–919. DOI: 10.1007/s00192-012-2011-9
28. Maggiore L.R.M.U., Bogani G., Meschia M., Sorice P., Braga A., Salvatore S., Ghezzi F., Serati M. Urethral bulking agents versus other surgical procedures for the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 189: 48–54. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.025
29. Kuhn A., Stadlmayr W., Lengsfeld D., Mueller M.D. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? *Int. Urogynecol. J. Pelvic. Floor. Dysfunct.* 2008; 19(6): 817–821. DOI: 10.1007/s00192-007-0535-1
30. Klarskov N., Lose G. Urethral pressure reflectometry and pressure profilometry in healthy volunteers and stress urinary incontinent women. *Neurourol. Urodyn.* 2008; 27(8): 807–812. DOI: 10.1002/nau.20617
31. Gill B.C., Firoozi F., Rackley R.R., Talavera F., Kim E.D., Schwartz B.F. Injectable bulking agents for incontinence. 2018; <https://emedicine.medscape.com/article/447068-overview> (date of the application 16.04.2019).
32. Siddiqui Z.A., Abboudi H., Crawford R., Shah S. Intraurethral bulking agents for the management of female stress urinary incontinence: a systematic review. *Int. Urogynecol. J.* 2017; 28(9): 1275–1284. DOI: 10.1007/s00192-017-3278-7
33. Zhou S., Zhang K., Atala A., Khoury O., Murphy S.V., Zhao W., Fu Q. Stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence: the current status and challenges. *Stem. Cells Int.* 2016; Article ID 7060975, 7 p. DOI: 10.1155/2016/7060975

Сведения об авторах / Information about the authors

Беженарь Виталий Федорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Аракелян Бюзанд Вазгенович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, заместитель руководителя клиники акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Крутова Виктория Александровна — доктор медицинских наук, доцент, проректор по лечебной работе и последиplomному обучению, главный врач клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тарабанова Ольга Викторовна* — кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: ponotar@gmail.com, тел.: +7 (861) 275-60-97, +7 (918) 350-42-30;

ул. Розовая, д. 13, г. Краснодар, 350078, Россия.

Хачецукова Аминат Айдамирановна — врач — акушер-гинеколог гинекологического отделения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Турлак Анастасия Сергеевна — студентка 5-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Vitaly F. Bezhenar — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Obstetrics, Gynaecology and Neonatology; Head of the Obstetrics and Gynaecology Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Byuzand V. Arakelyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department for Obstetrics, Gynaecology and Neonatology; Deputy Head, Obstetrics and Gynaecology Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Victoria A. Krutova — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Prorector for Medical Work and Postgraduate Education, Head Doctor, Clinic of the Kuban State Medical University.

Olga V. Tarabanova* — Cand. Sci. (Med.), obstetrician-gynaecologist, Gynaecological Department, Clinic of the Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: ponotar@gmail.com, tel.: +7 (861) 275-60-97, +7(918)350-42-30;

Rozovaya str., 13, Krasnodar, 350078, Russia.

Aminat A. Khachetsukova — obstetrician-gynaecologist, Gynaecological Department, Kuban State Medical University.

Anastasia S. Turlak — 5th-year student, Faculty of Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ГИПОКАЛИЕМИЯ — КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И РОЛЬ В МЕХАНИЗМАХ АРИТМОГЕНЕЗА СЕРДЦА

О. Е. Осадчий

Медицинский факультет Университета Ольборга,
Фредрик Байерс Вай, 7Е, Ольборг, 9220, Дания

Аннотация

Гипокалиемия является наиболее распространенным нарушением электролитного баланса у кардиологических больных и обычно развивается как побочный эффект при назначении диуретиков, а также в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы при заболеваниях сердца. Неблагоприятные последствия гипокалиемии связаны с увеличением риска возникновения желудочковых аритмий, механизм которых рассматривается с точки зрения взаимодействия аритмогенного триггера и аритмогенного субстрата. В роли аритмогенного триггера выступает преждевременный эктопический импульс, тогда как аритмогенный субстрат создается структурно-функциональными изменениями миокарда, которые способствуют циркуляции возбуждения в замкнутом электрическом контуре по механизму ре-энтри. Эктопический импульс формируется в результате патологического автоматизма и триггерной активности. Патологический автоматизм в условиях гипокалиемии связан с увеличением скорости спонтанной диастолической деполяризации в волокнах Пуркинье, что способствует проявлению их пейсмекерной активности. Триггерная активность обусловлена возникновением ранних и задержанных постдеполяризаций кардиомиоцитов. В механизме ранних постдеполяризаций играет роль чрезмерное удлинение потенциала действия, которое развивается при гипокалиемии в результате угнетения калиевого тока, обеспечивающего реполяризацию желудочков. Поздние постдеполяризации возникают при перегрузке сердечных клеток ионами кальция, что объясняется угнетением натрий-калийного насоса при снижении внеклеточной концентрации K^+ . Это способствует увеличению внутриклеточного содержания натрия, и как следствие — стимуляции натрий-кальциевого обменника в мембране кардиомиоцита. В формировании субстрата для ре-энтри роль гипокалиемии состоит в создании условий для одностороннего блока проведения импульса за счет неодинакового, по своей выраженности, удлинения потенциала действия в различных участках миокарда. Это приводит к различиям во времени восстановления возбудимости в фазу реполяризации, и формирует зоны функционального блока, вокруг которых происходит циркуляция импульса. Кроме того, гипокалиемия вызывает гиперполяризацию мембраны кардиомиоцитов, что увеличивает пороговую силу тока для их активации, и снижает скорость распространения возбуждения. В итоге проведение импульса в замкнутом контуре происходит медленнее в сравнении со временем, необходимым для восстановления возбудимости в его дистальных участках, что стабилизирует механизм ре-энтри. Риск возникновения желудочковой тахикардии становится особенно высоким при сочетании гипокалиемии с введением сердечных гликозидов или антиаритмических препаратов III класса.

Ключевые слова: гипокалиемия, сердечная аритмия, электрофизиологические механизмы

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Осадчий О.Е. Гипокалиемия — клиническое значение и роль в механизмах аритмогенеза сердца. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 94–106. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-94-106>

Поступила 12.06.2019

Принята после доработки 15.07.2019

Опубликована 27.08.2019

HYPOKALAEMIA: CLINICAL SIGNIFICANCE AND ROLE IN THE MECHANISMS UNDERLYING CARDIAC ARRHYTHMOGENESIS

Oleg E. Osadchii

*The Faculty of Medicine, Aalborg University,
Fredrik Bajers Vej, 7E, Aalborg, 9220, Denmark*

Abstract

Hypokalaemia is the most common electrolyte abnormality seen in cardiac patients, which represents a side effect of diuretic therapy or results from the overactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic nervous system in heart failure. Hypokalaemia is known to contribute to an increased risk of ventricular arrhythmias whose mechanism is based on the dynamic interplay of the provocative trigger and the vulnerable substrate. A premature ectopic impulse acts as a provocative trigger, whereas the vulnerable substrate is created by the structural and functional myocardial changes that favour the impulse circulation within a closed conducting pathway, thus perpetuating the re-entrant activation. The premature ectopic impulse that serves as the initiating event for arrhythmia can be generated due to abnormal automaticity or triggered activity. Hypokalaemia facilitates abnormal automaticity by increasing the rate of spontaneous diastolic depolarisation in Purkinje fibres, which then start to exhibit pacemaker activity that interferes with the regular activations set by the sinoatrial node. The triggered activity is attributable to the early and delayed afterdepolarisations in cardiac myocytes. The early afterdepolarisations are typically precipitated by an excessive lengthening of the cardiac action potential duration that results from the inhibition of the repolarising K^+ currents in the setting of hypokalaemia. The delayed afterdepolarisations are related to calcium overload in cardiac cells, which is provoked by hypokalaemia via inhibition of the Na^+-K^+ ATPase on myocyte sarcolemma. This translates to the increased intracellular Na^+ levels, which in turn activate the reverse mode of the Na^+-Ca^{2+} exchange, leading to increased cytosolic Ca^{2+} concentration. With regard to creating a vulnerable substrate for re-entry, hypokalaemia is known to induce a non-uniform increase in the action potential duration in different myocardial regions, which amplifies spatial heterogeneities in the recovery of ventricular excitability during the final repolarisation phase. This sets favourable conditions for a unidirectional conduction block upon premature ectopic activation, which initiates the impulse propagation around a small area of refractory cardiac tissue. In addition, hypokalaemia slows cardiac conduction by inducing hyperpolarisation of the myocyte sarcolemma that results in markedly increased excitation threshold. The induced conduction delay in the re-entrant circuit then allows sufficient time for recovery from refractoriness in the cardiac cells ahead of the excitation wavefront, which sustains re-entrant activation. The risk of ventricular tachyarrhythmia becomes particularly high when hypokalaemia is combined with the administration of cardiac glycosides or class III antiarrhythmic agents.

Keywords: hypokalemia, cardiac arrhythmia, electrophysiological mechanisms

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

For citation: Osadchii O.E. Hypokalaemia: Clinical Significance and Role in the Mechanisms Underlying Cardiac Arrhythmogenesis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019;26(4): 94–106. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-94-106>

Submitted 12.06.2019

Revised 15.07.2019

Published 27.08.2019

Отличительной особенностью регуляции калиевого баланса является отсутствие гормональной системы, обеспечивающей восполнение его уровня во внеклеточной жидкости в условиях усиленного выведения K^+ из организма. Предполагается, что данное обстоятельство во многом определялось причинами эволюционного характера [1]. В питании древнего человека в связи с преимущественным употреблением растительных продуктов, приготовлением мяса на костре и отсутствием поваренной соли преобладала пища с высоким содержанием калия и низким содержанием натрия. Это способствовало формированию гормональной регуляции (ренин-ангиотензин-альдостероновая система), направленной на сохранение натрия в организме и выведение избытка калия. В современном обществе кулинарная обработка пищевых продуктов, а также использование полуфабрикатов и консервантов кардинально изменили характер питания, многократно увеличив потребление натрия и вместе с тем существенно уменьшив поступление калия. Как результат человеческий организм стал более уязвим к задержке натрия и потере калия, особенно при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, которые, как правило, сопровождаются выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Цель данной статьи состоит в рассмотрении патогенеза одного из последствий этих нарушений — гипокалиемии и особенно ее роли в механизме сердечных аритмий.

Причины развития гипокалиемии

Гипокалиемия (снижение концентрации K^+ в плазме крови ниже 3.5 ммоль/л) является наиболее распространенным нарушением электролитного баланса при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, и определяется примерно у 20% больных, госпитализированных для лечения в стационар [1-3]. В общем виде, она может быть обусловлена дефицитом K^+ в принимаемой пище, усиленным выведением K^+ из организма, либо стимуляцией транспорта K^+ в клетки периферических тканей, например, скелетных мышц. В большинстве случаев гипокалиемия связана с увеличением почечной экскреции K^+ и развивается как побочный эффект при интенсивном использовании диуретиков у больных с повышенным артериальным давлением или отеком синдромом. Известно, что при назначении тиазидовых диуретиков риск развития гипокалиемии возрастает в 11 раз [4]. В ее механизме в данных условиях отправной точкой является снижение реабсорбции натрия в петле Генле и почечных канальцах, что увеличивает натриевую нагрузку на дистальные сегменты нефрона (собира-

тельные трубки) [5]. В клетках почечного эпителия вход Na^+ активирует Na^+-K^+-ATP азу базолатеральной мембраны, что обеспечивает перемещение Na^+ в кровь перитубулярных капилляров, в обмен на обратное поступление K^+ . Дальнейшее выведение K^+ из клетки в просвет собирательной трубки определяется электрохимическим градиентом, который связан с повышением концентрации свободных анионов (HCO_3^- , Cl^-) в моче по мере реабсорбции Na^+ [5]. В итоге это приводит к потерям K^+ , величина которых варьирует в зависимости от дозы диуретика и продолжительности лечения.

Следует отметить, что выраженность гипокалиемии не всегда отражает размеры реального снижения запасов калия в организме [6-8]. Дело в том, что 98% от общего содержания калия сосредоточено во внутриклеточном пространстве, в основном в скелетных мышцах, и только 2% — во внеклеточной жидкости, включая плазму крови [1]. Такое распределение поддерживается за счет активности натрий-калиевого насоса клеточной мембраны. Снижение концентрации K^+ во внеклеточной жидкости первоначально компенсируется за счет перемещения K^+ из цитозоля клетки, что приводит к уменьшению его внутриклеточных резервов. Последнее может опережать во времени развитие гипокалиемии. В результате даже незначительное снижение концентрации K^+ в крови может сочетаться с существенным уменьшением его общих запасов в организме и, следовательно, приводить к негативным последствиям. Истощение тканевых запасов калия в значительной степени усугубляется при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в связи со снижением экспрессии Na^+-K^+-ATP азы по мере прогрессирования сократительной дисфункции миокарда [8].

Другим ключевым фактором в патогенезе гипокалиемии является перестройка систем нейрогормональной регуляции при сердечной недостаточности [1, 3, 9, 10]. Снижение сердечного выброса приводит к уменьшению почечной перфузии, что активизирует продукцию ренина в юстагломерулярных клетках нефрона, с последующим образованием ангиотензина II, который стимулирует выделение альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников. Содержание альдостерона в крови при сердечной недостаточности может в 60 раз превышать его уровень у здоровых людей [10]. Альдостерон, стимулируя Na^+-K^+-ATP азу в клетках эпителия собирательных трубок, способствует задержке натрия и воды в организме, и вместе с тем увеличивает экскрецию калия [3, 5]. Представляется важным, что при введении диуретиков продукция альдо-

стерона может многократно увеличиваться в связи с необходимостью компенсировать за счет реабсорбции натрия и воды снижение объема циркулирующей крови в связи с потерей жидкости за счет стимуляции диуреза. Отсюда возникло мнение, что развитие гипокалиемии в данной ситуации обусловлено не только локальным внутрипочечным механизмом, описанным выше, но и системным эффектом, связанным с повышением уровня альдостерона в крови [11]. Более того, известно, что антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) обеспечивают эффективную коррекцию гипокалиемии и улучшают клинический прогноз при сердечной недостаточности [12, 13]. Таким образом, нарушение нормального функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы рассматривается не только как один из ключевых механизмов гипокалиемии, но и как терапевтическая мишень для ее своевременной коррекции.

Изменения системной нейрогормональной регуляции при сердечной недостаточности также проявляются в выраженной активации симпатической нервной системы, в механизме которой ключевым звеном является ослабление стимуляции аортальных барорецепторов в связи со снижением сердечного выброса [9, 14]. Соответственно, происходит перестройка рефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы, направленная на увеличение электрической активности в симпатических нервных волокнах и выделение адреналина в кровь, что необходимо для поддержания адекватной насосной функции сердца. Один из побочных эффектов симпатической активации состоит в развитии гипокалиемии, связанной с перераспределением K^+ между внеклеточной жидкостью и цитозолем клетки. Адреналин стимулирует β_2 -адренорецептор в мембране миоцитов скелетных мышц, что активирует Na^+-K^+-ATP азу, и таким образом увеличивает поступление K^+ в клетку [1, 15]. Как результат, снижается уровень K^+ в плазме крови. Роль данного механизма в развитии гипокалиемии особенно велика при остром инфаркте миокарда с сопутствующей ему адренергической активацией — в данных условиях отмечена прямая корреляция между уровнем адреналина в крови и выраженностью гипокалиемии [16–18].

Нужно отметить, что Na^+-K^+-ATP аза является мишенью действия не только адреналина, но и других гормональных факторов, например инсулина [1, 3]. По этой причине гипокалиемия обычно усугубляется при внутривенном введении глюкозы, что стимулирует выделение инсулина бета-клетками поджелудочной железы. В дополнение к этому изменения концентрации

калия в крови нередко связаны с нарушениями кислотно-щелочного равновесия [1, 3]. При алкалозе компенсация изменений pH крови частично осуществляется за счет перемещения H^+ из клетки во внеклеточную жидкость, что сопряжено с обратным транспортом K^+ для сохранения электронейтральности и как следствие — развитием гипокалиемии. При ацидозе происходят противоположные изменения, и концентрация K^+ в крови увеличивается.

Аритмогенные эффекты гипокалиемии

Снижение концентрации K^+ в крови, вне всяких сомнений, не должно восприниматься как безобидный лабораторный феномен. Согласно опубликованным данным, в условиях стационара общая смертность в группе больных с гипокалиемией в 10 раз превышает таковую у пациентов с нормальным содержанием калия [19]. Это заставляет задуматься над тем, каким образом нарушения калиевого баланса приводят к клинически значимым отклонениям в регуляции физиологических функций.

Известно, что K^+ является основным внутриклеточным катионом, содержание которого в клетке в 30–40 раз превышает его внеклеточную концентрацию [3, 20]. Неравновесное распределение K^+ по обе стороны мембраны кардиомиоцита определяет формирование мембранного потенциала (потенциал покоя), который в свою очередь является одним из ключевых факторов в регуляции функции потенциал-зависимых ионных каналов клеточной мембраны и уровня возбудимости мышечной клетки [20]. Отсюда вполне очевидно, что последствия гипокалиемии в первую очередь проявляются в глубоком изменении электрических характеристик кардиомиоцитов и как результат — развитии сердечных аритмий.

Последнее находит многочисленные подтверждения в результатах клинических исследований. Например, установлено, что желудочковая экстрасистолия развивается примерно у трети больных, принимающих диуретики для лечения артериальной гипертонии, и ее выраженность усугубляется по мере снижения концентрации калия в крови [21]. По данным исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), уменьшение концентрации K^+ на 1 ммоль/л увеличивает риск развития желудочковой экстрасистолии на 28% [22]. В связи с этим предполагается, что у больных гипертонией гипокалиемия и вызванные ею аритмогенные эффекты могут препятствовать улучшению отдаленного клинического прогноза, ожидаемого в связи со снижением артериального давления при использовании диуретиков. Одной из иллюстраций

в этом отношении является исследование SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Programme), в котором пожилые пациенты с систолической гипертензией, получавшие тиазидовые диуретики, были разбиты на две группы в зависимости от результатов определения концентрации K^+ в крови [23]. В группе пациентов, у которых она оставалась в пределах физиологической нормы (3,5–5,0 ммоль/л), лечение диуретиками приводило к снижению риска острых сердечно-сосудистых осложнений (например, инфаркта миокарда, инсульта головного мозга) на 50%, в то время как в группе больных с гипокалиемией не было отмечено статистически значимых изменений сердечно-сосудистой смертности (т.е. эффект диуретиков был сопоставим с плацебо) [23].

Серьезные нарушения электрической стабильности сердца, связанные с гипокалиемией, были отмечены и при других видах сердечно-сосудистой патологии. Например, при остром инфаркте миокарда уменьшение концентрации K^+ в крови ниже 3 ммоль/л способствует развитию фибрилляции желудочков в первые сутки после госпитализации примерно у 30% больных [24]. Известно также, что гипокалиемия является самостоятельным фактором риска внезапной сердечной смерти. По данным исследования SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction), риск развития фатальной аритмии при гипокалиемии у больных с хронической сердечной недостаточностью на 80% выше в сравнении с группой контроля [25]. Таким образом, вполне очевидно, что поддержание нормального уровня калия в крови является абсолютно необходимым элементом в комплексе мер для улучшения клинического прогноза у кардиологических больных.

Механизмы аритмогенеза в условиях гипокалиемии

С патофизиологической точки зрения, развитие тахикардии рассматривается как результат взаимодействия *аритмогенного триггера* и *аритмогенного субстрата* [26]. В роли *аритмогенного триггера* обычно выступает преждевременный эктопический импульс (экстрасистола), который при определенных условиях может инициировать пароксизм аритмии, связанной с длительной циркуляцией возбуждения в замкнутом электрическом контуре по механизму ре-энтри. В свою очередь, *аритмогенный субстрат* подразумевает наличие структурно-функциональных изменений миокарда, которые создают условия для такой рециркуляции возбуждения, о чем более детально будет сказано ниже. В рамках данной концепции, эктопический импульс формируется по двум основным механизмам, включая *патологический автоматизм* и *триггерную активность*.

Патологический автоматизм

Патологический автоматизм предполагает ситуацию, при которой активация сердца осуществляется эктопическим водителем ритма, например дистальными участками проводящей системы сердца (волокна Пуркинье) [26]. Импульсы, исходящие из эктопического фокуса, могут накладываться на регулярный синусовый ритм, вызывая преждевременное возбуждение миокарда в отдельных кардиоциклах.

В физиологических условиях ритм сердца полностью контролируется синусным узлом, клетки которого, имея более высокую скорость диастолической деполяризации, генерируют более частую импульсацию, которая воспроизводится дистальными участками проводящей системы сердца и препятствует проявлению их самостоятельной пейсмекерной активности. Данный феномен получил название «сверхчастотного подавления» (overdrive suppression). Снижение концентрации K^+ во внеклеточной жидкости нарушает данную координацию [2, 20, 26]. При гипокалиемии происходит изменение баланса ионных токов в мембране клеток Пуркинье, и, как следствие, увеличение скорости спонтанной диастолической деполяризации, что создает условия для формирования эктопического пейсмекера, конкурирующего с синусным узлом за контроль активации миокарда. Наиболее убедительные экспериментальные доказательства в поддержку данного механизма были получены при регистрации клеточных биопотенциалов в условиях перфузии волокон Пуркинье гипокалиевым раствором — последнее инициировало спонтанную пейсмекерную активность в связи с диастолической деполяризацией клеток, обусловленной увеличением медленного входящего натриевого тока [27, 28]. Индукция эктопического автоматизма при гипокалиемии значительно облегчается в условиях хронической ишемии миокарда [29].

Триггерная активность

В патогенезе *триггерной активности* ведущая роль принадлежит *постдеполяризациям* (ПД) мембраны кардиомиоцита, которые подразделяются на два вида (*ранние* и *задержанные* ПД), отличающиеся по своим свойствам и механизму возникновения.

