

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
28
Vol.

№ 2, 2021



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 28, №2, 2021

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. 28, #2, 2021

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

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

Зефилов Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик 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 профилактики и борьбы с инфекциями» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Кулаков Анатолий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской

академии наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

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

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

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

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

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

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

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 порублеваний 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);

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

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 кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

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

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

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

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);

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, 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 № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.04.2021

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 Dermatovenereology and Cosmetology at the Federal State Budgetary

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

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

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

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

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

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

Sergey G. Kanorskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary

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);

Christoph Neumayer — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

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 Ob-

stetrics 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, Academician 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. Abdulkherimov — 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);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aleksandr N. Sencha — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Visual Diagnostics of the Federal State Budgetary Institution "V.I. Kulakov Na-

tional 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);

Stepanova Yuliya Aleksandrovna — Doctor of Medicine, Professor of Department of Radiation Diagnostics of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I. M. Sechenov First Moscow State Medical University”, of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia), Academic Secretary of the Federal State Budgetary Institution “Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery”, of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia);

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

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

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

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 BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	17 April 2021

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Григорьян А. Ю., Бежин А. И., Панкрушева Т. А., Чекмарева М. С., Жилева Л. В., Мишина Е. С.
Применение многокомпонентного раневого покрытия в лечении гнойных ран:
рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование ······ 16

- Дроздов Е. С., Топольницкий Е. Б., Клоков С. С., Дибина Т. В.
Прогнозирование риска развития послеоперационной панкреатической фистулы
у пациентов, перенесших дистальную резекцию поджелудочной железы:
ретроспективное контролируемое исследование ······ 33

- Скибицкий В. В., Васильев В. Ю., Фендрикова А. В.
Солечувствительность и хронофармакотерапия артериальной гипертензии.
Возможности повышения эффективности антигипертензивных препаратов:
контролируемое рандомизированное исследование ······ 46

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Славинский А. А., Чуприненко Л. М., Вережкина В. С., Севостьянова Е. С.
Нейтрофильные лейкоциты крови и клеточного инфильтрата в диагностике активности
воспалительного процесса при хроническом эндометрите: проспективное
нерандомизированное контролируемое исследование ······ 59

ОБЗОРЫ

- Блажняя Л. П., Авдеева М. Г., Мошкова Д. Ю.
Клинические маски иксодового клещевого боррелиоза и сложности диагностики:
систематический обзор ······ 73

- Бурлуцкая А. В., Коваленко Н. С., Статова А. В.
Обменные нефропатии у детей: систематический обзор ······ 90

- Тлиш М. М., Осмоловская П. С.
Красный плоский лишай. Современные методы терапии: систематический обзор ······ 104

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Гордеева Е. К., Поморцев А. В., Васина И. Б., Асриянц М. А., Садовникова Т. А.
Фето-фетальный трансфузионный синдром при бихориальной биамниотической двойне:
клинический случай ······ 120

- Семенов Ф. В., Резников Р. В., Стреляев А. А.
Новообразование сосцевидного отростка: клинический случай ······ 135

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

- Буштырева И. О., Кузнецов Н. Б., Дмитриева М. П., Машкина Е. В.,
Оксенюк О. С., Баринаева В. В.
Полиморфизм гена интерлейкина-18 у беременных с преждевременным разрывом
плодных оболочек: исследование «Случай — контроль» ······ 144

- Клименко Я. В., Мильченко Н. О., Мороз А. Н., Павлюченко И. И., Алексеенко Е. А.
Влияние амброзийного пыльцевого дождя в городе Краснодаре на развитие и течение
аллергических заболеваний в динамике трех лет: нерандомизированное контролируемое
исследование ······ 157

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

- Arsen Yu. Grigoryan, Alexander I. Bezhin, Tatiana A. Pankrusheva, Marina S. Chekmareva, Lyudmila V. Zhilyaeva, Ekaterina S. Mishina**
Multicomponent coating in purulent wound healing: a randomised controlled experimental study · · · · 16

- Evgeniy S. Drozdov, Evgeniy B. Topolnitskiy, Sergej S. Klovov, Tat'yana V. Dibina**
Pancreatic fistula risk assessment after distal pancreatectomy: a retrospective controlled study · · · · 33