Ранние постдеполяризации

Ранние постдеполяризации представляют собой осцилляции мембранного потенциала, возникающие во время реполяризации желудочков [26, 30]. Они могут увеличиваться по амплитуде, и при достижении определенных пороговых значений перерастать в потенциал действия, который распространяется из аритмогенного фокуса

и охватывает возбуждением весь миокард желудочков, инициируя экстрасистолу. Ключевым фактором в развитии ранних ПД является чрезмерное увеличение продолжительности потенциала действия кардиомиоцита, что создает “окно” времени для реактивации медленного ионного тока, связанного с поступлением Na^+ или Ca^{2+} в клетку, в фазу реполяризации [20, 31, 32]. Гипокалиемия приводит к пролонгированию потенциала действия за счет снижения проводимости калиевых каналов, обеспечивающих реполяризацию желудочков [20, 33, 34]; клиническим эквивалентом этих изменений является удлинение интервала QT при регистрации ЭКГ. В итоге гипокалиемия создает благоприятные условия для триггерной активности. Например, при перфузии изолированного сердца мыши снижение концентрации K^+ в растворе от 5,2 до 3,0 ммоль/л приводит к развитию ранних ПД в 67% опытов [35].

При снижении внеклеточной концентрации K^+ ранние ПД индуцируются прежде всего в волокнах Пуркинье и миоцитах из толщи стенки левого желудочка (М-клетки), которые отличаются более длительной фазой реполяризации в сравнении с клетками эпикарда и эндокарда [20, 26, 30]. Риск возникновения ранних ПД особенно велик при сочетании гипокалиемии с другими факторами, вызывающими удлинение потенциала действия кардиомиоцитов [2, 20, 30]. К их числу относится брадикардия (продолжительность потенциала действия возрастает экспоненциально по мере удлинения диастолического интервала), введение антиаритмических препаратов, блокирующих выходящий калиевый ток в мембране кардиомиоцита (хинидин, соталол), а также наличие гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности, которые способствуют снижению экспрессии калиевых каналов, контролирующих реполяризацию желудочков [36].

Следует подчеркнуть, что увеличение продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов при гипокалиемии осуществляется главным образом за счет пролонгирования конечной реполяризации (фаза 3), при условии минимальных изменений в длительности фазы плато [2, 29]. В результате меняется не только продолжительность потенциала действия, но и его конфигурация — последний приобретает более треугольную форму (triangulation). Эффект триангуляции приводит к увеличению разности между общей продолжительностью потенциала действия (т.е. моментом времени, когда восстанавливается потенциал покоя) и длительностью рефрактерного периода (то есть моментом времени, когда происходит восстановление возбудимости клетки). Как результат, увеличивается период, в течение

которого возможно преждевременное возбуждение миокарда в фазу конечной реполяризации, что создает условия для генерации ранних желудочковых экстрасистол типа «R на T» (когда экстрасистола накладывается на зубец T предыдущего желудочкового комплекса).

Задержанные постдеполяризации

В отличие от ранних ПД, задержанные постдеполяризации возникают после полного завершения фазы реполяризации в предыдущей систоле, то есть непосредственно после окончания потенциала действия. Их механизм преимущественно связан с перегрузкой сердечных клеток ионами кальция [2, 20, 26]. В условиях гипокалиемии данный эффект развивается как следствие угнетения Na^+/K^+ -насоса, что приводит к возрастанию внутриклеточной концентрации натрия; последнее, в свою очередь, стимулирует натрий-кальцевый обменник в мембране кардиомиоцита, что увеличивает поступление кальция в клетку [32, 37, 38]. Одно из экспериментальных подтверждений данного механизма состоит в том, что в культуре изолированных кардиомиоцитов удаление K^+ из перфузирующего раствора сопровождается трехкратным увеличением внутриклеточного содержания кальция [39].

Риск возникновения задержанных ПД значительно возрастает при сочетании гипокалиемии с факторами, повышающими внутриклеточную концентрацию кальция, включая введение инотропных препаратов, высокое содержание адреналина в крови, и ускоренный ритм сердечных сокращений [2, 20, 26]. При патологии сердца развитие задержанных ПД облегчается в связи с поломкой механизмов, контролирующих внутриклеточную концентрацию кальция. К ним относят дисфункцию рианодинового рецептора в саркоплазматическом ретикулуме, которая способствует утечке Ca^{2+} в цитозоль, а также снижение активности кальциевой АТФазы (SERCA), ответственной за обратное поступление Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум во время диастолы [40].

Перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} играет сигнальную роль в механизмах аритмогенеза. Известно, например, что снижение поступления Ca^{2+} в клетку при блокаде Ca^{2+} каналов или уменьшении внеклеточной концентрации Ca^{2+} препятствует развитию фибрилляции желудочков при гипокалиемии [20, 32, 35]. Возможным внутриклеточным эффектором кальция в развитии тахиаритмии является Ca^{2+} -кальмодулин-зависимая протеинкиназа — она обеспечивает активацию, путем фосфорилирования, натриевых и кальциевых каналов клеточной

мембраны, что усугубляет ионную перегрузку кардиомиоцитов, и создает механизм положительной обратной связи, который запускает пароксизм аритмии [20, 32, 38]. Таким образом, разработка ингибиторов Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой протеинкиназы может являться новым направлением в лечении желудочковых тахикардий, связанных с гипокалиемией.

Ре-энтри: общая характеристика аритмогенного субстрата

Преждевременный эктопический импульс формирует *аритмогенный триггер*, но далеко не всегда может инициировать тахикардию. У многих пациентов желудочковая экстрасистолия протекает бессимптомно и имеет благоприятный прогноз, особенно в молодом возрасте и при отсутствии органических заболеваний сердца [41]. Следовательно, для инициирования тахикардии, помимо эктопического импульса, необходимо наличие структурно-функциональных изменений миокарда, создающих условия для рециркуляции возбуждения по механизму ре-энтри (*аритмогенный субстрат*). В соответствии с теорией ре-энтри [42], это определяется несколькими факторами. Прежде всего исходным условием для инициации ре-энтри является наличие *локальных структурных изменений* в миокарде желудочков (чаще всего очаговых фиброзно-рубцовых изменений после перенесенного инфаркта), которые прерывают прямолинейное распространение импульса и заставляют его двигаться в обход, огибая возникшее структурное препятствие по периметру. Следующим фактором является наличие *одностороннего блока проведения* — один из участков замкнутого электрического контура должен отличаться большей продолжительностью рефрактерного периода, что определяет отсутствие возбудимости в момент поступления импульса, блокируя его дальнейшее проведение. В итоге электрический импульс начинает движение в ретроградном направлении вокруг структурного препятствия, и с некоторой задержкой возвращается в участок замкнутого контура, где ранее возник блок проведения. К данному времени в зоне «одностороннего блока» успевает завершиться рефрактерный период и происходит полное восстановление возбудимости, поэтому импульс может продолжить движение и вернуться в исходную точку контура, завершив, таким образом, первый цикл кругового движения. В зависимости от количества таких циклов рециркуляции эпизод аритмии может иметь различную продолжительность.

В то время как данные изменения способствуют *инициации* ре-энтри, необходимым условием

для его *поддержания* является то, что распространение импульса при его круговом движении должно происходить более медленно в сравнении со временем, необходимым для восстановления возбудимости (после предыдущей электрической активации) в дистальных участках замкнутого контура [42]. В противном случае впереди волны возбуждения возникнет зона рефрактерности, и циркуляция импульса будет прервана. Таким образом, тахикардия по механизму ре-энтри обычно провоцируется воздействиями, которые *замедляют скорость проведения* в миокарде или *укорачивают рефрактерный период*.

Формирование благоприятных условий для ре-энтри при гипокалиемии

Как было отмечено выше, гипокалиемия удлинняет потенциал действия кардиомиоцитов в связи с угнетением калиевых токов, обеспечивающих реполяризацию желудочков [20, 33, 34]. В контексте ре-энтри принципиальным является тот факт, что выраженность данного эффекта неодинакова в различных участках миокарда, что связано с неоднородным распределением калиевых каналов в пределах трех основных анатомических векторов — апикобазального (от вершины сердца к его основанию), трансмурального (от эпикарда к эндокарду), и межжелудочкового (от левого желудочка к правому) [43]. Например, в сердце морской свинки перфузия гипокалиевым раствором приводит к более выраженному пролонгированию потенциала действия в левом желудочке, чем в правом [44], и в клетках эпикарда в сравнении с эндокардом [45]. Гипокалиемия также вызывает неоднородные изменения в продолжительности потенциала действия в волокнах Пуркинье и сопряженных с ними участках рабочего миокарда [46]. Поскольку продолжительность потенциала действия определяет длительность рефрактерного периода, эти эффекты способствуют неодновременному восстановлению возбудимости в различных участках миокарда в фазу реполяризации, что, в свою очередь, создает предпосылки для одностороннего блока проведения. В частности, при генерации эктопического импульса незадолго до завершения предыдущей систолы желудочков (фаза 3 потенциала действия), его распространение происходит быстрее в участках миокарда, в которых уже произошло восстановление возбудимости, тогда как в участках с более длительным рефрактерным периодом активация осуществляется значительно медленнее, вплоть до развития полного блока проведения. В итоге в миокарде желудочков могут формироваться зоны функционального блока, вокруг которых происходит рециркуляция импульса, то есть создается *аритмогенный субстрат*.

Помимо этого, аритмогенные эффекты гипокалиемии также обусловлены замедлением проведения импульса в процессе активации желудочков — как указывалось выше, последнее создает задержку, необходимую для восстановления возбудимости в дистальных участках замкнутого электрического контура, и таким образом, стабилизирует механизм ре-энтри. В этом отношении известно, например, что гипокалиемия снижает скорость проведения волны возбуждения на поверхности эпикарда, а также трансмурально, через стенку левого желудочка [20, 44, 47]. Снижение скорости проведения при гипокалиемии становится более выраженными по мере увеличения частоты сердечных сокращений, что очевидно связано с неполным восстановлением быстрого натриевого тока и, следовательно, возбудимости миокарда, при коротком диастолическом интервале. Данные эффекты обусловлены комплексным изменением электрических характеристик кардиомиоцитов. Прежде всего в соответствии с уравнением Нернста снижение внеклеточной концентрации K^+ приводит к *гиперполяризации*, то есть более отрицательным значениям мембранного потенциала [20, 34, 37]. Последнее увеличивает пороговую силу тока, необходимую для активации кардиомиоцита, что замедляет распространение волны возбуждения. В дополнение к данному механизму гипокалиемия может индуцировать структурно-функциональные изменения в области нексусов — тесных контактов, посредством которых осуществляется электрическое сопряжение клеток миокарда и формируется функциональный синцитий. В реализации этих изменений играет роль перегрузка кардиомиоцита ионами кальция и связанное с ней снижение плотности коннексина 43 — основного белка, определяющего структуру ионных каналов нексуса и их проводимость [39].

Гипокалиемия и эффекты кардиотропной фармакотерапии

Диуретики являются только одним из элементов в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, поэтому при анализе нарушений сердечного ритма у больных с гипокалиемией необходимо учитывать не только ее прямой вклад в механизмы аритмогенеза, но и опосредованные изменения, связанные с модуляцией эффектов других лекарственных средств. Снижение внеклеточной концентрации калия может усугублять побочные эффекты, вызванные приемом кардиотропных препаратов, либо снижать их терапевтическую эффективность. Например, гипокалиемия может провоцировать аритмогенные эффекты *сердечных*

гликозидов при их использовании для поддержания насосной функции сердца при сердечной недостаточности или с целью контроля желудочкового ритма у больных с фибрилляцией предсердий. Причина состоит в том, что гипокалиемия и сердечные гликозиды обладают однотипным действием в отношении активности натрий-калиевого насоса в мембране кардиомиоцита — в обоих случаях происходит его угнетение, с последующим увеличением внутриклеточной концентрации Na^+ и Ca^{2+} [37, 48]. Следовательно, при сочетании гипокалиемии и сердечных гликозидов развивается синергичный эффект, ведущий к кальциевой перегрузке кардиомиоцитов и развитию задержанных ПД, что увеличивает риск возникновения желудочковой тахикардии [49].

Еще одной группой лекарственных средств, аритмогенный потенциал которых существенно возрастает в условиях гипокалиемии, являются *антиаритмические препараты III класса*, которые действуют посредством угнетения выходящего калиевого тока [50]. Их терапевтический эффект связан с удлинением фазы реполяризации, и следовательно, рефрактерного периода, что способствует восстановлению синусового ритма при фибрилляции предсердий. Тем не менее при гипокалиемии использование данных препаратов может провоцировать аритмогенные эффекты в миокарде желудочков, увеличивая риск полиморфной желудочковой тахикардии (*torsade de pointes*) [50]. В данных условиях развивается синергичный эффект в снижении амплитуды выходящего калиевого тока в мембране кардиомиоцитов, что ведет к чрезмерному удлинению потенциала действия и генерации ранних ПД, запускающих механизм аритмии [20, 32].

Наконец, известно, что гипокалиемия может модифицировать эффекты *антиаритмиков класса Ib* (например, лидокаина), которые действуют как блокаторы натриевого тока. Амплитуда натриевого тока в фазу деполяризации определяется потенциал-зависимым механизмом, и возрастает при более отрицательных значениях потенциала покоя, связанных со снижением внеклеточной концентрации K^+ . В результате для эффективной блокады натриевых каналов и, следовательно, полноценного антиаритмического эффекта, в условиях гипокалиемии необходимо использовать более высокие концентрации лидокаина [51], что увеличивает риск системных побочных реакций. Данные особенности нужно учитывать, прежде всего, при назначении лидокаина больным с острым инфарктом миокарда, при котором гипокалиемия является частым коморбидным фактором.

Заключительные замечания

Несмотря на то, что гипокалиемия является наиболее распространенным нарушением электролитного баланса у больных с патологией сердечно-сосудистой системы, ее клиническое значение не всегда оценивается должным образом. Существует статистика, согласно которой у 24% больных с гипокалиемией, выявленной при поступлении в стационар, в процессе дальнейшего ле-

чения не предпринимаются меры для ее коррекции и повторного определения содержания калия в крови [19]. Это увеличивает риск негативных последствий, особенно — в развитии нарушений сердечного ритма, что часто определяет неблагоприятный клинический прогноз. Следовательно, совершенствование лечебно-диагностических алгоритмов при гипокалиемии по-прежнему остается актуальной практической задачей.

Список литературы

- Unwin R.J., Luft F.C., Shirley D.G. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 7(2): 75–84. DOI: 10.1038/nrneph.2010.175
- Osadchii O.E. Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity. *Fund. Clin. Pharmacol.* 2010; 24(5): 547–559. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00835.x
- Gumz M.L., Rabinowitz L., Wingo C.S. An integrated view of potassium homeostasis. *New Engl. J. Med.* 2015; 373(1): 60–72. DOI: 10.1056/NEJMr1313341
- Rodenburg E.M., Visser L.E., Hoorn E.J., Ruiter R., Lous J.J., Hofman A., Uitterlinden A.G., Stricker B.H. Thiazides and the risk of hypokalemia in the general population. *J. Hypertension.* 2014; 32(10): 2092–2097. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000299
- Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Lasaridis A.N. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2010; 9(2): 259–273. DOI: 10.1517/14740330903499257
- Palmer B.F. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hypokalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56(6): 1184–1190. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.07.010
- Asmar A., Mohandas R., Wingo C.S. A physiologic-based approach to the treatment of a patient with hypokalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60(3): 492–497. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.01.031
- Verdonck F., Volders P.G., Vos M.A., Sipido K.R. Intracellular Na⁺ and altered Na⁺ transport mechanisms in cardiac hypertrophy and failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003; 35(1): 5–25. DOI: 10.1016/S0022-2828(02)00280-8
- Осадчий О.Е. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(1): 180–188. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-180-188
- Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* 2001; 345(23): 1689–1697. DOI: 10.1056/NEJMr000050
- Laragh J.H., Sealey J.E. K⁺ depletion and the progression of hypertensive disease or heart failure. *Hypertension.* 2001; 37(2): 806–810. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.806
- The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78(8): 902–907. DOI: 10.1016/s0002-9149(96)00465-1
- Pitt B., Bakris G., Ruilope L., DiCarlo L., Mukherjee R., EPHESUS Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS). *Circulation.* 2008; 118(16): 1643–1650. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778811
- Lymperopoulos A., Rengo G., Koch W.J. Adrenergic nervous system in heart failure. *Pathophysiology and Therapy. Circ Res.* 2013; 113(6): 739–753. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300308
- Clausen T. Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol. Rev.* 2003; 83(4): 1269–1324. DOI: 10.1152/physrev.00011.2003
- Nordrehaug J.E., Johannessen K.A., von der Lippe G., Myking O.L. Circulating catecholamine and potassium concentrations early in acute myocardial infarction: effect of intervention with timolol. *Am. Heart J.* 1985; 110(5): 944–948. DOI: 10.1016/0002-8703(85)90189-9
- Nordrehaug J.E., Johannessen K.A., von der Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1985; 71(4): 645–649. DOI: 10.1161/01.cir.71.4.645
- Cooper W.D., Kuan P., Reuben S.R., Vandenberg M.J. Cardiac arrhythmias following acute myocardial infarction: associations with the serum potassium level and prior diuretic therapy. *Eur. Heart J.* 1984; 5(6): 464–469. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061692
- Paltiel O., Salakhov E., Ronen I., Berg D., Israeli A. Management of severe hypokalemia in hospitalized patients: a study of quality of care based on computerized databases. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161(8): 1089–1095. DOI: 10.1001/archinte.161.8.1089
- Weiss J.N., Qu Z., Shivkumar K. Electrophysiology of hypokalemia and hyperkalemia. *Circ. Arrhythm. Elec-*

- trophysiol.* 2017; 10(3): e004667. DOI: 10.1161/CIRCERP.116.004667
21. Holland O.B., Nixon J.V., Kuhnert L. Diuretic-induced ventricular ectopic activity. *Am. J. Med.* 1981; 70(4): 762–768. DOI: 10.1016/0002-9343(81)90530-1
 22. Cohen J.D., Neaton J.D., Prineas R.J., Daniels K.A. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol.* 1987; 60(7): 548–554. DOI: 10.1016/0002-9149(87)90303-1
 23. Franse L.V., Pahor M., Di Bari M., Somes G.W., Cushman W.C., Applegate W.B. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension.* 2000; 35(5): 1025–1030. DOI: 10.1161/01.hyp.35.5.1025
 24. Nordrehaug J.E., von der Lippe G. Hypokalemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1983; 50(6): 525–529. DOI: 10.1136/hrt.50.6.525
 25. Cooper H.A., Dries D.L., Davis C.E., Shen Y.L., Domanski M.J. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999; 100(12): 1311–1315. DOI: 10.1161/01.cir.100.12.1311
 26. Qu Z., Weiss J.N. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Ann. Rev. Physiol.* 2015; 77: 29–55. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021014-071622
 27. Vassalle M. Cardiac pacemaker potentials at different extra- and intracellular K⁺ concentrations. *Am. J. Physiol.* 1965; 208: 770–775. DOI: 10.1152/ajplegacy.1965.208.4.770
 28. Spiegler P.A., Vassalle M. Role of voltage oscillations in the automaticity of sheep cardiac Purkinje fibers. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 73(8): 1165–1180. DOI: 10.1139/y95-166
 29. Mubagwa K., Flameng W., Carmeliet E. Resting and action potentials of nonischemic and chronically ischemic human ventricular muscle. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994; 5(8): 659–671. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1994.tb01189.x
 30. El-Sherif N., Craelius W., Boutjdir M., Gough W.B. Early afterdepolarizations and arrhythmogenesis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1990; 1(2): 145–160. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1990.tb01057.x
 31. Madhvari R.V., Xie Y., Pantazis A., Garfinkel A., Qu Z., Weiss J.N., Olcese R. Shaping a new Ca²⁺ conductance to suppress early afterdepolarizations in cardiac myocytes. *J. Physiol.* 2011; 589(24): 6081–6092. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219600
 32. Pezhouman A., Singh N., Song Z., Nivala M., Eskandari A., Cao H., Bapat A., Ko C.Y., Nguyen T.P., Qu Z., Karagueuzian H.S., Weiss J.N. Molecular basis of hypokalemia-induced ventricular fibrillation. *Circulation.* 2015; 132(16): 1528–1537. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016217
 33. Melgari D., Du C., El Harchi A., Zhang Y., Hancox J.C. Suppression of the hERG potassium channel response to premature stimulation by reduction in extracellular potassium concentration. *Physiol. Rep.* 2014; 2(10): e12165. DOI: 10.14814/phy2.12165
 34. Trenor B., Cardona K., Romero L., Gomez J.F., Saiz J., Rajamani S., Belardinelli L., Giles W. Pro-arrhythmic effects of low plasma [K⁺] in human ventricle: an illustrated review. *Trends. Cardiovasc. Med.* 2017; 28(4): 233–242. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.11.002
 35. Killeen M.J., Thomas G., Gurung I.S., Goddard C.A., Fraser J.A., Mahaut-Smith M.P., Colledge W.H., Grace A.A., Huang C.L. Arrhythmogenic mechanisms in the isolated perfused hypokalemic murine heart. *Acta Physiol. (Oxf).* 2007; 189(1): 33–46. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2006.01643.x
 36. Nabauer M., Kaab S. Potassium channel down-regulation in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1998; 37(2): 324–334. DOI: 10.1016/s0008-6363(97)00274-5
 37. Aronsen J.M., Skogestad J., Lewalle A., Louch W.E., Hougen K., Stokke M.K., Swift F., Niederer S., Smith N.P., Sejersted O.M., Sjaastad I. Hypokalemia induces Ca²⁺ overload and Ca²⁺ waves in ventricular myocytes by reducing Na⁺-K⁺ ATPase β_2 activity. *J. Physiol.* 2014; 593(6): 1509–1521. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.279893
 38. Skogestad J., Aronsen J.M. Hypokalemia-induced arrhythmias and heart failure: new insights and implications for therapy. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1500. DOI: 10.3389/fphys.2018.01500
 39. Tribulova N., Manoach M., Varon D., Okruhlicova L., Zinman T., Shainberg A. Dispersion of cell-to-cell uncoupling precedes low K⁺-induced ventricular fibrillation. *Physiol. Res.* 2001; 50(3): 247–259.
 40. Marks A.R. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(1): 46–52. DOI: 10.1172/JCI62834
 41. Ng G.A. Treating patients with ventricular ectopic beats. *Heart.* 2006; 92(11): 1707–1712. DOI: 10.1136/hrt.2005.067843
 42. Comtois P., Kneller J., Nattel S. Of circles and spirals: bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac re-entry. *Europace.* 2005; Suppl. 2: 10–20. DOI: 10.1016/j.eupc.2005.05.011
 43. Burton F.I., Cobbe S.M. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. *Cardiovasc. Res.* 2001; 50(1): 10–23. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00197-3
 44. Osadchii O.E. Impaired epicardial activation-repolarization coupling contributes to the proarrhythmic effects of hypokalemia and dofetilide in guinea-pig ventricles. *Acta Physiol. (Oxf).* 2014; 211(1): 48–60. DOI: 10.1111/apha.12259.
 45. Wan X., Bryant S.M., Hart G. The effects of [K⁺]_o on regional differences in electrical characteristics of ventricular myocytes in guinea-pig. *Exp. Physiol.* 2000; 85(6): 769–774. DOI: 10.1111/j.1469-445X.2000.02048.x

46. Christe G. Effects of low $[K^+]_o$ on the electrical activity of human cardiac ventricular and Purkinje cells. *Cardiovasc. Res.* 1983; 17(4): 243–250. DOI: 10.1093/cvr/17.4.243
47. Motloch L.J., Ishikawa K., Xie C., Hu J., Aguero J., Fish K.M., Hajjar R.J., Akar F.G. Increased afterload following myocardial infarction promotes conduction-dependent arrhythmias that are unmasked by hypokalemia. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2017; 2(3): 258–269. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.02.002
48. Noble D. The electrogenic Na^+-K^+ pump current and actions of the cardiac glycosides. *Basic. Res. Cardiol.* 1984; 79(Suppl): 72–78.
49. Roden D.M., Iansmith D.H. Effects of low potassium or magnesium concentrations on isolated cardiac tissue. *Am. J. Med.* 1987; 82(3A): 18–23. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90128-8
50. Frommeyer G., Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13(1): 36–47. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.110
51. Singh B.N., Vaughan Williams E.M. Effect of altering potassium concentration on the action of lidocaine and diphenylhydantoin on rabbit atrial and ventricular muscle. *Circ. Res.* 1971; 29(3): 286–295. DOI: 10.1161/01.res.29.3.286

References

1. Unwin R.J., Luft F.C., Shirley D.G. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 7(2): 75–84. DOI: 10.1038/nrneph.2010.175
2. Osadchii O.E. Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity. *Fund. Clin. Pharmacol.* 2010; 24(5): 547–559. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00835.x
3. Gumz M.L., Rabinowitz L., Wingo C.S. An integrated view of potassium homeostasis. *New Engl. J. Med.* 2015; 373(1): 60–72. DOI: 10.1056/NEJMra1313341
4. Rodenburg E.M., Visser L.E., Hoorn E.J., Ruiter R., Lous J.J., Hofman A., Uitterlinden A.G., Stricker B.H. Thiazides and the risk of hypokalemia in the general population. *J. Hypertension.* 2014; 32(10): 2092–2097. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000299
5. Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Lasaridis A.N. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2010; 9(2): 259–273. DOI: 10.1517/14740330903499257
6. Palmer B.F. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hypokalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56(6): 1184–1190. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.07.010
7. Asmar A., Mohandas R., Wingo C.S. A physiologic-based approach to the treatment of a patient with hypokalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60(3): 492–497. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.01.031
8. Verdonck F., Volders P.G., Vos M.A., Sipido K.R. Intracellular Na^+ and altered Na^+ transport mechanisms in cardiac hypertrophy and failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003; 35(1): 5–25. DOI: 10.1016/S0022-2828(02)00280-8
9. Osadchii O.E. Role of sustained sympathetic overactivation in the development of structural and functional myocardial changes in heart failure. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2018; 25(1): 180–188. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-180-188
10. Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* 2001; 345(23): 1689–1697. DOI: 10.1056/NEJMra000050
11. Laragh J.H., Sealey J.E. K^+ depletion and the progression of hypertensive disease or heart failure. *Hypertension.* 2001; 37(2): 806–810. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.806
12. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78(8): 902–907. DOI: 10.1016/s0002-9149(96)00465-1
13. Pitt B., Bakris G., Ruilope L., DiCarlo L., Mukherjee R., EPHEsus Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHEsus). *Circulation.* 2008; 118(16): 1643–1650. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.108.778811
14. Lympereopolos A., Rengo G., Koch W.J. Adrenergic nervous system in heart failure. Pathophysiology and Therapy. *Circ Res.* 2013; 113(6): 739–753. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300308
15. Clausen T. Na^+-K^+ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol. Rev.* 2003; 83(4): 1269–1324. DOI: 10.1152/physrev.00011.2003
16. Nordrehaug J.E., Johannessen K.A., von der Lippe G., Myking O.L. Circulating catecholamine and potassium concentrations early in acute myocardial infarction: effect of intervention with timolol. *Am. Heart J.* 1985; 110(5): 944–948. DOI: 10.1016/0002-8703(85)90189-9
17. Nordrehaug J.E., Johannessen K.A., von der Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1985; 71(4): 645–649. DOI: 10.1161/01.cir.71.4.645
18. Cooper W.D., Kuan P., Reuben S.R., Vandenbrg M.J. Cardiac arrhythmias following acute myocardial infarction: associations with the serum potassium level and prior diuretic therapy. *Eur. Heart J.* 1984; 5(6): 464–469. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061692
19. Paltiel O., Salakhov E., Ronen I., Berg D., Israeli A. Management of severe hypokalemia in hospitalized

- patients: a study of quality of care based on computerized databases. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161(8): 1089–1095. DOI:10.1001/archinte.161.8.1089
20. Weiss J.N., Qu Z., Shivkumar K. Electrophysiology of hypokalemia and hyperkalemia. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2017; 10(3): e004667. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004667
 21. Holland O.B., Nixon J.V., Kuhnert L. Diuretic-induced ventricular ectopic activity. *Am. J. Med.* 1981; 70(4): 762–768. DOI: 10.1016/0002-9343(81)90530-1
 22. Cohen J.D., Neaton J.D., Prineas R.J., Daniels K.A. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol.* 1987; 60(7): 548–554. DOI: 10.1016/0002-9149(87)90303-1
 23. Franse L.V., Pahor M., Di Bari M., Somes G.W., Cushman W.C., Applegate W.B. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension.* 2000; 35(5): 1025–1030. DOI: 10.1161/01.hyp.35.5.1025
 24. Nordrehaug J.E., von der Lippe G. Hypokalemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1983; 50(6): 525–529. DOI: 10.1136/hrt.50.6.525
 25. Cooper H.A., Dries D.L., Davis C.E., Shen Y.L., Domanski M.J. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999; 100(12): 1311–1315. DOI: 10.1161/01.cir.100.12.1311
 26. Qu Z., Weiss J.N. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Ann. Rev. Physiol.* 2015; 77: 29–55. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021014-071622
 27. Vassalle M. Cardiac pacemaker potentials at different extra- and intracellular K⁺ concentrations. *Am. J. Physiol.* 1965; 208: 770–775. DOI: 10.1152/ajplegacy.1965.208.4.770
 28. Spiegler P.A., Vassalle M. Role of voltage oscillations in the automaticity of sheep cardiac Purkinje fibers. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 73(8): 1165–1180. DOI: 10.1139/y95-166
 29. Mubagwa K., Flameng W., Carmeliet E. Resting and action potentials of nonischemic and chronically ischemic human ventricular muscle. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994; 5(8): 659–671. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1994.tb01189.x
 30. El-Sherif N., Craelius W., Boutjdir M., Gough W.B. Early afterdepolarizations and arrhythmogenesis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1990; 1(1): 145–160. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1990.tb01057.x
 31. Madhvan R.V., Xie Y., Pantazis A., Garfinkel A., Qu Z., Weiss J.N., Olcese R. Shaping a new Ca²⁺ conductance to suppress early afterdepolarizations in cardiac myocytes. *J. Physiol.* 2011; 589(24): 6081–6092. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219600
 32. Pezhouman A., Singh N., Song Z., Nivala M., Eskandari A., Cao H., Bapat A., Ko C.Y., Nguyen T.P., Qu Z., Karagueuzian H.S., Weiss J.N. Molecular basis of hypokalemia-induced ventricular fibrillation. *Circulation.* 2015; 132(16): 1528–1537. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016217
 33. Melgari D., Du C., El Harchi A., Zhang Y., Hancox J.C. Suppression of the hERG potassium channel response to premature stimulation by reduction in extracellular potassium concentration. *Physiol. Rep.* 2014; 2(10): e12165. DOI: 10.14814/phy2.12165
 34. Trenor B., Cardona K., Romero L., Gomez J.F., Saiz J., Rajamani S., Belardinelli L., Giles W. Pro-arrhythmic effects of low plasma [K⁺] in human ventricle: an illustrated review. *Trends. Cardiovasc. Med.* 2017; 28(4): 233–242. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.11.002
 35. Killeen M.J., Thomas G., Gurung I.S., Goddard C.A., Fraser J.A., Mahaut-Smith M.P., Colledge W.H., Grace A.A., Huang C.L. Arrhythmogenic mechanisms in the isolated perfused hypokalemic murine heart. *Acta Physiol. (Oxf.)* 2007; 189(1): 33–46. DOI:10.1111/j.1748-1716.2006.01643.x
 36. Nabauer M., Kaab S. Potassium channel down-regulation in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1998; 37(2): 324–334. DOI: 10.1016/s0008-6363(97)00274-5
 37. Aronsen J.M., Skogestad J., Lewalle A., Louch W.E., Hougen K., Stokke M.K., Swift F., Niederer S., Smith N.P., Sejersted O.M., Sjaastad I. Hypokalemia induces Ca²⁺ overload and Ca²⁺ waves in ventricular myocytes by reducing Na⁺-K⁺ ATPase β_2 activity. *J. Physiol.* 2014; 593(6): 1509–1521. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.279893
 38. Skogestad J., Aronsen J.M. Hypokalemia-induced arrhythmias and heart failure: new insights and implications for therapy. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1500. DOI: 10.3389/fphys.2018.01500
 39. Tribulova N., Manoach M., Varon D., Okruhlicova L., Zinman T., Shainberg A. Dispersion of cell-to-cell uncoupling precedes low K⁺-induced ventricular fibrillation. *Physiol. Res.* 2001; 50(3): 247–259.
 40. Marks A.R. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(1): 46–52. DOI: 10.1172/JCI62834
 41. Ng G.A. Treating patients with ventricular ectopic beats. *Heart.* 2006; 92(11): 1707–1712. DOI: 10.1136/hrt.2005.067843
 42. Comtois P., Kneller J., Nattel S. Of circles and spirals: bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac re-entry. *Europace.* 2005; Suppl. 2: 10–20. DOI: 10.1016/j.eupc.2005.05.011
 43. Burton F.I., Cobbe S.M. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. *Cardiovasc. Res.* 2001; 50(1): 10–23. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00197-3
 44. Osadchii O.E. Impaired epicardial activation-repolarization coupling contributes to the proarrhythmic effects of hypokalemia and dofetilide in guinea-pig ventricles. *Acta Physiol. (Oxf.)* 2014; 211(1): 48–60. DOI: 10.1111/apha.12259.
 45. Wan X., Bryant S.M., Hart G. The effects of [K⁺]_o on regional differences in electrical characteristics of ventricular myocytes in guinea-pig. *Exp. Physiol.* 2000; 85(6): 769–774. DOI: 10.1111/j.1469-445X.2000.02048.x

46. Christe G. Effects of low $[K^+]_o$ on the electrical activity of human cardiac ventricular and Purkinje cells. *Cardiovasc. Res.* 1983; 17(4): 243–250. DOI: 10.1093/cvr/17.4.243
47. Motloch L.J., Ishikawa K., Xie C., Hu J., Aguero J., Fish K.M., Hajjar R.J., Akar F.G. Increased afterload following myocardial infarction promotes conduction-dependent arrhythmias that are unmasked by hypokalemia. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2017; 2(3): 258–269. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.02.002
48. Noble D. The electrogenic Na^+-K^+ pump current and actions of the cardiac glycosides. *Basic. Res. Cardiol.* 1984; 79(Suppl): 72–78.
49. Roden D.M., Iansmith D.H. Effects of low potassium or magnesium concentrations on isolated cardiac tissue. *Am. J. Med.* 1987; 82(3A): 18–23. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90128-8
50. Frommeyer G., Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13(1): 36–47. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.110
51. Singh B.N., Vaughan Williams E.M. Effect of altering potassium concentration on the action of lidocaine and diphenylhydantoin on rabbit atrial and ventricular muscle. *Circ. Res.* 1971; 29(3): 286–295. DOI:10.1161/01.res.29.3.286

Сведения об авторе / Information about the author

Осадчий Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры медицинских наук и технологий медицинского факультета Университета Ольборга (Дания).

Контактная информация: e-mail: osadchii@mail.ru, тел.: +45-60-54-72-24;

Фредрик Байерс Вай, 7Е, Ольборг, 9220, Дания.

Oleg E. Osadchii — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Health Science and Technology, Faculty of Medicine, Aalborg University (Denmark).

Contact information: e-mail: osadchii@mail.ru, tel.: +45-60-54-72-24;

Fredrik Bajers Vej, 7E, Aalborg East, 9220, Denmark.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

В. Е. Триль*, А. В. Бурлуцкая

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

Аннотация

Цель: провести обзор российской и зарубежной литературы последних лет о современных методах диагностики и тактике ведения детей и подростков с метаболической кардиомиопатией.

Материалы и методы: проведен анализ российской и зарубежной литературы в базах РИНЦ, Scopus, Web of Science, Pubmed.

Результаты. В настоящее время в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков значительно возрос удельный вес неспецифических поражений миокарда невоспалительного генеза. Кардиомиопатии (КМП) представляют собой группу заболеваний миокарда, которые были описаны относительно недавно и с тех пор вызывают неослабевающий интерес кардиологов, морфологов, генетиков и кардиохирургов. КМП у детей относятся к тяжелой патологии и характеризуются прогрессирующим течением, резистентностью к проводимой терапии и неблагоприятным прогнозом. Сегодня сформирована принципиально новая концепция определения КМП и ее значимость в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы, что связано с достижениями медицинской генетики, иммунологии и молекулярной эндокринологии. В статье представлены данные российских и зарубежных публикаций, посвященные педиатрическим аспектам метаболической КМП. Рассмотрены вопросы терминологии, клинические, параклинические и инструментальные критерии диагностики некоронарогенных заболеваний миокарда и фармакотерапии.

Заключение. Сегодня проблема совершенной диагностики КМП до конца не решена, ее сложность объясняется отсутствием специфических клинических маркеров заболевания и длительным бессимптомным течением. КМП занимает особое место среди заболеваний миокарда различного генеза и требует четкой выработки единого алгоритма диагностики, определения комплекса профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий в клинической практике педиатра.

Ключевые слова: кардиомиопатия, метаболические нарушения, сердечная недостаточность, дети

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Триль В.Е., Бурлуцкая А.В. Метаболическая кардиомиопатия в практике педиатра. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 107–129. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-107-129>

Поступила 28.05.2019

Принята после доработки 22.06.2019

Опубликована 27.08.2019

METABOLIC CARDIOMYOPATHY IN PAEDIATRIC PRACTICE

Viktoriya E. Tril'*, Alla V. Burlutskaya

Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. To review Russian and foreign literature of the recent years pertaining to the modern methods of diagnosis and management of children and adolescents suffering from cardiomyopathies.

Materials and methods. Russian and foreign literature was analysed using the following databases: RSCI, Scopus, Web of Science, Pubmed.

Results. There has been an increase in the proportion of non-specific myocardial lesions of non-inflammatory origin in the structure of cardiovascular diseases in children and adolescents. Cardiomyopathies (CMP) constitute a group of myocardial diseases, which have been defined relatively recently and are increasingly attracting much research attention of cardiologists, morphologists, geneticists and cardiac surgeons. CMPs in children constitute a severe pathology and are characterised by a progressive course, resistance to therapy, as well as by an unfavourable prognosis. In this connection, a fundamentally new concept of CMP diagnosis, as well as its role in the structure of cardiovascular diseases, has been introduced, which is associated with the achievements in the spheres of medical genetics, immunology and molecular endocrinology. The article presents data from the Russian and foreign publications on paediatric aspects of metabolic CMP. In this paper, we consider clinical, paraclinic and instrumental criteria for the diagnostics of non-coronary myocardial pathologies and associated pharmacotherapy, as well as some terminological issues.

Conclusion. The problem of efficient CMP diagnostics remains to be solved; its complexity is explained by the absence of specific clinical disease markers and a long asymptomatic course. CMPs occupy a special place among myocardial diseases of various origins, thus requiring a common diagnostic algorithm, as well as a complex of preventive, therapeutic and rehabilitation measures to be used in the paediatric practice.

Keywords: cardiomyopathy, metabolic disorders, heart failure, children

Conflict of interest: the authors declare no conflict interest.

For citation: Tril' V.E., Burlutskaya A.V. Metabolic Cardiomyopathy in Paediatric Practice. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 107–129. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-107-129>

Submitted 28.05.2019

Revised 22.06.2019

Published 27.08.2019

Учение о метаболических, некоронарогенных и невоспалительных заболеваниях сердечной мышцы остается, и по сей день, наименее разработанной областью кардиологии.

М.С. Кушаковский

Введение

Кардиомиопатия (КМП) в переводе с греческого (kardia — сердце; mys, muos — мышца; pathos — болезнь) обозначает «заболевание мышцы сердца». Данный термин впервые предложен W. Bridgen в 1957 году и на протяжении многих лет использовался для обозначения заболеваний миокарда неясной этиологии, характеризующихся

кардиомегалией, изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), прогрессирующим течением сердечной недостаточности и неблагоприятным прогнозом для жизни. В современном аспекте, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2008), КМП — это группа гетерогенных заболеваний, характеризующаяся патологией миокарда с его структурными и/или функ-

циональными нарушениями, не обусловленная ишемической болезнью сердца, гипертензией, клапанными пороками и врожденными заболеваниями. Необходимость изучения проблемы КМП в педиатрии обусловлена широкой распространенностью данной патологии: в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы в детской популяции они составляют от 3 до 15% [1–3].

Классификация КМП

В 1995 году группой экспертов ВОЗ была предложена классификация кардиомиопатий (Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathy 3). В основе классификации лежит морфологическая характеристика КМП со специфическими особенностями структурных изменений миокарда (табл. 1). Согласно данным ВОЗ (1995), КМП — это заболевания миокарда, ассоциированные с его дисфункцией. При этом каждая из КМП характеризует собой не отдельную нозологическую форму, а представляет синдром, включающий определенный морфофункциональный и клинико-инструментальный симптомокомплекс, характерный для гетерогенной группы заболеваний миокарда. Классификация не предусматривала наличие генетической обусловленности КМП, семейных форм заболевания, возможности трансформации одной КМП в другую (гипертрофическую КМП в дилатационную КМП на поздних стадиях).

Прогресс в области молекулярной биологии (подтверждение роли генов, кодирующих синтез цитоскелета, сократительных белков (саркоме-

ров), белков ионных каналов) способствовал систематизации причин КМП, и в 2004 году предложена геномная или «молекулярная» классификация наследственных КМП (табл. 2) [4].

В дальнейшем были обнаружены мутации генов не только белков цитоскелета, но и саркомеров, белков, ответственных за митохондриальное дыхание и структуру ядерной оболочки, что диктовало необходимость в создании новой, более концептуальной классификации, предложенной Американской ассоциацией сердца (AHA) в 2006 году (табл. 3).

Предложено новое определение КМП как «гетерогенной группы заболеваний миокарда, ассоциирующихся с механической и/или электрической дисфункцией, которые проявляются неадекватной гипертрофией или дилатацией и возникают в результате разнообразных причин, часто являющихся генетическими. КМП ограничивается сердцем или является частью генерализованных системных нарушений, приводящих к кардиоваскулярной смерти или прогрессированию сердечной недостаточности» [5].

В 2008 году опубликована новая классификация Европейского общества кардиологов (ESC 2008г.) [6]. В основу данной классификации положено изменение структуры и функции левого желудочка с учетом семейного анамнеза. Данная классификация ориентирована преимущественно на её клиническое использование (рис. 1).