- Vitaliy V. Skibitskiy, Vladimir Yu. Vasil'ev, Alexandra V. Fendrikova**
Salt sensitivity and timed drug therapy in arterial hypertension. Enhancing antihypertensive drug efficacy: a controlled randomised trial · · · · · 46

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

- Alexander A. Slavinsky, Lyudmila M. Chuprinenko, Veronika S. Verevkina, Ekaterina S. Sevostyanova**
Blood and cell infiltrate neutrophilic leucocytes As inflammation markers in chronic endometritis: A prospective non-randomised controlled trial · · · · · 59

REVIEWS

- Lyudmila P. Blazhnyaya, Marina G. Avdeeva, Dar'ya Yu. Moshkova**
Clinical mimics and diagnostic challenges in tick-borne borreliosis: a systematic review · · · · · 73

- Alla V. Burlutskaya, Natalya S. Kovalenko, Anastasia V. Statova**
Metabolic infant nephropathies: a systematic review · · · · · 90

- Marina M. Tlish, Polina S. Osmolovskaya**
Lichen planus ruber, current therapy: a systematic review · · · · · 104

CLINICAL CASES

- Elena K. Gordeeva, Alexey V. Pomortsev, Irina B. Vasina, Maria A. Asriants, Tatyana A. Sadovnikova**
Foeto-foetal transfusion syndrome in dichorionic diamniotic twins: a clinical case · · · · · 120

- Fedor V. Semenov, Roman V. Reznikov, Artem A. Strelyaev**
Mastoid neoplasm: a clinical case · · · · · 135

SHORT COMMUNICATIONS

- Irina O. Bushtyрева, Natal'ya B. Kuznetsova, Mariya P. Dmitrieva, Elena V. Mashkina, Oksana S. Oksenyuk, Viktoriya V. Barinova**
Interleukin-18 gene polymorphism in pregnancy With premature rupture of membranes: A case-control study · · · · · 144

- Yana V. Klimenko, Nadezhda O. Milchenko, Anatoly N. Moroz, Ivan I. Pavlyuchenko, Elena A. Alekseenko**
Ragweed pollen rain impact on allergy rate and severity in Krasnodar: a three-year non-randomised controlled study · · · · · 157

ПРИМЕНЕНИЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. Ю. Григорьян*, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева, М. С. Чекмарева,
Л. В. Жиляева, Е. С. Мишина

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. Проблема лечения гнойных ран остро стоит перед врачами хирургического профиля, данная патология встречается у 30–35% пациентов. Кроме того, возбудители раневой инфекции все чаще проявляют резистентность к имеющимся лекарственным средствам. В связи с этим имеется необходимость поиска и разработки новых комбинаций, оказывающих разнонаправленное действие на течение раневого процесса.

Цель исследования — в эксперименте на модели гнойной раны оценить эффективность разработанного многокомпонентного раневого покрытия, содержащего диоксидин, метилурацил, метронидазол, лидокаина гидрохлорид, иммобилизованные на основе полиэтиленоксида и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, в сравнении с официальным препаратом — раневое покрытие на основе пчелиного воска и прополиса, на поверхность которого нанесена диоксидиновая мазь.

Методы. В первую очередь были исследованы спектр противомикробной активности (дискодиффузным методом) и местноанестезирующий эффект (метод Ренье) разработанного раневого покрытия. Течение раневого процесса исследовали на модели гнойной раны у 72 крыс породы Вистар, которые были разделены на 2 равные группы. Применяли следующие методы: визуальная оценка состояния раны (сроки очищения поверхности ран, отсутствие отека тканей вокруг ран, появление грануляций и эпителизации), оценка планиметрических показателей (площадь ран, скорость заживления, процент уменьшения площади ран), степень обсемененности ран, измерение pH ран, морфометрия клеточного состава на микропрепаратах ран (подсчет гранулоцитов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов, расчет клеточного индекса). Лечение проводили в течение 15 дней с ежедневными перевязками.