Согласно International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems КМП

Таблица 1. Патолофизиологическая классификация кардиомиопатий (ВОЗ, 1995)
Table 1. Pathophysiological classification of cardiomyopathies (WHO, 1995)

Основные	Дополнительные	Специфические	Неклассифицированные
Дилатационная КМП	Аритмогенная дисплазия правого желудочка	Метаболическая	Фиброэластоз
Гипертрофическая КМП	Послеродовая КМП	Воспалительная	Синдром некомпактного левого желудочка
Рестриктивная КМП		Ишемическая	Систолическая дисфункция миокарда с минимальной дилатацией КМП
			при митохондриопатии

Таблица 2. Геномная классификация наследственных КМП (2004)
Table 2. Genomic classification of hereditary CMPs (2004)

Кардиомиопатии цитоскелета	Кардиомиопатии саркомеров	Кардиомиопатии ионных каналов
Дилатационная КМП	Гипертрофическая КМП	Синдром удлиненного и укороченного интервала Q-T
Аритмогенная КМП правого желудочка	Рестриктивная КМП	Синдром Бругада
Синдром некомпактного левого желудочка	Синдром некомпактного левого желудочка	Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия

Таблица 3. Классификация первичных КМП (АНА, 2006)
Table 3. Classification of primary CMPs (AHA, 2006)

Генетические	Смешанные	Приобретенные
Гипертрофическая КМП	Дилатационная КМП	Миокардиты (воспалительные КМП)
Аритмогенная КМП		КМП Такотсубо
Синдром некомпактного левого желудочка	Первичная рестриктивная КМП	Послеродовая КМП
Гликогенозы		КМП, индуцированная тахикардией
Митохондриальные миопатии		КМП у матерей с сахарным диабетом
Нарушение функции ионных каналов		

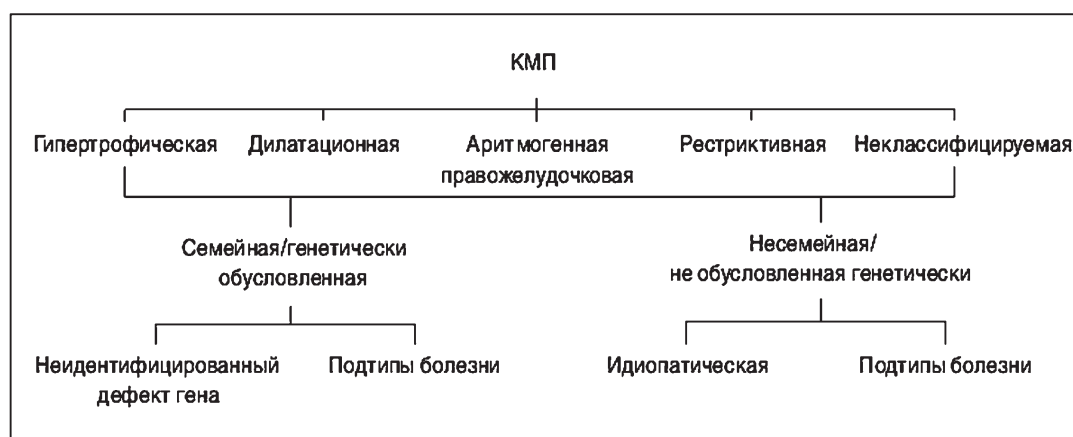


Рис. 1. Классификация КМП (ESC, 2008).
Fig. 1. Classification of CMPs (ESC, 2008).

как отдельная нозология имеет общий код, обозначенный графами I42 и I43. Классификация поражения миокарда базируется на выделении патогенетических механизмов формирования кардиальных нарушений.

Метаболическая кардиомиопатия (МКМП код по МКБ 10: I43.0, I43.1, I43.2, I43.8) — синдром невоспалительного поражения миокарда, развивающийся при различных заболеваниях и состояниях известной этиологии, характеризующийся скрытой или клинически выраженной дисфункцией миокарда вследствие нарушений метаболизма, синтеза и использования энергии в миокарде [7, 8]. Отсутствие единого подхода к определению поражения миокарда метаболического генеза создает значительные трудности для унифицированного накопления статистических данных о распространенности и клинических особенностях течения данной патологии в детской популяции.

Этиология

До настоящего времени этиология МКМП остается до конца неизученной. Согласно современным представлениям, заболевание рассматри-

вается как мультифакториальный процесс [9, 11]. В педиатрии выделяют десять ведущих этиологических факторов МКМП:

- анемия
- недостаточное питание, ожирение
- витаминная недостаточность
- поражение печени, почек
- нарушения отдельных видов обмена веществ
- заболевания эндокринной системы
- системные заболевания
- интоксикации
- физическое перенапряжение
- инфекции.

Патоморфологические аспекты МКМП. Дистрофические изменения в миокарде могут быть очаговыми, послойно захватывать стенки одного из желудочков, морфологические проявления этих повреждений могут быть неоднородными. Поражение мышечных волокон сочетается с изменениями стромы, нарушениями микро-

циркуляции и иннервации сердца [12–14]. В капиллярах мышечной стромы может определяться деструкция эндотелия в виде вакуолизации цитоплазмы, истончения цитоплазматических отростков [15]. Определенную роль в развитии повреждения кардиомиоцита играют изменения иннервационного аппарата в условиях гипоксии и ацидоза. Они проявляются дистрофией нервных межмышечных стволиков и окончаний, демиелинизацией и распадом миелиновых оболочек, формированием миелиноподобных телец. В нервных окончаниях наблюдается расслоение и фрагментация миелиновых пластин. Сегодня не вызывает сомнения и возможность эволюции некробиотических и дистрофических изменений миокарда в мелкоочаговый фиброз, сопровождающийся компенсаторной гипертрофией мышечных клеток. Структурные изменения могут возникать раньше или одновременно с функциональными нарушениями, но никогда не развиваются позже них. В настоящее время признана правомочность представлений о гипертрофии и кардиосклерозе как исходе метаболического поражения миокарда.

*Гистологические маркеры МКМП
(вне зависимости от этиологического фактора)*

- Дистрофия мышечных волокон.
- Миоцитоллизис (распад мышечных клеток миокарда).
- Эозинофилия кардиомиоцитов.
- Гиперхромия ядер (хроматин ядра становится очень темным).
- Увеличение диаметра мышечных волокон.
- Очаги скопления различных клеток между мышечными волокнами.
- Фиброз межклеточных пространств, разделяющих мышечные волокна.
- Жировая дистрофия (накопление жира клетками мышечных волокон).
- Очаги некроза мышечных волокон миокарда.

*Патоморфологические маркеры МКМП
(вне зависимости от этиологического фактора)*

- Расширение полостей сердца.
- Деформация сердца из-за неравномерного расширения желудочков и предсердий, орган приобретает более округлую форму.
- Утолщение миокарда (гипертрофия).
- Дряблость и отечность миокарда.

- Желтоватая исчерченность сосочковых мышц и трабекул, орган приобретает характерную окраску «тигровое сердце».
- Отложения жира в эпикарде.
- Фиброз и кардиосклероз.

Патогенетические аспекты МКМП

Энергообеспечение клеток сердца это совокупность последовательно протекающих и взаимосвязанных между собой процессов: генерации АТФ, его транспорта от мест синтеза до мест утилизации в различных энергозависимых реакциях [16, 17]. В миокарде депо энергии в форме основных ее аккумуляторов АТФ и креатинфосфата отсутствует, что требует постоянного синтеза макроэргических соединений для клеточных энергетических процессов. «Энергетическими станциями» кардиомиоцита являются митохондрии, которые занимают 30–40% объема клетки. В тканях проводящей системы, более адаптированной по сравнению с сократительными клетками миокарда к анаэробному метаболизму, митохондрии занимают примерно 10% объема. Первичным энергетическим субстратом в миокарде являются жирные кислоты, глюкоза, лактат, пироват, кетоновые тела, аминокислоты. В норме основное количество энергии (до 70%) образуется при окислении жирных кислот, остальные 30% — за счет окисления глюкозы. Из общего количества АТФ для использования ее в сокращении кардиомиоцитов доступна лишь небольшая часть, которая локализована в миофибриллах (локальные пулы АТФ). Связь между различными пулами АТФ осуществляется через креатинфосфат. Активность миозин-АТФ-азы определяет скорость синтеза и распада генерирующих мостиков между актином и миозином, а следовательно, силу и скорость сокращения миокарда. При частичном или полном прекращении доступа кислорода в кардиомиоциты уменьшается или полностью прекращается окисление свободных жирных кислот, активизируется анаэробный гликолиз с образованием лактата. Этот процесс не обеспечивает достаточного количества энергии, необходимое для сокращения миокарда [18]. На начальной, обратимой стадии повреждения кардиомиоцитов уменьшение их сократимости в связи с дефицитом энергии происходит параллельно со значительным уменьшением креатинфосфата и АТФ. Накопление в клетках крови молочной (лактатацидемия) и пировиноградной кислоты приводит к сдвигам кислотно-основного равновесия в кислую сторону, что является важным дополнительным фактором, усугубляющим метаболические нарушения. В кардиомиоцитах постепенно уменьшается содержание АТФ,

затем происходит расщепление адениловых нуклеотидов до инозина и гипоксантина. Повреждения начинают принимать необратимый характер, что в первую очередь связано с деструктивными изменениями в мембране сарколеммы. Деструкция сарколеммной мембраны сопровождается выбросом в кровь компонентов поврежденной цитоплазмы, цитоплазматических ферментов. Полный распад адениловых нуклеотидов в миофибриллах и перенасыщение кальцием приводит в начале к развитию контрактуры, а затем в итоге к полному разрушению миофибрилл. Длительная безостановочная функциональная активность миокарда требует постоянной деятельности генетического аппарата кардиомиоцитов, благодаря которому на основе ДНК происходит синтез белковых структур из аминокислот, непрерывное их обновление, а при необходимости и гипертрофия клеточных структур. Процессы энергообразования в клетке находятся под адренергическим контролем. Увеличение симпатических влияний приводит к возрастанию потребления миокардом кислорода. Вместе с тем катехоламины стимулируют биологическое окисление, увеличивают доставку в миокард субстратов, необходимых для окислительных процессов.

Особенности биохимизма в кардиомиоците

- Окислительное фосфорилирование — основной путь образования энергии.
- Основной субстрат окисления — жирные кислоты.
- Высокая скорость энергетических процессов в миокарде.
- Минимальный запас макроэргических соединений.
- Адренергический контроль процесса энергообразования.

В основе генеза МКМП выделяют три ведущих звена:

- уменьшение поступления энергетических субстратов;
- нарушение клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования;
- повышение энергетических потребностей миокарда.

Уменьшение поступления энергетических субстратов (макроэргических соединений, субстратов окисления, кислорода, витаминов и др.). Нарушения субстратного и витаминного обеспечения миокарда — частая причина нарушений

клеточной энергетики в миокарде у детей. Дефицит или, напротив, избыток глюкозы, жирных кислот приводит к нарушению генерации энергии и дистрофии миокарда. Подобные состояния встречаются при алиментарной дистрофии, гиповитаминозах, синдроме нарушенного кишечного всасывания, печеночной недостаточности, анемии, эндокринопатиях (сахарный диабет, ожирение), тубулярной патологии почек, голодании.

Нарушение клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования характеризуется снижением синтеза макроэргических соединений и их неэффективным использованием функционирующими структурами миокарда (дистрофия нарушенного потребления или усвоения) [19]. Нарушение клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования может носить как первичный, так и вторичный характер.

Первичная патология генетически детерминирована и обусловлена:

- нарушениями переноса электронов в митохондриальной цепи дыхательных ферментов;
- нарушениями энзимных реакций энергетического обмена;
- патологией цикла трикарбоновых кислот.

Причинами вторичной патологии могут являться нарушения электролитного баланса, экзогенные интоксикации (цитотоксические яды, кардиотоксические лекарства, алкоголь), хронические инфекции.

Тканевая гипоксия является одной из наиболее частых причин нарушения энергетического баланса. Она характеризуется разобщением клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования. Гипоксия сопровождается недостаточностью биологического окисления и дефицитом макроэргов, что следует считать одним из важных патогенетических звеньев МКМП [20, 21]. Хроническая гипоксия приводит к сдвигу гликолиза в анаэробную сторону: снижению поступления ацетил-коэнзима А в цикл Кребса, накоплению лактата, снижению синтеза макроэргов. При гипоксии нарушается жировой обмен, происходит снижение окисления жирных кислот, усиление их эстерификации, отложение триглицеридов, липофосфатидов в миоплазме. Отмечается усиление перекисного окисления липидов с накоплением гидроперекисей, взаимодействующих с клеточными структурами. Усиление перекисного окисления липидов также отрицательно сказывается и на микроциркуляции: повреждаются эндотелий сосудов, формируется гиалиноз. Возникающие на фоне гипоксии вну-

трикеточный ацидоз, избыток жирных кислот и липофосфатидов приводят к нарушению ультраструктуры мембран (сарколеммы, мембран Т-систем, мембран лизосом). Освобождение лизосомальных протеаз ведет к аутолизу субклеточных структур и деструкции митохондрий. Энергия, полученная в результате окисления, не аккумулируется в виде макроэргов, а расходуется в виде тепла [22, 23].

Состояния, сопровождаемые расстройствами электролитного обмена, могут также стать причиной энергетического дефицита и дистрофии миокарда. Данные состояния развиваются при гипо- или гиперкалиемии, гипер- и гипокальциемических состояниях, при нарушениях функции щитовидной железы, надпочечников, гипоталамуса. В основе электролитных нарушений лежит и гипоксия: она лимитирует функционирование трансмембранного электролитного насоса, формирует электролитный дисбаланс путем потери внутриклеточного калия и накопления его в экстрацеллюлярном пространстве. Электролитный дисбаланс в интра- и экстрацеллюлярном пространстве ведет к гиперосмии (отеку клетки). Гипокалигемия является одной из ведущих причин в формировании некроза миокарда, нарушений ритма сердца. Накопление ионов кальция связано либо с усиленным поступлением ионов Ca^{++} в кардиомиоциты, либо с нарушением его связывания и реаккумуляции в саркоплазматическом ретикулуме и митохондриях. Избыточная концентрация ионов Ca^{++} в миоплазме способствует разобщению клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования [24, 25].

Повышение энергетических потребностей миокарда — это несоответствие между синтезом энергии и ее расходом функционирующими структурами миокарда (МКМП гиперфункции). Повышенные энергетические потребности миокарда, способствующие развитию МКМП в связи с гиперфункцией, могут встречаться на фоне состояний, требующих избыточных энергетических затрат от миокарда. Существенную роль при этом играет укорочение диастолы (при тахикардии) в период осуществления восстановительных процессов в миокарде [26, 27].

Гиперсимпатикотония приводит к повышенным энергетическим потребностям миокарда, что сочетается с ослаблением биологического окисления и нарушением его эффективности. Избыточное адренергическое воздействие на миокард сопровождается неэкономным внутриклеточным расходом кислорода с одновременным уменьшением выхода АТФ, что приводит к нарушению процессов окислительного фосфорилирования и развитию гипоксии миокарда [28–31].

Патологическое действие катехоламинов:

- сдвиг гликолиза в анаэробную сторону с дефицитом макроэргов;
- токсическое воздействие на миокард;
- избыточное выделение Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума;
- торможение синтеза белков в миокарде;
- нарушение электролитного баланса клеток.

Любое стрессорное состояние (физическое перенапряжение, гипо- и гипертермия, травма, голодание, боль, психоэмоциональное напряжение) может приводить к чрезмерной активации симпатикоадреналовой системы, гипоксии, энергетическому дефициту. При этом активируется процесс перекисного окисления, нарушается архитектура клеточных структур саркоплазматического ретикулума и цепи дыхательных ферментов.

Манифестация клинически значимой МКМП зависит от резервов функциональной активности митохондрий, которые по мере прогрессирования патологии или гиперфункции постепенно снижаются, что совпадает с клиническими проявлениями сердечной недостаточности.

Классификация МКМП

В клинической практике используют классификацию, предложенную Острополец С.С. и соавт. (1991), в которой МКМП в зависимости от основных этиологических факторов объединены в семь групп (табл. 4).

Одна из наиболее подробных классификаций МКМП с учетом не только этиологического фактора и характера течения процесса, но и механизмов нарушения реполяризации предложена Кушаковским М.С. в 2000 году (табл. 5).

Диагностические критерии МКМП

Анамнестические критерии. В диагностике заболевания большое значение имеют отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, возраст манифестации сердечно-сосудистой патологии у родственников. Течение беременности и родов с целью выявления возможной перинатальной патологии. Наличие заболеваний и патологических состояний с тканевым хроническим гипоксическим синдромом (анемия, эндокринопатии, хронический тонзиллит, значительное физическое перенапряжение и спортивные перегрузки, перенесенный инфаркт, отравления и др.). Наличие конфликтных ситуаций в семье и школе, нарушение режима дня, семейные пищевые традиции (нерегулярное, несбалансированное питание).

Таблица 4. Классификация МКМП (Острополец С.С. и соавторы, 1991)
Table 4. Classification of MCMPs (S. S. Astropolis and coauthors, 1991)

Форма МКМП		Стадии ХСН
по этиологическому фактору	по течению	
Интоксикационная (инфекционные заболевания, очаги хронической инфекции, интоксикации)	Транзиторная (до 1 месяца)	I стадия. Начальная стадия заболевания сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность II-A стадия. Клинически значимая стадия заболевания. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения выражены умеренно II-B стадия. Тяжелая стадия заболевания сердца. Нарушения гемодинамики в обоих кругах кровообращения выражены умеренно III стадия. Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики, необратимые структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек)
Дисметаболическая (дистрофии, гипо-, гипervитаминозы, анемии, энзимопатии)	Стойкая (до 1 года)	
Нейровегетативная	Хроническая (более 1 года)	
Гормональная (эндокринные заболевания, пубертатный дисгормоноз)		
Аллергическая		
Гиперфункционенная		
Смешанного генеза		

Таблица 5. Классификация МКМП (М.С. Кушаковский, 2000)
Table 5. Classification of MCMPs (M. S. Kushakovsky, 2000)

Форма МКМП	Течение заболевания	Механизм нарушения реполяризации
Алкогольная	Острое, возможно с развитием сердечной недостаточности	Калиевый тип
Дисовариальная		Адренергический тип
Дисэлектролитная	Острое с развитием сердечной недостаточности	Недостаточная стимуляция катехоламинами
Нейрогенная		Токсический тип (<i>устанавливается фармакологическими ЭКГ-пробами</i>)
Эндокринно-обменная	Хроническое, необратимое (кардиомегалия, фиброз, гипертрофия)	
Диспротеинемическая		
Анемическая		
Токсическая		
Тонзиллогенная		
При физическом напряжении (спортивная)		
При физических воздействиях на сердце (тупые травмы, радиация)		
Инфильтративная		
При системных нейромышечных заболеваниях		
Послеродовая		

Клинические критерии. МКМП не имеет специфических клинических проявлений. Жалобы, с которыми родители и дети обращаются к врачу, отличаются чрезвычайным полиморфизмом.

Кардиальный синдром. Кардиалгии — наиболее частая жалоба, чаще кратковременные, приступообразные, колющего характера, редко

иррадиируют в область левой лопатки, связаны с эмоциональным перенапряжением. Некоторые дети жалуются на чувство неполноты вдоха или одышку при физической нагрузке.

Аритмический синдром: проявляется нерегулярным ритмом, тахикардией, брадикардией, экстрасистолией.

Астеновегетативный синдром: проявляется утомляемостью, слабостью, головной болью и головокружением, пресинкопальными состояниями, раздражительностью, неустойчивостью настроения, что соответствует нейровегетативной форме МКМП.

Суставной синдром: больше характерен для детей из группы часто болеющих или с хроническими заболеваниями лор-органов (интоксикационная МКМП), при этом артралгии чаще носят функциональный характер.

Абдоминальный синдром: проявляется снижением аппетита, тошнотой, болями в животе. Как правило, у таких детей верифицируются функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей.

В то же время некоторые дети жалоб вообще не предъявляют, сохраняя удовлетворительную физическую активность. Изменения со стороны сердца у них выявляются случайно. Следует помнить об отсутствии строгого параллелизма между сердечно-сосудистыми нарушениями и клиническими проявлениями основного заболевания. В ряде случаев субъективные нарушения превалируют над объективными признаками патологии сердца.

Физикальные критерии. При аускультации сердца у большинства детей над верхушкой сердца определяется приглушенность I тона. Во II межреберье слева от грудины, особенно в пре- и пубертатном периоде может регистрироваться акцент II тона (аускультативные признаки функциональной узости легочной артерии). Возможен систолический шум в V точке, разнообразный по интенсивности, длительности и тембру. Для большинства детей с МКМП кардиомегалия нехарактерна. И только в случаях остро развивающейся МКМП, а также при прогрессирующем течении заболевания выявляются гемодинамические нарушения.

Параклинические критерии

- Биохимическое исследование крови: специфично повышение уровня аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы-MB, лактат-дегидрогеназы.
- Исследование липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой, низкой и очень низкой плотности) — проводится с целью исключения дислипидемий.
- Коагулограмма (фибриноген, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время) анализируется при наличии факторов, пред-

располагающих к тромбообразованию: нарушения ритма сердца, искусственные клапаны, значительная дилатация камер, снижение сократительной способности миокарда.

- Уровень гликемии (при избыточной массе тела и ожирении проводится пероральный глюкозотолерантный тест).
- Электролиты крови (калий, натрий, кальций, магний).
- Исследование уровня лактата и пирувата в крови позволяет оценить сдвиг гликолиза в анаэробную сторону.
- Исследование уровня митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови (сукцинат и альфа-глицерофосфат дегидрогеназы) с целью оценки процессов окислительного фосфорилирования.
- Исследование тиреостата (тиреотропный гормон, ТЗ, Т4).
- Катехоламины (адреналин, норадреналин).
- Уровень тропонинов Т и I как маркер повреждения миокарда.
- Мозговой натрийуретический пептид (положительно коррелирует с функциональным состоянием миокарда и показателями гемодинамики).

Инструментальные критерии. Основным методом диагностики метаболических нарушений в миокарде является ЭКГ: наличие изменений «обменного участка» — ST.

ЭКГ-критерии МКМП

- Снижение, уплощение и инверсия зубца Т.
- Смещение сегмента ST более 1,5 мм выше или 0,5 мм ниже изолинии.
- Снижение вольтажа зубца R.
- Изменение длительности интервалов PQ и QT.
- Полиморфизм зубца Р (зазубренность, двухфазность, уширение, снижение амплитуды).
- Нарушения функции проводимости.