Результаты. Исследование зон задержки роста возбудителей раневой инфекции показало высокую эффективность разработанного раневого покрытия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Был доказан местноанестезирующий эффект раневого покрытия, который достоверно превосходил официальный препарат по продолжительности действия. Процент уменьшения площади ран в опытной группе уже на 10-е сутки составлял 94,2 (93,7; 94,8)%, а в контрольной — 86 (84,2; 88,8)% (различия статистически достоверны). Максимальная скорость заживления в обеих группах была отмечена в первую фазу раневого процесса и была в 1,4 раза выше в опытной группе по сравнению с контрольной. К 8-м суткам наблюдения уровень обсемененности ран в опытной группе был достоверно ниже, чем в контрольной ($p = 0,0075$). Была обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем pH ран и количеством фибробластов в ране и положительная корреляционная связь между уровнем pH и обсемененностью ран.

Заключение. На основании проведенного исследования можно заключить, что разработанное раневое покрытие обладает высокой эффективностью против возбудителей раневой инфекции и положительно влияет на течение раневого процесса, сокращая первую фазу раневого процесса и стимулируя пролиферативные процессы во второй фазе.

Ключевые слова: лечение раны, раневое покрытие, pH раны, морфометрия раны, модель гнойной раны, диоксидин, метронидазол, метилурацил, лидокаина гидрохлорид

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Чекмарева М.С., Жилыева Л.В., Мишина Е.С. Применение многокомпонентного раневого покрытия в лечении гнойных ран: рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 16–32. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-16-32>

Поступила 10.12.2020

Принята после доработки 04.02.2021

Опубликована 27.04.2021

MULTICOMPONENT COATING IN PURULENT WOUND HEALING: A RANDOMISED CONTROLLED EXPERIMENTAL STUDY

Arsen Yu. Grigoryan*, Alexander I. Bezhin, Tatiana A. Pankrusheva,
Marina S. Chekmareva, Lyudmila V. Zhilyaeva, Ekaterina S. Mishina

Kursk State Medical University

Karla Marksa str., 3, Kursk, 305041, Russia

ABSTRACT

Background. Purulent wound healing is a pressing surgical challenge relevant in 30–35% of patient cases. To the more, wound infectious agents elaborate resistance to available drugs warranting the development of new drug combinations exerting a multidirectional effect on the wound process.

Objective. Using a purulent wound model to experimentally evaluate the efficiency of a new multicomponent wound coating comprised of polyethylene oxide and carboxymethylcellulose sodium-immobilised dioxidine, methyluracil, metronidazole and lidocaine hydrochloride in comparison with a legal approved wound coating drug preparation of beeswax and propolis-based dioxidine ointment.

Methods. The antimicrobial activity range (disk-diffusion method) and local anaesthetic effect (Rainier's method) of the developed wound coating have been assessed. The healing process was studied in a purulent wound model with 72 Wistar rats divided between two equal groups. The following methods were applied: visual wound inspection (wound cleansing time, absence of wound-surrounding tissue oedema, granulation and epithelisation), planimetric parameter estimation (wound area, healing rate, wound area reduction ratio), wound contamination and pH measurement, wound section cell morphometry (granulocyte, macrophage, lymphocyte and fibroblast counts, cell index estimation). Daily dressings were applied for 15 days.

Results. The developed wound coating exhibited high efficiency against Gram-positive and Gram-negative bacteria in the zone of inhibition tests. Its local anaesthetic effect was significantly superior to the approved drug by the duration of action. The wound area reduction was 94.2 (93.7; 94.8)% in the experimental group and 86 (84.2; 88.8)% in the control (differences statistically significant) already on day 10. A maximal healing rate in both groups was registered in phase 1 of the wound process being 1.4 times higher in experiment compared to the

control. The wound contamination was significantly lower in experiment vs. control on day 8 ($p = 0.0075$). Wound pH negatively correlated with the fibroblast count and positively — with the contamination level.

Conclusion. The study demonstrates high efficiency of the developed wound coating against infectious agents and its positive healing impact via reducing phase 1 and stimulating proliferation in phase 2 of the wound process.