ЭКГ с лекарственными пробами

- **ЭКГ в условиях искусственной гиперкалиемии:** создается нетоксическая гиперкалиемия от 5,0 до 5,5 ммоль/л, достигается путем приема натощак хлорида калия из расчета 0,1 мг/кг (не более 3 граммов). Максимальная концентрация калия наступает через 1,5 часа. Гиперкалиемия приводит к возрастанию зубца Т (он становится похожим на равносторонний треугольник) и нормализации формы

и положения сегмента ST-T, (восстановление процессов реполяризации), что подтверждает функциональный генез ЭКГ изменений. Отсутствие динамики на ЭКГ в условиях гиперкалиемии демонстрирует наличие органического поражения миокарда.

- **ЭКГ проба с бета-адреноблокаторами** (обзидан, анаприлин (пропранолол) в дозе 0,5–1 мг/кг). Восстановление положительной полярности зубца Т, возрастание его амплитуды, а также динамика сегмента ST-T расцениваются как ваготонические изменения. Не чувствительность к бета-адреноблокаторам связана с глубокими дистрофическими изменениями в миокарде.
- **ЭКГ проба с физической нагрузкой (ФН)**: с помощью велоэргометрии достигается субмаксимальная частота сердечных сокращений 150–170 ударов в минуту. Проба позволяет выявить толерантность к ФН, которая составляет 2–2,5 Вт на кг/массы тела. Проводят оценку амплитуды зубца Т и динамику сегмента ST-T. Уплотнение и инверсия зубца Т демонстрирует наличие структурных изменений в миокарде. На разных стадиях пробы с ФН могут верифицироваться нарушения ритма сердца и проводимости, признаки ишемии миокарда.

Эхокардиография — характеризуется неспецифичностью показателей:

- признаки умеренного снижения сократительной способности миокарда;
- небольшое увеличение размеров левого желудочка до 99-го перцентиля;
- гипертрофия межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ;
- диастолическая дисфункция (ранний диагностический признак);
- пролапс створок митрального клапана при локализации дистрофических изменений в области папиллярных мышц;

Ядерно-магнитно-резонансная томография позволяет верифицировать:

- очаговые или диффузные поражения миокарда;
- неравномерное утолщение (на ранних этапах) и истончение стенок сердца;
- увеличение камер сердца.

Сцинтиграфия миокарда позволяет оценить перфузионные и метаболические процессы в миокарде, распространенность и локализацию дистрофического процесса, а также определить, какой из механизмов (перфузия или нарушение

метаболизма) является основным в генезе МКМП.

Биопсия миокарда — самый достоверный инвазивный метод диагностики, но используется крайне редко, так как часто сопровождается осложнениями.

Принципы терапии МКМП

- Рациональное гипохлоридное питание (введение в рацион продуктов с высоким содержанием калия, магния, витаминов, микроэлементов, продуктов, содержащих омега 3 полиненасыщенные жирные кислоты).
- Этиотропная терапия по показаниям.
- Борьба с гипоксией.

Коррекция сердечной недостаточности: воздействие на этиологический фактор, снижение требований к сердечному выбросу (ограничение физической активности, создание температурного комфорта, уменьшение периферического сосудистого сопротивления), воздействие на миокард (повышение сократимости миокарда, снижение сопротивления выбросу, регуляция объема циркулирующей крови), коррекция нарушений гомеостаза и профилактика/лечение осложнений (коррекция электролитного баланса и кислотно-основного равновесия, устранение нейрогормональных сдвигов, профилактика и лечение тромбоэмболического синдрома), регуляция частоты сердечных сокращений и лечение нарушений ритма сердца и проводимости.

Принципы медикаментозного лечения

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (I, А) являются препаратами первой линии в лечении хронической сердечной недостаточности, способствуют обратному развитию гипертрофии миокарда, миокардиофиброза, уменьшению объемов камер сердца, обеспечивают снижение нагрузки на сердце и увеличение сердечного выброса благодаря расширению артериальных и венозных сосудов, урежают ритм сердца и обладают антиаритмическим действием; оказывают диуретический эффект.

- Каптоприл (C09AA01, *Captopril*) — доза 1,0 мг/кг/в сутки в 3 приема.
- Эналаприл (C09AA02, *Enalapril*) — доза для подростков 10–20 мг в сутки в 2 приема.

β-адреноблокаторы (I, А). Механизмы влияния включают: урежение сердечной деятельности; улучшение синхронизации сократимости миокарда; профилактику токсического действия катехоламинов на кардиомиоцит; антиаритми-

ческое действие; улучшение энергосбережения миокарда. Благодаря отрицательному хронотропному и инотропному действию снижается потребность миокарда в кислороде.

- Карведилол (C07AG02, *Carvedilolum*). Для детей 0–14 лет начальная доза составляет 0,03 мг/кг/сутки в 2 приема (максимальная доза 0,2 мг/кг/сутки). Подростки 15–18 лет: 1,5 мг/сутки в 2 приема.
- **Антагонисты кальция (I, A):** улучшают коронарный кровоток, уменьшают потребность миокарда в кислороде, уменьшают диастолическую дисфункцию левого желудочка, обладают антиаритмической активностью, тормозят агрегацию тромбоцитов.
- Амлодипин (АТХ: C08CA01, *Amlodipine*) (I, A) — 0,06 мг/кг/сут. (в 1 прием), 10 мг/сут.
- **Диуретики (I, A).** При назначении наряду со снижением пред- и постнагрузки уменьшают количество внеклеточной жидкости. Дозы диуретиков определяются индивидуально с учетом возраста, стадии НК, выраженности отеочного синдрома.
- Фуросемид (C03CA01, *Furosemid*). Вызывает мощный, но непродолжительный диуретический эффект, назначается 1–3 мг/кг/сутки.
- Этакриновая кислота (C03CC01, *acidum Aethacrynicum*) (I, B) — назначается в дозе 1–2 мг/кг применяется в тех же случаях, что и фуросемид, при длительном применении фуросемида и развитием рефрактерности к препарату.
- Тиазидовые диуретики могут применяется при НК IIA изолированно или в сочетании со спиронолактоном (C03DA01, *Verospiron*).
- Гидрохлоротиазид (C03AA03, *Hydrochlorothiazidum*). Начинают с дозы 1 мг/кг/сутки, максимальная доза 2,5 мг/кг/сутки, поддерживающая доза составляет 12,5 мг в сутки однократно для детей школьного возраста.
- Триампур (C03AE01 *Hydrochlorothiazidum + triamterenum*). В 1 таблетке содержится 25 мг триамтерена и 12,5 мг гипотиазида. Препарат назначается в дозе для детей до 6 лет по 1/2 таблетки 2 раза в день, старше 10 лет — 1 таблетка 2 раза в день.

Инотропные препараты улучшают сократительную способность сердца:

Сердечные гликозиды (дигоксин, лантозид-С) (I, A) — обладают положительным инотропным (увеличение силы сердечных сокращений), батмотропным (увеличение возбудимости миокарда), тонотропным (увеличение тонуса миокарда)

эффектом; отрицательным хронотропным (урежение ритма), дромотропным (замедление проводимости) эффектом.

- Дигоксин (C01AA05, *Digoxin*) — при КМП назначается в поддерживающей дозе у грудных детей 10–12 мкг/кг в сутки; старше 1 года — 8–10 мкг/кг в сутки в 2 приема. Рекомендуются использовать невысокие дозы дигоксина, при которых полностью проявляются его экстракардиальное нейромодуляторное действие и не выражено проаритмическое влияние.
- **Негликозидные инотропные препараты** используются при острой декомпенсации кровообращения.
- Добутамин (C01CA07, *Dobutamine*) оказывает положительное инотропное действие, умеренно увеличивает частоту сердечных сокращений, увеличивает ударный объем, снижает общее периферическое сопротивление и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения, в средних и высоких дозах (7,5–10 мкг/кг/мин) повышает системное артериальное давление, уменьшает давление наполнения желудочков сердца, в малых дозах (2–4 мкг/кг/мин) увеличивает почечный и коронарный кровоток, улучшает оксигенацию миокарда.
- Допамин (C01CA04, *Dopamine*) назначается в дозе 5–10 мкг/кг/мин применяется в случае декомпенсированной рефрактерной сердечной недостаточности для увеличения сердечного выброса, стабилизации уровня системного артериального давления, увеличения диуреза.
- **Коррекция нарушений клеточной энергетики** проводится с целью нормализации обменных процессов в миокарде, улучшения трансмембранного транспорта, активации аэробного гликолиза, окислительного фосфорилирования:
- L-карнитин (A16AA, *Carnitine*) — кофактор бета-окисления жирных кислот, назначается в дозе 50–60 мг/кг за 2–4 приема, курс 1 месяц.
- Препараты, осуществляющие перенос электронов в дыхательной цепи:
- Убихинон 10 (V03AX, *Ubichinonum* 10) — 100 мг/сутки, курс 1–2 месяца.
- Цитохром С (C01CX, *Cytochrome C*) — 15 мг (4,0 мл в/в № 10).

Кофакторы энзимных реакций

- Тиамин (витамин B₁) (A11DA01, *Thiamine*) — структурная часть коферментов, участвует в обмене углеводов, аминокислот 50–100 мг/сутки, курс 1 месяц.

- Рибофлавин (витамин В₂) (A11HA04, *Riboflavinum*) — структурный элемент флавопротеинов 20–100 мг/сутки, курс 1–2 месяца.
- Никотиномид (витамин В₃) (C10AD02, *Acidum nicotinicum*) — 300–500 мг/сутки, курс 2 месяца.
- Пантотеновая кислота (витамин В₅) (A11DA01, *Acidum pantothenicum*) — кофермент более 60 ферментов, регулирует обмен белков, жиров, углеводов, для детей раннего возраста — 5–10 мг в сутки, для подростков до 200 мг × 2 раза в сутки 1 мес.
- Пиридоксальфосфат (витамин В₆) (A11HA06, *Pyridoxalphosphatum*) — уменьшает потребление кислорода тканями — 10–20 мг в сутки в 2 приема, курс 2–4 недели.
- Кобамамид (коэнзим В₁₂) (B03BA04, *Cobamamidum*) — улучшает белковый метаболизм, по 0,5–1 мг 2–3 раза в сутки, курс 2–4 недели.
- Кальция пангамат (витамин В₁₅) (A12AA11, *Calcii pangamas*) — устраняет признаки гипоксии, назначается по 100–150 мг в сутки, курс 1 месяц.
- Липоевая кислота (A16AX01, *Thioctic acid*) — структурная часть коферментов. Назначается в дозе 100–300 мг/сутки, курс 1 месяц.
- Лимонтар (A13A, *Limontar*) — активизирует цикл Кребса. В дозе 10 мг/кг/сутки, курс 1 месяц.
- Биотин (A11HA05, *Biotinum*) — кофермент, снижающий уровень лактата в крови, доза 10 мг/сутки курс до двух месяцев.
- Кокарбоксилаза гидрохлорид (A11DA, *Coccarboxylase hydrochloride*) — нормализует процессы окислительного фосфорилирования, доза 5–10 мг/кг в сутки от 10 до 30 инъекций на курс.

Симптоматическая терапия

- Препараты калия и магния (панангин (A12CX, *Panangin*), аспаркам (A12CX, *Asparcam*), магнерот (A12CC09, *Magnerot*)).
- Комбинированные препараты (магне В₆ (A11JB, *Magne B₆*)).
- Сосудистая терапия (циннаризин (N07CA02, *Cinnarizine*), винпоцетин (N06BX18, *Vinpocetine*)).
- Антиоксиданты (витамины А (A11CA01, *Retinol*), Е (A11HA03, *Tocopherol*), С (A11GA01, *Acidum ascorbinicum*)).

Фитотерапия (отвары мелисы, желтушника серого, ландыша майского, боярышника, шиповника). Курс фитотерапии должен составлять не менее 1,5 месяца.

Бальнеологическая терапия (жемчужные, хвойные, морские ванны, циркулярный душ).

Электросон, массаж, лечебная физкультура.

Прогноз. При своевременной диагностике МКМП и адекватной терапии прогноз заболевания благоприятный в виду хорошей регенераторной способности кардиомиоцита. Тем не менее степень поражения сердца и клиническая картина зависят не только от характера и длительности воздействия этиологического фактора, но и от выраженности патологического процесса, его локализации, соотношения повреждающих и восстановительных (компенсаторных) процессов в миокарде.

Заключение. Учение о нарушении метаболизма в миокарде способствует более глубокому пониманию функциональных расстройств сердечной деятельности. Особенности обмена веществ в кардиомиоците в виде высокой скорости энергетических процессов, минимального запаса макроэргических соединений, адренергического контроля процессов энергообразования создают предпосылки для частого развития метаболических нарушений в миокарде. Сердце относится к органам, наиболее чувствительным к дефициту клеточной энергетики. При этом окислительное фосфорилирование является основным путем образования энергии, что сопряжено с высоким потреблением кислорода. С увеличением степени дефицита энергии нарушаются пластические процессы и структура миокарда. Факторами риска развития МКМП являются: выраженные физические нагрузки, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, очаги хронической инфекции, частые интеркуррентные заболевания, нейровегетативная дисфункция с избыточными симпатическими влияниями. Следует отметить, что как клинические проявления заболевания, так и степень выраженности обменного дисбаланса зависят не только от стрессорного фактора, но и от индивидуальной чувствительности к нему сердечной мышцы. Коррекцию выделенных неблагоприятных факторов, способствующих прогрессированию дистрофических изменений в миокарде, следует считать первоочередным направлением в практической деятельности педиатра.

Список литературы

1. Леонтьева И.В., Лебедевкова С.Е. *Миокардиодистрофия у детей и подростков*. М.: Медицина; 2010. 75 с.
2. Беляева Л.М. *Педиатрия. Курс лекций*. Минск: Медицинская литература; 2011. 568 с.
3. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К., Колупаева Е.А. *Проблемы детской кардиологии (пролапсы сердечных клапанов, малые аномалии развития сердца, миокардиодистрофия)*. Минск: БелМА-ПО; 2007. 48 с.
4. Thiene G., Corrado D., Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur. Heart J.* 2004; 25(30): 1772–1775. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.07.026
5. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D., Moss A.J., Seidman C.E., Young J.B.; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113: 1807–1816.
6. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., Dubourg O., Kühl U., Maisch B., McKenna W.J., Monserrat L., Pankuweit S., Rapezzi C., Seferovic P., Tavazzi L., Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (2): 270–276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
7. Арутюнов Г.П. *Диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 504 с.
8. Шляхт Е.В., редактор. *Национальное руководство: кардиология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 800 с.
9. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н. *Хроническая сердечная недостаточность*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 331 с.
10. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Heliö T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J., Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.P., Seggewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P., Elliott P.M.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013; 34(33): 2636–2648. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210
11. Pinto Y., Elliott P., Arbustini E., Adler Y., Anastakis A., Böhm M., Duboc D., Gimeno J., de Groote P., Imazio M., Heymans S., Klingel K., Komajda M., Limongelli G., Linhart A., Mogensen J., Moon J., Pieper P.G., Seferovic P.M., Schueler S., Zamorano J.L., Caforio A.L., Charron P. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.* 2016; 37(23): 1850–1858. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727
12. Briongos F., Acena Navarro A. Isolated right ventricular dilated cardiomyopathy: an early diagnosis. *J. Clin. Med. Res.* 2015; 7(10): 817–819. DOI: 10.14740/jocmr2165w
13. Беленков Ю.Н., Привакова Е.В., Клилунова В.Б. *Гипертрофическая кардиомиопатия: патофизиология, клиника и диагностика*. М.: Альфа-М; 2013. 256 с.
14. Mancio J., Bettencourt N., Oliveira M., Pires-Morais G., Ribeiro V.G. Acute right ventricular myocarditis presenting with chest pain and syncope. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: pii: bcr2012007173. DOI: 10.1136/bcr-2012-007173
15. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К. Взаимосвязь процессов ремоделирования сердца с дисфункцией эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15(1): 16–19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-1-16-19
16. Алибейли К.А. Возможности коэнзима Q10 в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Евразийский союз ученых*. 2015; 5-5(14): 12–14.
17. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности. *Артериальная гипертензия*. 2011; 17(4): 305–315.
18. Гавриш А.С., Пауков В.С. *Ишемическая кардиомиопатия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 536 с.
19. Сулимов В.А., Благова О.В., редакторы. *Клинические разборы в Факультетской терапевтической клинике им. В. Н. Виноградова (редкие и диагностически трудные заболевания в клинике внутренних болезней)*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 686 с.
20. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011; 1(2): 48–56.
21. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. *Гибель клеток при ишемии/реперфузии сердца. Современные подходы к профилактике и лечению*. М.: Медиком; 2012. 12 с.
22. Ефремова Ю.Е. Эффективность и безопасность применения L-карнитина при хронической сердечной недостаточности: метаанализ

- рандомизированных контролируемых исследований (реферат). *PMЖ*. 2017; 25(20): 1471–1480.
23. Hazebroek M., Moors S., Dennert R., de Vries B., Wolffs P.F., Crijns H.J., Brunner-La Rocca H.P., Heymans S. Prognostic Relevance of Gene-Environment Interactions in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Applying the MOGE(S) Classification. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(12): 1313–1323. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.023
 24. Иванов А.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Козэнзим Q10, введенный однократно внутривенно, защищает миокард от последующей ишемии-реперфузии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76(2): 6–8.
 25. Fuchs F., Martyn D. Length-dependent Ca(2+) activation in cardiac muscle: some remaining questions. *AI Muscle Res. Cell Motil.* 2005; 26(4–5): 199–212. DOI: 10.1007/s10974-005-9011-z
 26. Михин В.П. Кардиопротекторы — новое направление клинической медицины. *Архивъ внутренней медицины*. 2011; 1: 21–28.
 27. Егорова Е.Н., Калинин М.Н., Мазур Е.С. Иммуные механизмы в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 56(2): 56–61.
 28. Поскребышева А.С., Смурова Ю.В., Трофимов Е.С. Хроническая сердечная недостаточность — нейроиммуноэндокринные взаимодействия. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2010; 1: 54–59.
 29. Полунина Е.А. Дисфункция эндотелия при хронической сердечной недостаточности. *Успехи современной науки и образования*. 2017; 4(3): 34–36.
 30. Arbustini E., Narula N., Tavazzi L., Serio A., Grasso M., Favalli V., Bellazzi R., Tajik J.A., Bonow R.O., Fuster V., Narula J. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64(3): 304–318. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.027
 31. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация. *Российский кардиологический журнал*. 2009; 14(3): 5–9.

References

1. Leont'eva I.V., Lebed'kova S.E. *Miokardiodistrofiya u detei i podrostkov [Myocardiodystrophy in children and adolescents]*. Moscow: Meditsina; 2010. 75 p. (In Russ.).
2. Belyaeva L.M. *Pediatrica. Kurs lektzii [Pediatrics. Course of lectures]*. Minsk: Meditsinskaya literatura; 2011. 568 p. (In Russ.).
3. Belyaeva L.M., Khrustaleva E.K., Kolupaeva E.A. *Problemy detskoi kardiologii (prolapsy serdechnykh klapanov, malye anomalii razvitiya serdtsa, miokardiodistrofiya) [Problems of pediatric cardiology (heart valve prolapse, small anomalies of heart development, myocardiodystrophy)]*. Minsk: BelMAPO; 2007. 48 p. (In Russ.).
4. Thiene G., Corrado D., Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur. Heart J.* 2004; 25(30): 1772–1775. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.07.026
5. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D., Moss A.J., Seidman C.E., Young J.B.; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113: 1807–1816.
6. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., Dubourg O., Kühl U., Maisch B., McKenna W.J., Monserrat L., Pankuweit S., Rapezzi C., Seferovic P., Tavazzi L., Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (2): 270–276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
7. Arutyunov G.P. *Diagnostika i lechenie zabolevanii serdtsa i sosudov [Diagnosis and treatment of heart and vascular diseases]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 504 p. (In Russ.).
8. Shlyakht E.V., editor. *Natsional'noe rukovodstvo: kardiologiya [National leadership: cardiology]*. M.: GEOTAR-Media; 2015. 800 p. (In Russ.).
9. Ageev F.T., Belenkov Yu.N. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' [Chronic heart failure]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 331 p. (In Russ.).
10. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Heliö T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W.P., Mogensen J., Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.P., Seggewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P., Elliott P.M.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013; 34(33): 2636–2648. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210
11. Pinto Y., Elliott P., Arbustini E., Adler Y., Anastasakis A., Böhm M., Duboc D., Gimeno J., de Groote P., Imazio M., Heymans S., Klingel K., Komajda M., Limongelli G., Linhart A., Mogensen J., Moon J., Pieper P.G., Seferovic P.M., Schueler S., Zamorano J.L., Caforio A.L., Charron P. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardio-

- myopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.* 2016; 37(23): 1850–1858. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727
12. Briongos F., Acena Navarro A. Isolated right ventricular dilated cardiomyopathy: an early diagnosis. *J. Clin. Med. Res.* 2015; 7(10): 817–819. DOI: 10.14740/jocmr2165w
13. Belenkov Yu.N., Privakova E.V., Klilunova V.B. *Gipertroficheskaya kardiomiopatiya: patofiziologiya, klinika i diagnostika [Hypertrophic cardiomyopathy: pathophysiology, clinic and diagnosis]*. Moscow: Al'fa-M; 2013. 256 p. (In Russ.).
14. Mancio J., Bettencourt N., Oliveira M., Pires-Morais G., Ribeiro V.G. Acute right ventricular myocarditis presenting with chest pain and syncope. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: pii: bcr2012007173. DOI: 10.1136/bcr-2012-007173
15. Abdullaeva Ch.A., Kamilova U.K. Relation of the heart remodeling and endothelial dysfunction in chronic heart failure patients. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2016; 15(1): 16–19. (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1728-8800-2016-1-16-19
16. Alibeili K.A. Vozmozhnosti koenzima Q10 v korrektsii endotelial'noi disfunktsii u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu ishemicheskoi etiologii [Possibilities of coenzyme Q10 in correction of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology]. *Evrasiiskii Soyuz Uchenykh.* 2015; 5–5(14): 12–14. (In Russ.).
17. Drapkina O.M., Dubolazova Yu.V. Biomarkers in diastolic heart failure diagnosing. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2011; 17(4): 305–315. (In Russ., English abstract).
18. Gavrish A.S., Paukov V.S. *Ishemicheskaya kardiomiopatiya [Ischemic cardiomyopathy]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 536 p. (In Russ.).
19. Sulimov V.A., Blagova O.V., editors. *Klinicheskie razbory v Fakul'tetskoj terapevticheskoi klinike im. V.N. Vinogradova (redkie i diagnosticheski trudnye zabolevaniya v klinike vnutrennikh boleznei [Clinical reviews in the Faculty therapeutic clinic. V.N. Vinogradova (rare and difficult to diagnose diseases in the clinic of internal diseases)]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 686 p. (In Russ.).
20. Aronov D.M., Lupanov V.P. Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis. *Ateroskleroz i Dislipidemii.* 2011; 1(2): 48–56. (In Russ., English abstract).
21. Astashkin E.I., Glezer M.G. *Gibel' kletok pri ishemii/ reperfuzii serdtsa. Sovremennye podkhody k profilaktike i lecheniyu [Cell Death in ischemia/reperfusion of the heart. Modern approaches to prevention and treatment]*. Moscow: Medikom; 2012. 12 p. (In Russ.).
22. Efremova Yu.E. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (summary). *RMZh.* 2017; 25(20): 1471–1480. (In Russ., English abstract).
23. Hazebroek M., Moors S., Dennert R., de Vries B., Wolffs P.F., Crijns H.J., Brunner-La Rocca H.P., Heymans S. Prognostic Relevance of Gene-Environment Interactions in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Applying the MOGE(S) Classification. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(12): 1313–1323. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.023
24. Ivanov A.V., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. Coenzyme Q 10 Single Intravenous Infusion Protects Rat Myocardium against Subsequent Ischemia/Reperfusion. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2013; 76(2): 6–8. (In Russ., English abstract).
25. Fuchs F., Martyn D. Length-dependent Ca(2+) activation in cardiac muscle: some remaining questions. *Al Muscle Res. Cell Motil.* 2005; 26(4–5): 199–212. DOI: 10.1007/s10974-005-9011-z
26. Mikhin V.P. Kardioprotektory — novoe napravlenie klinicheskoi meditsiny [Cardioprotectors — a new direction of clinical medicine]. *Arkhiv Vnutrennei Meditsiny.* 2011; 1: 21–28. (In Russ.).
27. Egorova E.N., Kalinkin M.N., Mazur E.S. Immune mechanisms in pathogenesis of chronic heart failure. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya.* 2012; 56(2): 56–61. (In Russ., English abstract).
28. Poskrebysheva A.S., Smurova Yu.V., Trofimov E.S. Chronic heart failure — neuroimmunendocrine interactions. *Vestnik Rossiiskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta.* 2010; 1: 54–59. (In Russ., English abstract).
29. Polunina E.A. Endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Uspekhi Sovremennoi Nauki i Obrazovaniya.* 2017; 4(3): 34–36. (In Russ., English abstract).
30. Arbustini E., Narula N., Tavazzi L., Serio A., Grasso M., Favalli V., Bellazzi R., Tajik J.A., Bonow R.O., Fuster V., Narula J. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64(3): 304–318. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.027
31. Paleev N.R., Paleev F.N. Non-coronary myocardial disease and its classification. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal.* 2009; 14(3): 5–9. (In Russ.).

Сведения об авторах / Information about the authors

Триль Виктория Евгеньевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: v.tril@mail.ru; тел.: +7 (918) 222-96-66;

ул. Восточно-Кругликовская, 22/2, кв. 334, г. Краснодар, 350028, Россия.

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Viktoriya E. Tril'* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: v.tril@mail.ru, tel.: +7 (918) 222-96-66;

Vostochno-Kruglikovskaya str., 22/2–334, Krasnodar, 350028, Russia.

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Paediatrics Department No.2, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЛЕПРА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПУТЯХ ПЕРЕДАЧИ

Е. Ю. Янчевская, О. А. Меснянкина*

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия

Аннотация

В статье обобщены имеющиеся представления об источниках и путях передачи лепры. Детально раскрыта эволюция взглядов на проблему возникновения и механизма передачи инфекции. Особое внимание уделено современным направлениям научных исследований и актуальным достижениям современной лепрологии.

Ключевые слова: лепра, *Mycobacterium leprae*, пути передачи

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А. Лепра: современные представления о путях передачи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 123–130. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-123-130>

Поступила 19.05.2019

Принята после доработки 25.06.2019

Опубликована 27.08.2019

LEPROSY: MODERN VIEWS ON THE MODES OF ITS TRANSMISSION

Elena Yu. Yanchevskaya, Olga A. Mesnyankina*

Astrakhan State Medical University,
Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

The present article summarises existing ideas about the sources of leprosy and the modes of its transmission. The authors cover the evolution of views on the origin of this infection along with the mechanism underlying its transmission. Special attention is paid to modern research trends and current achievements in the sphere of modern leprology.

Keywords: leprosy, *Mycobacterium leprae*, transmission mode

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

For citation: Yanchevskaya E.Yu., Mesnyankina O.A. Leprosy: Modern Views on the Modes of its Transmission. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 123–130. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-123-130>

Submitted 19.05.2019

Revised 25.06.2019

Published 27.06.2019

Лепра — хронический гранулематоз, вызываемый *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), отличительными чертами которого является необычно долгий инкубационный период, системность поражения, частое развитие инвалидирующих осложнений [1–3].

Российская Федерация относится к низкоэндемичным по лепре странам, в которых заболеваемость носит спорадический характер. Однако, несмотря на это, лепра продолжает оставаться общемировой проблемой: по данным Всемирной организации здравоохранения, первичная заболеваемость достигает 300 тысяч случаев в год, и тенденции к снижению данного показателя не наблюдается [4]. Расширение торговых-экономических связей, активные миграционные процессы, туризм, с одной стороны, и необычно длительный инкубационный период, сложный патогенез и тяжелые последствия заболевания — с другой диктуют необходимость сохранения пристального внимания к проблеме и дальнейшего изучения и расширения возможностей ранней его диагностики и прогнозирования течения.

На протяжении долгих лет лепру относили к исключительно антропонозным заболеваниям. Предполагали разнообразные пути передачи микобактерии от больного к здоровому. При этом необходимым условием для возникновения заболевания являлось наличие длительного контакта с больным, способствующего сенсибилизации, прогрессирующей при повторных инокуляциях. Современные научные данные в большей степени свидетельствуют в пользу воздушно-капельного пути передачи. Особенно много микобактерий лепры содержится в носовой слизи и отделяемом слизистых оболочках гортани, глотки больных [5]. Еще в 1898 году Schaffer I., описал наличие микобактерий лепры на слизистой носа, особенно в изъязвленной слизистой оболочке. Shepard C.C. в 1960 году в своем исследовании показал, что в слизистой оболочке носа при лепроматозной типе количество микобактерий колеблется от 10 тысяч до 10 миллионов [6]. Pedley J.C. в 1973 году исследовал мазки из слизи носа на наличие микобактерий лепры у 322 пациентов, наблюдаемых в течение одного года, из которых 111 были с лепроматозным типом, а остальные 211 — с пограничным. Большинство пациентов с лепроматозным типом лепры оказались бактериоскопически положительными, в то время как из всех пациентов, страдающих пограничным типом лепры, только у одного была найдена микобактерия лепры в носовой слизи. Причем после шести месяцев лечения диаминодифенилсульфоном морфологически нормальные микобактерии больше

не обнаруживались. Автор предположил, что носовая слизь обеспечивает истинный показатель инфекционности и поэтому пациенты с пограничной лепрой не должны рассматриваться как контагиозные [7].

Davey T.F. и Rees R.J. (1974) в своем исследовании указали, что назальный секрет больных лепрой может выделять до 1 миллиона жизнеспособных микроорганизмов в день [8]. Кроме того, микобактерии лепры удавалось обнаружить также в слезной жидкости, моче, сперме, выделениях из уретры, грудном молоке и даже в крови в период реактивации лепрозного процесса [9, 10].

Описаны случаи передачи *Micobacterium leprae* через кожу. Это утверждение обосновывалось тем фактом, что практически во всех слоях кожи у пациентов с лепроматозным типом лепры выявлялась микобактерия. Однако было доказано, что здоровая, неповрежденная кожа не является тропной к возбудителю лепры, имеется высокая естественная резистентность к лепрозной инфекции, поэтому не все лица, имеющие даже длительный контакт с лепрозными больными, заболевают, а у отдельных людей лепра может протекать как скрытая инфекция [10]. Но все же первые лепромы у заболевших возникали именно на местах, подверженных травматизации. При исследовании детей, больных лепрой, большинство лепроматозных очагов находились на открытых частях тела, чаще на разгибательной поверхности предплечий и передней поверхности голеней. Поскольку эти места чаще подвергаются воздействию окружающей среды, травмируются, то, по мнению исследователей, *M. leprae* может проникнуть через поврежденную кожу [11].

Достоверные сведения о внутриутробном заражении плода отсутствуют. В 1983 году Duncan M.E. и соавт. опубликовали данные о двух случаях больных лепрой детей, заразившихся от своих матерей. Но каким путем заразились младенцы — контактным или трансплацентарным, — доказано не было [12]. В 1987 году Job C.K. и соавт. гистологически исследовали три плода и плаценты трех беременных броненосцев. *M. leprae* присутствовали в децидуальной ткани, трофобластических клетках, которые выстилают ворсинки хориона, и в клетках, которые формируют внутреннюю структуру ворсин. Кислотоустойчивые организмы также были обнаружены в селезенке трех плодов. Исследователи высказались о явно врожденной инфекции у броненосца и на этом основании предположили возникновение внутриутробного заражения у людей [13]. Однако позже было установлено,

что дети, родившиеся от больных лепрой родителей и не имеющие контакта с ними, остаются здоровыми. Но в то же время было описано, что у детей, находившихся в условиях постоянного контакта с лепрозными больными, заражение наступает быстрее и значительно чаще, чем у взрослых [14].

Пищевой путь передачи инфекции был описан Pedley J.C. в 1967 году и основывался именно на обнаружении палочек лепры в грудном молоке непальской женщины, страдающей лепрой. В своей статье «Присутствие микобактерий лепры в материнском молоке» он провел сравнительный анализ грудного молока женщины, больной активной формой легочного туберкулеза, и женщины с лепроматозным типом лепры, и высказал предположение о том, что в дальнейшем ее ребенок может заразиться лепрой пищевым путем. Но в эксперименте данная теория не нашла подтверждения [15].

Также исследователями предполагался половой путь передачи лепры, так как микобактерию лепры обнаружили в семенной жидкости пациентов с лепроматозным типом [16]. Однако и эта теория не нашла подтверждения при научных исследованиях.

В последние годы появились работы, свидетельствующие о существовании различных резервуаров инфекции в естественной окружающей среде: почве, воде, организмах животных. О возможности заражения броненосцев лепрой известно с 1970-х годов. Они могут рассматриваться в качестве хозяев для распространения *M. leprae* в естественных условиях, а также использоваться в качестве моделей для изучения патогенеза лепры и получения микробного антигена [17]. В 2005 году появились сообщения, что *M. leprae* вызывает лепроматозное заболевание у диких броненосцев, поэтому контакт с этими животными может вызвать развитие лепры у человека [18, 19]. В 2011 году R. Truman и группа ученых опубликовали исследование, где сообщили, что дикие броненосцы и многие пациенты, страдающие лепрой на юге США, инфицированы одинаковым штаммом *M. leprae*. Исследователи, занятые в Национальной программе болезни Хансена, сравнили геномы возбудителя заболевания у 50 пациентов и 33 диких броненосцев, отловленных в штатах Арканзас, Алабама, Луизиана, Миссисипи и Техас, и сделали выводы, что броненосцы являются крупным естественным резервуаром для *M. leprae*, а лепра является антропозоонозным заболеванием [20].

Броненосцы проявляют полный спектр гистологических ответов на *M. leprae* по классифи-

кации Ридли — Джоплинга, что явно повторяет лепру у человека. Авторы рассматривают роль броненосца в качестве модели для изучения лепрозного процесса и как резервуар для возможного инфицирования человека [21, 22]. В 2001 году *M. leprae* в естественных условиях была обнаружена и у трех видов приматов — шимпанзе, черных мангабеев и макак-крабоедов, что еще раз подтвердило, что лепра является зоонозным заболеванием [23]. В 2018 году генетический анализ показал, что штамм *M. leprae* выявленный у макаки *synomolgus* наиболее схож со штаммом *M. leprae* больных из Новой Каледонии, тогда как штаммы *M. leprae* шимпанзе относятся к линии человеческих *M. leprae*, широко распространенной в Западной Африке. Кроме того, образцы от лемуров с кольцевыми хвостами из специального заповедника Беза-Махафали в Мадагаскаре и шимпанзе из национального парка Кибале в Уганде были подвергнуты скринингу с использованием количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) для оценки распространенности *M. leprae* у диких нечеловеческих приматов. Но эти образцы не показали признаков лепрозной инфекции. В целом проведенное исследование демонстрирует, что *M. leprae* может передаваться от человека к приматам, а также между видами нечеловеческих приматов, хотя распространенность естественной лепры у нечеловеческих приматов низкая [24].

Еще в 1962 году Shepard C.C. сообщил о возможности выращивания микобактерий лепры в подушечках лап мышей [25]. Мышиная лепра представляет собой лепроподобное заболевание крыс и мышей, вызываемое *Mycobacterium lepraemurium*. Заболевание поражает в первую очередь внутренние органы и кожу и очень редко периферические нервы. В зависимости от штамма хозяина лепра у грызунов может также развиваться как лепроматозная или туберкулоидная, а также могут существовать штаммы мышей, у которых развиваются промежуточные формы заболевания. Выращивание *M. lepraemurium* на обычных средах для микобактерий не увенчалось успехом. Приобретенная мышиная лепра наблюдалась у крыс и мышей, но не являлась контагиозной для людей или других млекопитающих [26]. Обычная мышь чувствительна к *M. leprae* в экспериментальных условиях. Использование этих животных вполне обоснованно, так как до настоящего времени нет известных способов выращивания *M. leprae in vitro*, что представляет собой серьезное препятствие при изучении этого патогена в лабораторных условиях. Следовательно, поддержание и рост штаммов *M. leprae* предпочтительно проводят на бестимусных голых мышах. Лабораторные условия для использования

мышей легкодоступны, просты в исполнении и позволяют стандартизировать и разрабатывать протоколы для достижения воспроизводимых результатов [27]. Эксперименты на мышах помогли выяснить одну из особенностей микобактерии лепры, а именно ее медленный рост. При выращивании *M. leprae* в лапках мышей было выяснено, что одно деление наблюдалось 1 раз в 12–14 дней. Эти животные в настоящее время используются для изучения устойчивости микобактерий к антибиотикам [14, 28, 29].

Следует отметить, что учеными рассматривалась теория о переносчиках инфекции среди кровососущих насекомых, комаров и мух. В 1975 году Geater J.G. в статье «Муха как потенциальный переносчик проказы» опубликовал исследование, в котором обнаружил микобактерии лепры в организме и на теле насекомых, которые, по мнению автора, могли получать бациллы из выделений носовой слизи больных лепрой или из экссудата с поверхности язв пациента. В дальнейшем, при употреблении пищи человеком, которую обсеменила муха, микобактерии при попадании в пищеварительный тракт могли вызвать болезнь Хансена или при укусе здорового человека мухой, микобактерии, по его мнению, могли внедриться в кожу, что впоследствии могло привести к развитию лепрозного процесса [30]. Однако до сих пор доказательств этой теории нет.

Ведутся работы по изучению существования резервуаров лепры в окружающей среде. Так, группой ученых из Индии проведены исследования образцов почвы и воды для изучения наличия жизнеспособных *M. leprae* в пробах, собранных из районов проживания больных с активными проявлениями лепры. Собранные образцы почвы и воды были подвергнуты анализу на наличие 16S-рибосомальной РНК *M. leprae*. Около четверти проб окружающей среды, собранных из районов, где проживали больные с активными проявлениями (25,4% проб почвы и 24,2% проб воды), были признаны положительными. Результаты исследования образцов, собранных из районов, где не было выявлено больных лепрой, были отрицательными. Таким образом, исследование продемонстрировало наличие жизнеспособных штаммов *M. leprae* в экологических образцах (в пробах воды и почвы), что может играть важную роль в механизме передачи заболевания [31].

Также проводились исследования почвы регионов, где лепра является эндемической, или областей с возможными резервуарами животных (броненосцы и красные белки). Образцы почвы были собраны в Бангладеш, Суринаме и на Бри-

танских островах. Присутствие ДНК *M. leprae* определяли с помощью ПЦР RLEP, а генотипы дополнительно идентифицировали с помощью секвенирования. ДНК *M. leprae* была обнаружена в почве около домов пациентов с лепрой в Бангладеш, в ямах броненосцев в Суринаме и в среде обитания красных белок на Британских островах. Обнаружение ДНК *M. leprae* в почве вблизи мест проживания человека и обитания животных, по мнению исследователей, еще раз позволяет предположить, что окружающая среда представляет собой резервуар *M. leprae* [32].

Все больше ученых в эндемичных областях связывают развитие заболевания с природными водными источниками. Так, бразильские ученые исследовали водную среду нескольких естественных пресноводных источников в тех районах, где были зарегистрированы новые случаи лепры среди населения. Из 149 проанализированных проб воды 54,4% были положительными в отношении ДНК *M. leprae*. Исследователи полагают, что воды, содержащие *M. leprae*, играют важную роль в передаче заболевания, особенно в тех случаях, когда пациенты не сообщают о предыдущем контакте с больным лепрой [33]. Следует подчеркнуть, что между глубиной забора воды и положительностью пробы связь не была обнаружена, равно как не было никакой связи между типом воды, используемой населением, и обнаружением микобактерий лепры. В то же время была установлена зависимость между наличием жизнеспособных *M. leprae* и температурой и pH воды: источники воды, в которых была обнаружена микобактерия лепры (положительная проба), имели температуру $27,2 \pm 0,5$ °C, а в источниках с отрицательной пробой температура воды была выше более чем на 1 градус ($28,3 \pm 2,0$ °C; $p < 0,025$). Исследованные источники воды были щелочными. Значение pH воды в источниках с отрицательной пробой было в среднем $8,3 \pm 1,1$ ($p = 0,001$), в то время как в положительных образцах pH соответствовал $7,3 \pm 0,4$ ($p = 0,001$). Географический анализ показал связь между местами возникновения случаев лепры и источником воды, содержащей микобактерии [34].

Также интересные исследования проводились в 2008 году группой ученых из США. Эксперименты проводились с целью проверки гипотезы: может ли амеба служить в качестве клеток-хозяев для *M. leprae*, защищая их от неблагоприятных условий окружающей среды. В этом исследовании ученые использовали культуру *Acanthamoeba castellanii*, которая обитает в почве и пресных водоемах, чтобы определить, могут ли эти простейшие поглощать *M. leprae* и остаются ли последние жизнеспособными

внутри амёб. Исследование показало, что свободно живущие патогенные амёбы способны поглощать и поддерживать жизнеспособность *M. leprae*. Идентичные исследования проводились для других патогенных амёб, которые также могут играть роль в проникновении *M. leprae* через поврежденную кожу или слизистую оболочку носа при купании в пресных водоемах [35].

В настоящее время продолжают исследования в разных странах, являющихся эндемичными по лепре, по дальнейшему сбору доказательств персистенции микобактерий в окружающей среде. Так, образцы почвы и воды были собраны в Перу и Бангладеш в окрестностях домов больных лепрой из эндемичных деревень, а также из неэндемичных районов в качестве контроля. Эти образцы были подвергнуты скри-

нингу на присутствие *M. leprae* и *Acanthamoeba* с использованием ПЦР. Исследователями вновь был сделан вывод, что окружающая среда (почва и вода) в местах поселения пациентов, страдающих лепрой, содержит жизнеспособных *M. leprae* и эта жизнеспособность имеет связь с *Acanthamoeba*, которая может обеспечить защитную нишу для *M. leprae*, что может сыграть важную роль в передаче заболевания [36].