Keywords: wound treatment, wound dressing, wound pH, wound morphometry, purulent wound model, dioxidine, metronidazole, methyluracil, lidocaine hydrochloride

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

For citation: Grigoryan A.Yu., Bezhin A.I., Pankrusheva T.A., Chekmareva M.S., Zhilyaeva L.V., Mishina E.S. Multicomponent coating in purulent wound healing: A randomised controlled experimental study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 16–32 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-16-32>

Submitted 10.12.2020

Revised 04.02.2021

Published 27.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из насущных проблем в хирургии является местная медикаментозная терапия гнойно-воспалительного поражения кожи и мягких тканей [1, 2], частота которых достигает 30–35% в структуре стационаров хирургического профиля [3, 4]. Кроме того, нагноение ран после плановых операций встречается в 2–5% случаев [5, 6]. В системе амбулаторного звена обращаемость по поводу раневых дефектов составляет 35–60% [7]. Несмотря на наличие в арсенале у врача современных способов для локального физического и механического воздействия на гнойную рану, лечение ран под повязкой является актуальной задачей, особенно на догоспитальном этапе [8–10]. В связи с увеличением резистентных штаммов микроорганизмов, которые вызывают гнойно-воспалительный процесс [11–14], следует разрабатывать новые комбинации лекарственных средств для одномоментного воздействия на различные структуры микробной клетки для ее уничтожения. Помимо бактерицидного воздействия современные многокомпонентные лекарственные композиции также должны обладать сорбционными, анальгезирующими свойствами, стимулировать регенерацию тканей [15–21]. К сожалению, в современном многообразии препаратов для лечения ран нет универсального средства, также при выборе лекарственного средства необходимо помнить о фазности течения раневого процесса. Немаловажную роль играет основа препарата, которая должна обладать сорбционными свойствами, и при этом в ране должна сохраняться влажная среда для оптимального заживления. Раневые покрытия в виде пленок и губок наиболее полно отвечают всем этим

требованиям, дополнительным плюсом служит возможность моделирования раневого покрытия в соответствии с формой раневого дефекта. Таким образом, разработка новых лекарственных комбинаций для воздействия на течение раневого процесса является приоритетной задачей в современной хирургии.

Цель исследования — в эксперименте на модели гнойной раны оценить эффективность разработанного многокомпонентного раневого покрытия, содержащего диоксидин, метилурацил, метронидазол, лидокаина гидрохлорид, иммобилизованные на основе полиэтиленоксида и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, в сравнении с официальным препаратом — раневое покрытие на основе пчелиного воска и прополиса, на поверхность которого нанесена диоксидиновая мазь.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование было проведено на 72 крысах-самцах породы Вистар, которым под ингаляционным масочным наркозом изофлураном 2,5 об.% со скоростью потока 0,8 л/мин (R540, RWD Life Sciences) по методике П. И. Толстых моделировали в области спины гнойную рану площадью 250 мм², в полученную рану вводили марлевый шарик, пропитанный 24-часовой взвесью, содержащей в 1 мл 10⁹ микробных тел золотистого стафилококка.

После моделирования раны животные были рандомизированы (случайным образом) на 2 группы по 36 в каждой: контрольная, в которой лечение проводили раневым покрытием

ем на основе пчелиного воска и прополиса, на поверхность которого нанесена диоксидиновая мазь (с целью недопущения конфликта интересов торговое название раневого покрытия не приводится); опытная — лечение проводили разработанным раневым покрытием (патент РФ № 2646462) следующего состава (массовые доли): метронидазол — 1,0, лидокаина гидрохлорид — 2,0, метилурацил — 2,0, глицерин — 1,0, полиэтиленоксид с молекулярной массой 400 — 1,0, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы — 1,75, раствор диоксида (1%) — 91,25. Как видно из состава, основным компонентом является диоксидин, в связи с чем при поиске официального раневого покрытия для сравнения упор делался именно на содержание диоксида. Наиболее удовлетворяющим требованиям явилось раневое покрытие на основе пчелиного воска и прополиса, на поверхность которого нанесена диоксидиновая мазь, из аннотации которого следует, что покрытие является антибактериальным препаратом широкого спектра действия: обладает высокой антимикробной активностью не только в отношении аэробных грамположительных и грамотрицательных, но и анаэробных микроорганизмов, и одним из показаний к применению являются гнойные раны.

До начала эксперимента *in vivo* в исследовании *in vitro* была оценена противомикробная активность исследуемых покрытий и наличие местноанестезирующего эффекта разработанного раневого покрытия.

Критерии соответствия

Для моделирования раны были отобраны крысы-самцы без внешних признаков заболеваний, прошедшие карантин в виварии Курского государственного медицинского университета. В исследование были включены животные, у которых в процессе моделирования сформировалась гнойная рана со всеми характерными признаками (гиперемия и отек кожи вокруг дефекта, скудное гнойное отделяемое из раны).