Резюмируя литературные данные, следует заключить, что, несмотря на многочисленные достижения в области современной лепрологии, многие вопросы эпидемиологии и патогенеза лепрозного процесса остаются по-прежнему открытыми, что обуславливает неугасаемый интерес к данной проблеме и диктует необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Список литературы

1. Дегтярев О.В., Иншина Е.А., Метревели Г.В., Янчевская Е.Ю. Рецидивы лепры. *Астраханский медицинский журнал*. 2015; 10(3): 6–14.
2. Меснянкина О.А., Дуйко В.В. Качество жизни и особенности ведения больных лепрой. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 2: 55–58.
3. Меснянкина О.А. *Совершенствование диагностики осложнений лепрозного процесса*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 26 с.
4. Дуйко В.В. *Основные направления организации медико-социальной помощи больным лепрой в современных условиях*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 48 с.
5. Rees R.J.W., Meade T.W. Comparison of the modes of spread and the incidence of tuberculosis and leprosy. *Lancet*. 1974; 303(7846): 47–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)93043-8
6. Shepard C.C. Acid-fast bacilli in nasal excretions in leprosy, and results of inoculation of mice. *Am. J. Hyg.* 1960; 71:147–157.
7. Pedley J.C. The nasal mucus in leprosy. *Lepr. Rev.* 1973; 44(1): 33–35.
8. Davey T.F., Rees R.J. The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. *Lepr. Rev.* 1974; 45(2):121–134.
9. Olcén P., Harboe M., Warndorff van Diepen T. Antigens of *Mycobacterium leprae* in urine during treatment of patients with lepromatous leprosy. *Lepr. Rev.* 1986; 57(4): 329–340.
10. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. *Кожные и венерические болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 544 с.
11. Abraham S., Mozhi N.M., Joseph G.A., Kurian N., Sundar Rao S.S., Job C.K. Epidemiological significance of first skin lesion in leprosy. *Int. J. Lepr.* 1998; 66(2): 131–139.
12. Duncan M.E., Melsom R., Pearson J.M., Menzel S., Barnetson R.S. A clinical and immunological study of four babies of mothers with lepromatous leprosy, two of whom developed leprosy in infancy. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1983; 51(1): 7–17.
13. Job C.K., Sanchez R.M., Hastings R.C. *Lepromatous placentitis* and intrauterine fetal infection in lepromatous nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*). *Lab. Invest.* 1987; 56(1): 44–48.
14. Рубинс А. *Дерматовенерология*. М.: Издательство Панфилова, 2011; 368 с.
15. Pedley J.C. The presence of *M. leprae* in human milk. *Lepr. Rev.* 1967; 38(4): 239–242.
16. Huang C.L-H. The transmission of leprosy in man. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1980; 48(3): 309–318.
17. Storrs E.E., Walsh G.P., Burchfield H.P., Binford C.H. Leprosy in the armadillo: new model for biomedical research. *Science*. 1974; 183(4127): 851–852.
18. Trindade M.A., Manini M.I., Masetti J.H., Leite M.A., Takahashi M.D., Naafs B. Leprosy and HIV co-infection in five patients. *Lepr. Rev.* 2005; 76(2): 162–166.
19. Scollard D.M., Adams L.B., Gillis T.P., Krahenbuhl J.L., Truman R.W., Williams D.L. The continuing challenges of leprosy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19(2): 338–381.
20. Truman R.W., Singh P., Sharma R., Busso P., Rougemont J., Paniz-Mondolfi A., Kapopoulou A., Brisse S., Scollard D.M., Gillis T.P., Cole S.T. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(17): 1626–1633.
21. Balamayooran G., Pena M., Sharma R., Truman R.W. The armadillo as an animal model and reservoir host for *Mycobacterium leprae*. *Clin. Dermatol.* 2015; 33(1): 108–115.

22. Scollard D.M., Truman R.W., Ebenezer G.J. Mechanisms of nerve injury in leprosy. *Clin. Dermatol.* 2015; 33(1): 46–54.
23. Rojas-Espinosa O., Lovik M. *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepraemurium* infections in domestic and wild animals. *Rev. Sci. Tech.* 2001; 20(1): 219–251.
24. Honap T.P., Pfister L.A., Housman G., Mills S., Tarara R.P., Suzuki K., Cuozzo F.P., Sauter M.L., Rosenberg M.S., Stone A.C. *Mycobacterium leprae* genomes from naturally infected nonhuman primates. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(1): e0006190. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006190
25. Shepard C.C. Multiplication of *Mycobacterium leprae* in the foot-pad of the mouse. *Int. J. Lepr.* 1962; 30: 291–306.
26. Rojas-Espinosa O., Lovik M. *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepraemurium* infections in domestic and wild animals. *Rev. Sci. Tech.* 2001; 20(1): 219–251.
27. Trombone A.P., Pedrini S.C., Diório S.M., Belone Ade F., Fachin L.R., do Nascimento D.C., Rosa P.S. Optimized protocols for *Mycobacterium leprae* strain management: frozen stock preservation and maintenance in athymic nude mice. *J. Vis. Exp.* 2014; 85: e50620. DOI:10.3791/50620
28. Кацамба А.Д., Лотти Т.М. *Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний*. М.: МЕДпресс-информ, 2014; 736 с.
29. Juarez-Ortega M., Hernandez V.G., Arce-Paredes P., Villanueva E.B., Aguilar-Santelises M., Rojas-Espinosa O. Induction and treatment of anergy in murine leprosy. *Int. J. Exp. Pathol.* 2015; 96(1): 31–41. DOI: 10.1111/iep.12108
30. Geater J.G. The fly as potential vector in the transmission of leprosy. *Lepr. Rev.* 1975; 46(4): 279–286.
31. Mohanty P.S., Naaz F., Katara D., Misba L., Kumar D., Dwivedi D.K., Tiwari A.K., Chauhan D.S., Bansal A.K., Tripathy S.P., Katoch K. Viability of *Mycobacterium leprae* in the environment and its role in leprosy dissemination. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2016; 82(1): 23–27. DOI: 10.4103/0378-6323.168935
32. Tió-Coma M., Wijnands T., Pierneef L., Schilling A.K., Alam K., Roy J.C., Faber W.R., Menke H., Pieters T., Stevenson K., Richardus J.H., Geluk A. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA in soil: multiple needles in the haystack. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 3165. DOI: 10.1038/s41598-019-39746-6
33. Holanda M.V., Marques L.E.C., Macedo M.L.B., Pontes M.A.A., Sabadia J.A.B., Kerr L.R.F.S., Almeida R.L.F., Frota C.C. Presence of *Mycobacterium leprae* genotype 4 in environmental waters in Northeast Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2017; 50(2): 216–222. DOI: 10.1590/0037-8682-0424-2016
34. Arraes M.L.B.M., Holanda M.V., Lima L.N.G.C., Sabadia J.A.B., Duarte C.R., Almeida R.L.F., Kendall C., Kerr L.R.S., Frota C.C. Natural environmental water sources in endemic regions of northeastern Brazil are potential reservoirs of viable *Mycobacterium leprae*. *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.* 2017; 112(12): 805–811. DOI: 10.1590/0074-02760170117
35. Lahiri R., Krahenbuhl J.L. The role of free-living pathogenic amoeba in the transmission of leprosy: a proof of principle. *Lepr. Rev.* 2008; 79(4): 401–409.
36. Turankar R.P., Lavania M., Darlong J., Siva Sai K.S.R., Sengupta U., Jadhav R.S. Survival of *Mycobacterium leprae* and association with *Acanthamoeba* from environmental samples in the inhabitant areas of active leprosy cases: A cross sectional study from endemic pockets of Purulia, West Bengal. *Infect. Genet. Evol.* 2019; pii: S1567–1348(19)30001-2. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.01.014

References

1. Degtyarev O.V., Inshina E.A., Metreveli G.V., Yanchevskaya E.Yu. Leprosy relapses. *Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal.* 2015; 10(3): 6–14. (In Russ., English abstract).
2. Mesnyankina O.A., Duiko V.V. Quality of life and treatment of patients with leprosy. *Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezní.* 2013; 2: 55–58. (In Russ., English abstract).
3. Mesnyankina O.A. *Sovershenstvovanie diagnostiki oslozhnenii leproznogo protsessa [Improving the diagnosis of complications of the leprosy process]*: Extended abstract of Cand. Med. Sci. dissertation. Moscow, 2010. 26 p. (In Russ.).
4. Duiko V.V. *Osnovnye napravleniya organizatsii mediko-sotsial'noi pomoshchi bol'nym leproi v sovremennykh usloviyakh [The main directions of the organization of medical and social care for leprosy patients in modern conditions]*: Extended abstract of Doct. Med. Sci. dissertation. Moscow, 2013. 48 p. (In Russ.).
5. Rees R.J.W., Meade T.W. Comparison of the modes of spread and the incidence of tuberculosis and leprosy. *Lancet.* 1974; 303(7846): 47–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)93043-8
6. Shepard C.C. Acid-fast bacilli in nasal excretions in leprosy, and results of inoculation of mice. *Am. J. Hyg.* 1960; 71:147–157.
7. Pedley J.C. The nasal mucus in leprosy. *Lepr. Rev.* 1973; 44(1): 33–35.
8. Davey T.F., Rees R.J. The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. *Lepr. Rev.* 1974; 45(2):121–34.
9. Olcén P., Harboe M., Warndorff van Diepen T. Antigens of *Mycobacterium leprae* in urine during treatment of

- patients with lepromatous leprosy. *Lepr. Rev.* 1986; 57(4): 329–340.
10. Skripkin Yu.K., Kubanova A.A., Akimov V.G. *Kozhnye i venericheskie bolezni [Skin and venereal diseases]*. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 544 p. (In Russ.).
 11. Abraham S., Mozhi N.M., Joseph G.A., Kurian N., Sundar Rao S.S., Job C.K. Epidemiological significance of first skin lesion in leprosy. *Int. J. Lepr.* 1998; 66(2): 131–139.
 12. Duncan M.E., Melsom R., Pearson J.M., Menzel S., Barnetson R.S. A clinical and immunological study of four babies of mothers with lepromatous leprosy, two of whom developed leprosy in infancy. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1983; 51(1): 7–17.
 13. Job C.K., Sanchez R.M., Hastings R.C. *Lepromatous placentitis* and intrauterine fetal infection in lepromatous nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*). *Lab. Invest.* 1987; 56(1): 44–48.
 14. Rubins A. *Dermatovenerologiya [Dermatovenerology]*. M.: Izdatel'stvo Panfilova, 2011; 368 p. (In Russ.).
 15. Pedley J.C. The presence of *M. leprae* in human milk. *Lepr. Rev.* 1967; 38(4): 239–242.
 16. Huang C.L.-H. The transmission of leprosy in man. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1980; 48(3): 309–318.
 17. Storrs E.E., Walsh G.P., Burchfield H.P., Binford C.H. Leprosy in the armadillo: new model for biomedical research. *Science*. 1974; 183(4127): 851–852.
 18. Trindade M.A., Manini M.I., Masetti J.H., Leite M.A., Takahashi M.D., Naafs B. Leprosy and HIV co-infection in five patients. *Lepr. Rev.* 2005; 76(2): 162–166.
 19. Scollard D.M., Adams L.B., Gillis T.P., Krahenbuhl J.L., Truman R.W., Williams D.L. The continuing challenges of leprosy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19(2): 338–381.
 20. Truman R.W., Singh P., Sharma R., Busso P., Rougemont J., Paniz-Mondolfi A., Kapopoulou A., Brisse S., Scollard D.M., Gillis T.P., Cole S.T. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(17): 1626–1633.
 21. Balamayooran G., Pena M., Sharma R., Truman R.W. The armadillo as an animal model and reservoir host for *Mycobacterium leprae*. *Clin. Dermatol.* 2015; 33(1): 108–115.
 22. Scollard D.M., Truman R.W., Ebenezer G.J. Mechanisms of nerve injury in leprosy. *Clin. Dermatol.* 2015; 33(1): 46–54.
 23. Rojas-Espinosa O., Lovik M. *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepraemurium* infections in domestic and wild animals. *Rev. Sci. Tech.* 2001; 20(1): 219–251.
 24. Honap T.P., Pfister L.A., Housman G., Mills S., Tarara R.P., Suzuki K., Cuzzo F.P., Sauter M.L., Rosenberg M.S., Stone A.C. *Mycobacterium leprae* genomes from naturally infected nonhuman primates. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(1): e0006190. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006190
 25. Shepard C.C. Multiplication of *Mycobacterium leprae* in the foot-pad of the mouse. *Int. J. Lepr.* 1962; 30: 291–306.
 26. Rojas-Espinosa O., Lovik M. *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepraemurium* infections in domestic and wild animals. *Rev. Sci. Tech.* 2001; 20(1): 219–251.
 27. Trombone A.P., Pedrini S.C., Diório S.M., Belone Ade F., Fachin L.R., do Nascimento D.C., Rosa P.S. Optimized protocols for *Mycobacterium leprae* strain management: frozen stock preservation and maintenance in athymic nude mice. *J. Vis. Exp.* 2014; 85: e50620. DOI:10.3791/50620
 28. Katsambasa A.D., Lotti T.M. *Evropeiskoe rukovodstvo po lecheniyu dermatologicheskikh zabolevanii [European guidelines for the treatment of dermatological diseases]*. Moscow: MEDpress-inform, 2014; 736 p. (In Russ.).
 29. Juarez-Ortega M., Hernandez V.G., Arce-Paredes P., Villanueva E.B., Aguilar-Santelises M., Rojas-Espinosa O. Induction and treatment of anergy in murine leprosy. *Int. J. Exp. Pathol.* 2015; 96(1): 31–41. DOI: 10.1111/iep.12108
 30. Geater J.G. The fly as potential vector in the transmission of leprosy. *Lepr. Rev.* 1975; 46(4): 279–286.
 31. Mohanty P.S., Naaz F., Katara D., Misba L., Kumar D., Dwivedi D.K., Tiwari A.K., Chauhan D.S., Bansal A.K., Tripathy S.P., Katoch K. Viability of *Mycobacterium leprae* in the environment and its role in leprosy dissemination. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2016; 82(1): 23–27. DOI: 10.4103/0378-6323.168935
 32. Tió-Coma M., Wijnands T., Pierneef L., Schilling A.K., Alam K., Roy J.C., Faber W.R., Menke H., Pieters T., Stevenson K., Richardus J.H., Geluk A. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA in soil: multiple needles in the haystack. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 3165. DOI: 10.1038/s41598-019-39746-6
 33. Holanda M.V., Marques L.E.C., Macedo M.L.B., Pontes M.A.A., Sabadia J.A.B., Kerr L.R.F.S., Almeida R.L.F., Frota C.C. Presence of *Mycobacterium leprae* genotype 4 in environmental waters in Northeast Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2017; 50(2): 216–222. DOI: 10.1590/0037-8682-0424-2016
 34. Arraes M.L.B.M., Holanda M.V., Lima L.N.G.C., Sabadia J.A.B., Duarte C.R., Almeida R.L.F., Kendall C., Kerr L.R.S., Frota C.C. Natural environmental water sources in endemic regions of northeastern Brazil are potential reservoirs of viable *Mycobacterium leprae*. *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.* 2017; 112(12): 805–811. DOI: 10.1590/0074-02760170117
 35. Lahiri R., Krahenbuhl J.L. The role of free-living pathogenic amoeba in the transmission of leprosy: a proof of principle. *Lepr. Rev.* 2008; 79(4): 401–409.
 36. Turankar R.P., Lavania M., Darlong J., Siva Sai K.S.R., Sengupta U., Jadhav R.S. Survival of *Mycobacterium leprae* and association with *Acanthamoeba* from environmental samples in the inhabitant areas of active leprosy cases: A cross sectional study from endemic pockets of Purulia, West Bengal. *Infect. Genet. Evol.* 2019; pii: S1567–1348(19)30001-2. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.01.014

Сведения об авторах / Information about the authors

Янчевская Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Меснянкина Ольга Александровна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: olga_mesnyankina@mail.ru, тел.: +7 (8512) 52-41-43;

ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия

Elena Yu. Yanchevskaya — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, Astrakhan State Medical University

Olga A. Mesnyankina* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Dermatovenereology, Astrakhan State Medical University.

Contact information: e-mail: olga_mesnyankina@mail.ru, tel.: +7 (8512) 52-41-43;

Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author\

ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТКИ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

А. А. Борщева*, Г. М. Перцева

*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

Актуальность. Лимфома Ходжкина (ЛХ), характеризующаяся появлением гигантских клеток Рида — Березовского — Штернберга в пораженных патологическим процессом лимфатических узлах и выявляемых при исследовании под микроскопом, является злокачественным заболеванием лимфоидной ткани. В настоящее время это одно из самых поддающихся терапии онкологических заболеваний. В последние годы вероятность выздоровления пациентов с данной патологией достигла высоких результатов (70–90%) и даже почти сравнялась с процентом выздоровления больных, начавших лечение на ранних стадиях. Учитывая вышесказанное, важными становятся моменты, связанные с дальнейшим качеством жизни этих больных, так как большинство из них — женщины детородного возраста, желающие иметь детей. В этом плане важным является вопрос о том, как будет у них протекать беременность и роды и какое влияние они могут оказать на возможность рецидива данного заболевания.

Цель: анализ течения беременности и родов у пациентки с лимфомой Ходжкина.

Материалы и методы. Изучены медицинские документы (история болезни, индивидуальная карта течения беременности), проведено обследование и родоразрешение пациентки, беременность у которой наступила на фоне тяжелой онкологической патологии — лимфомы Ходжкина в стадии ремиссии.

Результат: изучен исход беременности и родов для пациентки и плода на фоне тяжелой онкологической патологии — лимфомы Ходжкина в стадии ремиссии.

Заключение. У женщины с серьезной онкопатологией — лимфомой Ходжкина в стадии ремиссии беременность была пролонгирована до доношенного срока и благополучно завершена. Пациентка в третий раз смогла испытать радость материнства.

Ключевые слова: беременность, роды, лимфома Ходжкина, рецидив, рефрактерное течение

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Борщева А.А., Перцева Г.М. Исход беременности и родов у пациентки с лимфомой Ходжкина. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 131–137. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-131-137>

Поступила 15.05.2019

Принята после доработки 27.06.2019

Опубликована 27.08.2019

OUTCOME OF PREGNANCY AND LABOUR IN A PATIENT WITH HODGKIN'S LYMPHOMA (CLINICAL CASE)

Alla A. Borscheva*, Galina M. Pertseva

Rostov State Medical University,
Nakhichevsky str., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

Background. Hodgkin's lymphoma (HL) is a malignant disease of lymphoid tissue, which is characterised by the appearance of giant Reed—Berezovsky—Sternberg cells in the lymph nodes affected by the pathological process. These cells can be detected through microscopic examination. Currently, HL is one of the most treatable oncological diseases. In recent years, the recovery rate in patients suffering from this pathology has increased (70–90%), almost reaching the recovery rate in patients starting treatment at the early stages. Given the above, the quality of life in these patients during remission is becoming more important, since most of them are women of childbearing age planning to have children. In this connection, it is of great importance to study the course of pregnancy and labour, along with their effect on the possibility of a relapse, in such patients.

Aim. In this paper, we set out to analyse the course of pregnancy and childbirth in a patient suffering from HL.

Materials and methods. We studied the medical records (including medical history and pregnancy records) of a patient whose pregnancy occurred in the setting of a severe oncological pathology – HL in remission. The patient underwent a thorough examination and the baby was successfully delivered.

Result. The outcome of pregnancy and childbirth for the patient and foetus was studied in the setting of a severe oncological pathology (HL in remission).

Conclusion. The pregnancy of a woman suffering from a serious oncological pathology (HL in remission) was prolonged to full-term and successfully completed. The patient was able to experience the joy of motherhood for the third time.

Keywords: pregnancy, childbirth, Hodgkin's lymphoma, relapse, refractory course

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

For citation: Borshcheva A.A., Pertseva G.M. Outcome of Pregnancy and Labour in a Patient with Hodgkin's Lymphoma (Clinical Case). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 131–137. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-131-137>

Submitted 15.05.2019

Revised 27.06.2019

Published 27.08.2019

Введение

Злокачественное заболевание лимфоидной ткани, характеризующееся появлением в лимфатических узлах гигантских клеток Рида — Бerezовского — Штернберга и обнаруживаемых при исследовании под микроскопом, называется лимфомой Ходжкина (ЛХ). Данное заболевание описано Томасом Ходжкином еще в 1832 году в его научных исследованиях [1]. А Самюэль Уилкс в 1865 году предложил назвать эту патологию в честь ее первооткрывателя «болезнью Ходжкина». Позднее по предложению Карла Штерн-

берга [2–4] данное заболевание стали называть лимфогранулематозом. Начиная с XX столетия прогресс в лечении этой патологии достиг значительных успехов. Данное заболевание стало практически излечимым у преобладающего количества пациентов. Вероятность положительных результатов в лечении даже поздних стадий заболевания достаточно высокая и достигает 60%. В ранних же стадиях излечиваются 80–90% больных, тем самым продолжительность жизни этих пациентов значительно увеличивается [1–3]. Но, несмотря на достигнутые успехи в ле-

чении пациентов с ЛХ, примерно у 10–20% больных исход может быть неблагоприятным вследствие рефрактерности заболевания и частого рецидивирования [5, 6]. В 2002 году выявлено 3377 случаев ЛХ у взрослого населения России. Заболевание чаще всего проявляло себя в молодом (20–29 лет) возрасте и после 55–60 лет, но не исключением были и другие возрастные категории. Разницы в частоте заболеваемости по половому признаку отмечено не было. В настоящее время летальность при ЛХ снизилась еще почти в два раза по сравнению с предыдущими годами. Это объясняется успехами в лечении. Опухолевый процесс сначала поражает лимфатическую систему (узлы, миндалины, селезенку), а затем охватывает и другие органы и системы. На сегодняшний день при ЛХ неизвестным остается источник опухоли [7, 8].

ЛХ — это одна из самых распространенных онкопатологий женщин детородного возраста [9, 10]. Поэтому вопросы наступления беременности, ее вынашивания и родоразрешения для них имеют огромное значение. Не меньшее значение имеет и вопрос влияния заболевания на течение беременности и влияние беременности на возможность возникновения рецидивов данной патологии. Эти вопросы окончательно не решены и остаются очень актуальными. Многие авторы считают, что беременность отрицательно влияет на течение ЛХ [4]. В связи с появлением новых современных подходов к диагностике и лечению ЛХ изменилась и тактика ведения пациентов как в активной фазе, так и в стадии ремиссии. Результаты анализа течения беременности женщин с ЛХ дали возможность сделать вывод, что продолжительность жизни не зависит от наличия или отсутствия беременности у этой группы пациенток, она была приблизительно одинаковой и в среднем составляла около 7,5 года с момента заболевания.

По данным литературы, сочетание ЛХ с беременностью может быть в нескольких вариантах. Беременность может наступить в стадии ремиссии заболевания, заболевание может быть впервые выявлено после наступления беременности и во время беременности может возникнуть рецидив [5]. ЛХ в стадии ремиссии не приводит к развитию осложнений во время беременности, в родах и послеродовом периоде и не оказывает отрицательное влияние на развитие новорожденного. Однако, несмотря на все вышесказанное, решение о разрешении пролонгирования наступившей беременности у пациенток с перенесенным онкологическим заболеванием или заболеванием в стадии ремиссии у акушеров-гинекологов было и остается под большим сомнением. Зачастую они не готовы к ведению такой беременности и настаивают

на ее прерывании во избежание новых рецидивов и осложнений. Что касается ЛХ в случае ее диагностирования во время беременности, доктора также настаивают на ее экстренном прерывании [11–14]. Однако необходимо учитывать тот факт, что появление и введение в схемы лечения препаратов, которые не проникают через плацентарный барьер, открывает новые возможности в лечении указанной патологии во время развивающейся беременности.

В настоящее время как зарубежные, так и некоторые наши клиники проводят лечение онкологических заболеваний на фоне пролонгирования беременности [15]. Это, как правило, происходит после завершения закладки органов и систем развивающегося плода, то есть во втором и третьем триместрах. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния беременности на прогноз заболевания. А ряд препаратов, используемых для лечения, не оказывают отрицательное влияние на плод и последующее развитие новорожденного. Мы хотим представить вашему вниманию случай течения беременности и родов у пациентки с ЛХ в стадии ремиссии. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Результаты и обсуждения

Повторно беременная N., 36 лет, 05.07.2017 обратилась в женскую консультацию по месту жительства в сроке 11–12 недель беременности для постановки на диспансерный учет. На момент обращения жалоб не предъявляла. Гинекологический анамнез: менструальная функция установилась с 13 лет, менструации регулярные (по 4 дня, через 29 дней). Акушерско-гинекологический анамнез — беременностей 4 (2 родов и 1 аборт). Первая беременность в 2005 году завершилась родоразрешением путем кесарева сечения (КС) по акушерским показаниям, в сроке 39 недель, родился живой плод женского пола, массой 3250 г. Вторая беременность в 2008 году на фоне лимфомы Ходжкина, II А стадии (нодулярный склероз), родоразрешение путем КС в сроке 30 недель (по медицинским показаниям), родился живой плод мужского пола, массой 1400 г. Третья беременность закончилась медицинским абортom по желанию в 2009 году. Рецидив заболевания имел место в 2010 году, с 2011 года — ремиссия. Настоящая беременность четвертая, желанная. Предгравидарной подготовки не проводилось.

Сопутствующая соматическая патология: хронический вирусный гепатит «С» с 2009 года,

вторичная пострадиационная плексопатия правого плечевого сплетения, нейроциркуляторная дистония (НЦД) по гипертоническому типу. В анамнезе операция по поводу пупочной грыжи (1999 год). Наследственный анамнез отягощен: отец умер от онкологического заболевания (рак толстой кишки) в возрасте 65 лет. При объективном обследовании: рост — 158 см, вес — 65 кг, ИМТ — 25,64 кг/м² (избыточная масса тела). Тоны сердца ясные, ритмичные, границы сердца не расширены. АД — 105/60 мм рт. ст. на обеих руках, Ps — 78 уд./мин. В легких — везикулярное дыхание. Молочные железы без патологических изменений. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень, селезенка не пальпируются. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Размеры таза: *Distancia spinarum* — 22 см, *Distancia cristarum* — 25 см, *Distancia trochanterica* — 27 см, *Conjugata externa* — 18 см. *Влагалищное исследование*: наружные половые органы развиты по женскому типу. Влагалище нерожавшей женщины. Слизистая шейки матки не изменена, шейка конической формы, длиной до 4,0 см, наружный зев закрыт. Матка подвижная, безболезненная при пальпации, мягкой консистенции, увеличена до 11–12 недель беременности, своды свободны. Крестцовая впадина емкая, экзостозов в полости малого таза нет. Выделения светлые, в умеренном количестве.

Диагноз при взятии на учет: беременность 11–12 недель. ОРСТ 1 ст., ОАГА. Рубец на матке (2). Резус-отрицательная принадлежность крови. Лимфома Ходжкина в стадии ремиссии. вторичная пострадиационная плексопатия правого плечевого сплетения, НЦД по гипертоническому типу, хронический вирусный гепатит С. По данным лабораторного обследования: в ОАК — гемоглобин 128 г/л, эр. $4,44 \times 10^{12}$ л, в коагулограмме — РФМК 5 мг/100 мл, тромбиновое время — 10,8 с, фибриноген — 5,33 мг. В мазке на флору лейкоциты 25–30 в поле зрения, флора смешанная умеренная (назначена санация — свечи гексикон № 10). Рекомендованы консультации гематолога, онколога-гематолога, невролога, инфекциониста (гепатолога), терапевта (кардиолога).

Заключение гематолога (13.06.2017): убедительных данных о патологии свертывающей системы нет. Приобретенная (гестационная) гиперфибриногенемия (умеренная). Назначен курантил по 25 мг 2 раза в день в течение 1 месяца, ангиовит по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2 месяцев. Рекомендовано динамическое наблюдение акушера-гинеколога по месту жи-

тельства, контроль маркеров тромбоцитопении. В динамике контроль коагулограммы проводился четыре раза. Показатели свертывающей системы находились в пределах средних референсных значений, соответствуя сроку гестации.

Консультация онколога-гематолога (20.06.2017): лимфома Ходжкина II А стадии, нодулярный склероз. Ремиссия с 2011 года. Состояние после химиолучевой терапии. Риск рецидива лимфомы на фоне беременности минимальный. Рекомендован контроль ОАК (тромбоциты) и ЛДГ, коагулограммы, РФМК+D-димер 1 раз в месяц. Специфическое противорецидивное лечение онкологом-гематологом не назначалось. В повторных контрольных исследованиях отклонений от нормы не выявлено.

Консультация невролога (28.07.2017): пациентка предъявляла жалобы на выраженную слабость в правой кисти (мышечная сила снижена до 2 баллов).

Заключение невролога: плексопатия правого плечевого сплетения, синдром Дежерин-Клюмпке с нарушением функции кисти. Пролонгирование беременности не противопоказано.

Консультация инфекциониста (21.09.2017): анализ ПЦР на РНК-HCV качественный положительный, вирусная нагрузка $1,9 \times 10^6$ МЕ/мл, незначительное повышение трансаминаз (АЛТ 53 Е/л, АСТ 33 Е/л). От проведения противовирусной терапии, а также любой метаболической терапии в период беременности и лактации рекомендовано отказаться.

Консультация кардиолога (21.09.2019): артериальная гипертензия. Рекомендовано: консультация офтальмолога, ежедневный контроль артериального давления (АД), режим сна-отдыха. При подъемах АД выше 130/90 мм рт. ст. рекомендован прием допегита по ½ таблетки 2 раза в день. За период беременности и контроля пациенткой АД дважды регистрировались его подъемы до 140/90 мм рт. ст.

Консультация офтальмолога (29.09.2017): ангиопатия сетчатки обоих глаз. Родоразрешение по акушерским показаниям. Пролонгирование беременности не противопоказано.

В сроке 27 недель (27.10.2017) впервые выявлены антирезус-антитела в титре 1:4. В дальнейшем титр антирезус-антител не повышался. При ультразвуковом исследовании органов малого таза в сроке 12 недель (*первое скрининговое исследование*) выявлен риск низкой плацентации (передняя стенка хориона достигала области внутреннего зева, частично перекрывая его), рубец на матке. В сроке 19–20 недель (*вто-*

рой скрининг) зарегистрирована незначительная пиелозктазия обеих почек плода, обнаружена внутриматочная перегородка, подтверждена низкая плацентация. В сроке 27 недель подтверждена пиелозктазия обеих почек плода. В сроке 32 недели (третий скрининг) установлено нарушение фетоплацентарной гемодинамики, замедление темпов роста плода. В дальнейшем проводился динамический контроль состояния плода (ДПМ, КТГ), показатели кровотока и состояние плода оставались в пределах нормы. От дородовой госпитализации в стационар пациентка отказалась и в сроке 38 недель беременности женщина поступила в родильное отделение в связи с началом родовой деятельности. Учитывая анамнез пациентки (2 рубца на матке), пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения в нижнем маточном сегменте. Родился живой доношенный мальчик массой 2500 г, длиной 46 см, с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы зажили первичным натяжением. Пациентка выписана домой на пятые сутки в удовлетворительном состоянии с ребенком под наблюдение соответствующих специалистов.

Заключение

Как видно из вышеизложенного, в данном случае беременность не оказала негативного влияния и не спровоцировала рецидив ЛХ. Противорецидивное лечение во время беременности не назначалось, так как риск рецидива лимфомы на фоне беременности онкологом-гематологом был признан минимальным. Совместное же ведение пациентки акушером-гинекологом, онкогематологом и другими смежными специалистами, контроль ее состояния и соответствующих лабораторных данных, а также тщательное выполнение пациенткой всех назначений и рекомендаций (указаны выше) способствовали благоприятному течению беременности и предотвратили возникновение возможных серьезных осложнений, которые могли ухудшить состояние как беременной, так и плода. У женщины с серьезной онкопатологией в стадии ремиссии, а также с наличием дополнительной сопутствующей экстрагенитальной патологии беременность была пролонгирована до доношенного срока и благополучно завершена рождением здорового доношенного новорожденного. Пациентка с серьезной экстрагенитальной патологией в третий раз смогла испытать радость материнства.

Список литературы

1. Павлов В.В., Богатырева Т.Н., Шахтарина С.В., Даниленко А.А. Оптимизация лучевого компонента в программах комбинированного химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина. В кн.: Цыба А.Ф., Мардынский Ю.С., редакторы. *Терапевтическая радиология*. М.: Медицинская книга; 2010. 461–504.
2. Шкляев С.С., Павлов В.В. Лимфома Ходжкина и «новый старый» бендамустин. *Клиническая онкогематология*. 2013; 6(2): 139–147.
3. Holmberg L., Maloney D.G. The role of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2011; 9(9): 1060–1071.
4. Богатырева Т., Павлов В., Шкляев С. Рецидивы лимфомы ходжкина: возможности продления жизни без высокодозной химиотерапии. *Врач*. 2012; 11: 5–8.
5. Anderson R.A., Brewster D.H., Wood R., Nowell S., Fischbacher C., Kelsey T.W., Wallace W.H.B. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Hum Reprod*. 2018; 33(7): 1281–1290. DOI: 10.1093/humrep/dey216
6. Kroll-Balcerzak R., Baranska M., Gil L., Kazmierczak M., Balcerzak A., Izycki D. Hodgkin lymphoma in pregnancy — current management practice based on case report series. *Ginek. Pol.* 2019; 90(4): 233–234. DOI: 10.5603/GP.2019.0042
7. Gaudio F., Nardelli C., Masciandaro P., Perrone T., Laddaga F.E., Curci P., Depalo R., Cicinelli E., Specchia G. Pregnancy rate and outcome of pregnancies in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* 2019; 98(8): 1947–1952. DOI: 10.1007/s00277-019-03684-0
8. Wheaton L., Alexander S. Pregnancy screening and contraceptive counseling in young women with hodgkin lymphoma: a single center retrospective review. *J Adolesc. Young. Adult. Oncol.* 2019; 8(3): 349–353. DOI: 10.1089/jayao.2018.0156
9. Alami Z., Bouhafa T., Elmazghi A., Hassouni K. Therapeutic approach against malignant Hodgkin's lymphoma during pregnancy: about a case and literature review. *Pan. Afr. Med. J.* 2018; 30: 20. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.20.14662
10. Møller H., Purushotham A., Linklater K.M., Garmo H., Holmberg L., Lambe M., Yallop D., Devereux S. Recent childbirth is an adverse prognostic factor in breast cancer and melanoma, but not in Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Cancer*. 2013; 49(17): 3686–3693. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.047
11. Corazzelli G., Angrilli F., D'Arco A., Ferrara F., Musto P., Guarini A., Cox M.C., Stelitano C., Storti S., Iannitto E., Falorio S., Califano C., Amore A., Arcamone M., De Filippi R., Pinto A. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2013; 160(2): 207–215. DOI: 10.1111/bjh.12120

12. Boltežar L., Pintarić K., Jezeršek Novaković B. Fertility in young patients following treatment for Hodgkin's lymphoma: a single center survey. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33(3): 325–333. DOI: 10.1007/s10815-015-0636-6
13. Connors J.M. I. Hodgkin lymphoma: special challenges and solutions. *Hematol. Oncol.* 2015; 33(Suppl 1): 21–24. DOI: 10.1002/hon.2210
14. Peccatori F.A., Azim H.A. Jr, Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N., Kesic V., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24(Suppl 6):vi160–170. DOI: 10.1093/annonc/mdt199
15. Moshe Y., Bentur O.S., Lishner M., Avivi I. The management of Hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur. J. Haematol.* 2017; 99(5): 385–391. DOI: 10.1111/ejh.12956

References

1. Pavlov V.V., Bogatyreva T.N., Shakhtarina S.V., Danilenko A.A. *Optimizatsiya lucheвого компонента v programmakh kombinirovannogo khimioluchevogo lecheniya bol'nykh limfomoi Khodzhkina*. V kn.: Tsyba A.F., Mardynskii Yu.S., redaktory. *Terapevticheskaya radiologiya [Therapeutic radiology]*. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2010. 461–504. (In Russ.).
2. Shklyayev S.S., Pavlov V.V. Hodgkin's lymphoma and a "new old" bendamustine. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013; 6(2): 139–147. (In Russ., English abstract).
3. Holmberg L., Maloney D.G. The role of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2011; 9(9): 1060–1071.
4. Bogatyreva T., Pavlov V., Shklyayev S. Recurrent Hodgkin's lymphoma: possibilities for prolonging life without high-dose chemotherapy. *Vrach.* 2012; 11: 5–8. (In Russ., English abstract).
5. Anderson R.A., Brewster D.H., Wood R., Nowell S., Fischbacher C., Kelsey T.W., Wallace W.H.B. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Hum Reprod.* 2018; 33(7): 1281–1290. DOI: 10.1093/humrep/dey216
6. Kroll-Balcerzak R., Baranska M., Gil L., Kazmierczak M., Balcerzak A., Lzycki D. Hodgkin lymphoma in pregnancy — current management practice based on case report series. *Ginek. Pol.* 2019; 90(4): 233–234. DOI: 10.5603/GP.2019.0042
7. Gaudio F., Nardelli C., Masciandaro P., Perrone T., Laddaga F.E., Curci P., Depalo R., Cicinelli E., Specchia G. Pregnancy rate and outcome of pregnancies in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* 2019; 98(8): 1947–1952. DOI: 10.1007/s00277-019-03684-0
8. Wheaton L., Alexander S. Pregnancy screening and contraceptive counseling in young women with Hodgkin lymphoma: a single center retrospective review. *J Adolesc. Young. Adult. Oncol.* 2019; 8(3): 349–353. DOI: 10.1089/jayao.2018.0156
9. Alami Z., Bouhafa T., Elmazghi A., Hassouni K. Therapeutic approach against malignant Hodgkin's lymphoma during pregnancy: about a case and literature review. *Pan. Afr. Med. J.* 2018; 30: 20. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.20.14662
10. Møller H., Purushotham A., Linklater K.M., Garmo H., Holmberg L., Lambe M., Yallop D., Devereux S. Recent childbirth is an adverse prognostic factor in breast cancer and melanoma, but not in Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49(17): 3686–3693. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.047
11. Corazzelli G., Angrilli F., D'Arco A., Ferrara F., Musto P., Guarini A., Cox M.C., Stelitano C., Storti S., Iannitto E., Falorio S., Califano C., Amore A., Arcamone M., De Filippi R., Pinto A. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2013; 160(2): 207–215. DOI: 10.1111/bjh.12120
12. Boltežar L., Pintarić K., Jezeršek Novaković B. Fertility in young patients following treatment for Hodgkin's lymphoma: a single center survey. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33(3): 325–333. DOI: 10.1007/s10815-015-0636-6
13. Connors J.M. I. Hodgkin lymphoma: special challenges and solutions. *Hematol. Oncol.* 2015; 33(Suppl 1): 21–24. DOI: 10.1002/hon.2210
14. Peccatori F.A., Azim H.A. Jr, Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N., Kesic V., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24(Suppl 6): vi160–70. DOI: 10.1093/annonc/mdt199
15. Moshe Y., Bentur O.S., Lishner M., Avivi I. The management of Hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur. J. Haematol.* 2017; 99(5): 385–391. DOI: 10.1111/ejh.12956

Сведения об авторах / Information about the authors

Борщева Алла Александровна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru, тел.: +7 (918) 554-01-83;

пер. Братский, д. 48, кв. 13, г. Ростов-на-Дону, 344082, Россия.

Перцева Галина Маргосовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Alla A. Borscheva* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University.

Corresponding author: e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru, tel.: +7 (918) 554-01-83;

Bratskiy per., 48-13, Rostov-on-Don, 344082, Russia.

Galina M. Pertseva — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

БОРИС НИКОЛАЕВИЧ ЭСПЕРОВ

(к 100-летию со дня рождения)



*Борис Николаевич
Эсперов*

Профессор **Борис Николаевич Эсперов** родился 29 июля 1919 года в г. Перми в семье врача. Мама Бориса Николаевича — Анна Ивановна Попова учительствовала. Происхождение своего отца Борис Николаевич вел от потомственных священнослужителей нескольких поколений. Б. Н. Эсперов с отличием окончил среднюю школу. В 1941 году окончил Свердловский медицинский институт и сразу был направлен служить в Красную армию в связи с началом Великой Отечественной войны. Он сутками оперировал в медсанбате. Были большие потери в личном составе, Борис Николаевич тоже был тяжело ранен и попал в плен. К концу войны Б. Н. Эсперов оказался в американской зоне оккупации. Возвращение на Родину было и нескорым, и непростым. Вернулся только 1946 году.

Спустя два месяца в том же году Б. Н. Эсперов был принят в Куйбышевский медицинский институт ординатором клиники госпитальной хирургии, которой руководил заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Александр Михайлович Аминев. В эти годы особенно проявились основные качества Бориса Николаевича — целеустремленность, энергия, огромная работоспособность и тяга к научным исследованиям. В 1954 году он избирается на должность ассистента кафедры госпитальной хирургии и уже на следующий год успешно защищает кандидатскую диссертацию на тему: «Некоторые вопросы внутрибрюшного давления».

Борис Николаевич много оперирует в различных областях человеческого организма. Работа в коллективе клиники, частые вылеты и выезды в районные и участковые больницы способствовали формированию клинического хирургического мышления, овладению техникой ряда сложных операций. Борисом Николаевичем уже в 1952 году была выполнена под местной анестезией чресплевральная резекция кардиального отдела пищевода по поводу его рака. В то время такие операции производились еще редко и были доступны небольшому кругу опытных хирургов. В 1957 году Б. Н. Эсперов избирается на должность доцента. В 1963 году Борис Николаевич успешно защитил докторскую диссертацию на тему: «Клиника и хирургическое лечение грыж межпозвоночных дисков».

В марте 1964 года Борис Николаевич Эсперов по конкурсу избирается на должность заведующего кафедрой госпитальной хирургии Кубанского медицинского института имени Красной армии, которой руководил в течение последующих 22 лет.

Благодатная почва, созданная Г. Н. Лукьяновым для подготовки специализированных кадров, позволила Б. Н. Эсперову очень быстро организовать ряд курсов и кафедр. При нем были созданы курсы анестезиологии и реанимации, урологии, онкологии, военно-полевой хирургии, ортопедии и травматологии, детской хирургии, нейрохирургии, хирургической стоматологии.



Рис. 1. Оперирует проф. Б. Н. Эсперов, ассистирует аспирантка И. И. Худoley
 Fig 1. Professor B. Esperov assisted by a postgraduate student I. Khudoley is performing an operation

Борис Николаевич был интеллигентным, образованным, смелым и хорошо оснащенным хирургической техникой врачом. Он первый на Кубани стал оперировать новорожденных с трахеопищеводными свищами, также первым на Кубани стал применять лапароскопию в диагностике острых заболеваний живота, ваготомию при urgentных осложнениях язвенной болезни, панкреатэктомию при тотальном некрозе поджелудочной железы

Круг практической хирургии и научных исследований Б. Н. Эсперова был необычайно широк. Его в равной мере интересовали вопросы нейрохирургии и детской хирургии, травматологии и проктологии, хирургической стоматологии и анестезиологии, абдоминальной и торакальной хирургии, сосудистой хирургии (заболевания артерий и вен нижних конечностей).

Борис Николаевич умел разглядеть среди массы молодых людей тех, кто склонен к преподавательской и научно-исследовательской деятельности. Ведь неслучайно все 25 преподавателей кафедры, пришедших на работу при Б. Н. Эсперове, стали профессорами, доцентами, кандидатами медицинских наук.

Под руководством Бориса Николаевича Эсперова было успешно защищено 6 докторских и 42 кандидатские диссертации. Его ученики стали заведующими почти всеми кафедрами хирургического профиля (Ю. П. Савченко — кафедра

общей хирургии; В. А. Полянский — кафедра факультетской хирургии; В. А. Авакимян — кафедра госпитальной хирургии; А. И. Афаунов — кафедра ортопедии и травматологии; В. М. Бенсман — кафедра детской хирургии, А. М. Томников — кафедра нейрохирургии; В. А. Каселев — кафедра хирургической стоматологии; Г. Н. Сычев — кафедра сосудистой хирургии).

Он учил молодых хирургов искусству рукоделия (рис. 1).

Борис Николаевич многие годы возглавлял Краснодарское научное медицинское общество хирургов.

Б. Н. Эсперов часто выступал с докладами на различных конференциях и съездах хирургов СССР по вопросам нейрохирургии и общей хирургии.

Умер Борис Николаевич Эсперов 24 августа 1989 года. Мы благодарны Богу, что он послал нам такого большого ученого, талантливого научного руководителя и прекрасного человека. Нам выпала удача работать под руководством Бориса Николаевича Эсперова, и память о нем навсегда сохранится в наших умах и сердцах.

*Кафедра госпитальной хирургии
 Кубанского государственного
 медицинского университета*

[illegible]