Условия проведения

Животные содержались в индивидуальных клетках на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде. Исследование выполнялось на базе лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии научно-исследовательского института экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Продолжительность исследования

Лечение проводили в течение 15 суток с ежедневными перевязками. Измерения и забор материала проводили на 1, 3, 5, 8, 10 и 15-е сутки.

Описание медицинского вмешательства

При ежедневных перевязках животные контрольной группы получали лечение путем аппликации на рану раневого покрытия на основе пчелиного воска и прополиса, на поверхность которого нанесена диоксидиновая мазь; животным в опытной группе смену повязки производили ежедневно путем аппликации на рану разработанного раневого покрытия (патент РФ № 2646462). Предварительно форма раневых покрытий, применяемых в контрольной и опытной группах, моделировалась в соответствии с формой и размером раневого дефекта. Следует отметить, что при пропитывании раневым отделяемым разработанное раневое покрытие увеличивалось в объеме и переходило в гелеобразное состояние, при отсутствии отделяемого из раны покрытие прилипало к дну раны, и к моменту следующей смены повязки подвергалось биodeградации.

Исходы исследования

Основным исходом исследования явилось полное закрытие раневого дефекта в обеих группах и наблюдаемые при этом различия между контрольной и опытной группой. Таким образом, было проанализировано течение раневого процесса (сокращение площади ран, скорость заживления, pH ран, обсемененность, клеточный состав раны) при применении разработанного раневого покрытия в сравнении с официальным препаратом.

Дополнительным ожидаемым результатом исследования было обнаружение корреляционной связи между уровнем pH ран и количеством фибробластов в ране и между уровнем pH и обсемененностью ран.

Анализ в подгруппах

Методы регистрации исходов

В исследовании *in vitro* была оценена противомикробная активность исследуемых покрытий в отношении следующих тест-штаммов грамположительных микроорганизмов: *Bacillus cereus* ATCC 10702 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, а также грамотрицательных — *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и в отношении *Candida albicans* ATCC 885–653. Исследование было выполнено дискодиффузным методом для определения зон задержки роста вышеперечисленных возбудителей.

Для подтверждения наличия местноанестезирующего эффекта разработанного раневого покрытия применяли метод Ренье (в данном случае в качестве контроля использовали 2% лидокаиновую мазь, т.к. контрольное раневое покрытие не обладает анестезирующей активностью), для исследования разработанного раневого покрытия его предварительно смачивали 0,1 мл 0,9% водным раствором хлорида натрия для перехода в гелеобразное состояние, эксперимент был выполнен на 20 кроликах породы Шиншилла, которым в конъюнктивальный мешок глаза помещали 0,2 г исследуемого образца. Фиксировали время наступления анестезии, продолжительность полной и общей анестезии, а также рассчитывали индекс Ренье.

Визуальная оценка течения раневого процесса: регистрировали сроки очищения поверхности ран, отсутствие отека тканей вокруг ран, появление грануляций и эпителизации.

Планиметрический метод Л.Н. Поповой позволял оценить динамику таких математических показателей, как площадь раны (S), скорость заживления (СЗ) и процент уменьшения площади раны (ПУП).

Микробиологическое исследование включало количественное определение микроорганизмов в динамике в 1 г ткани инфильтрата по методике, описанной на рисунке 1 (Государственная фармакопея РФ, издание XIV, ОФС. 1.2.4.0002.18).

pH-метрический — проводили измерение pH раневой поверхности с помощью pH метра PH 98110 Kelilong (Китай).

Морфометрический — проводили подсчет клеток (гранулоциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты) на срезах микропрепаратов ран, окрашенных гематоксилином и эозином. Кроме того, рассчитывали клеточный индекс (КИ): отношение клеток гистиоцитарного ряда (клеток-резидентов) к клеткам воспалительного инфильтрата (клеткам-нерезидентам). При значении клеточного индекса <1 делали вывод о преобладании воспалительных изменений, характерных для первой фазы течения раневого процесса, при значении >1 делали вывод о преобладании пролиферативных процессов, характерных для второй фазы.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки составил 36 животных в каждой группе, в последующем на каждом этапе выводили из эксперимента по 6 крыс (данный материал направлялся для микробиологического и морфологического исследования), расчеты по-

казателей остальных методов исследования происходили по остаточному принципу, т.е. 1-е сутки — 36 измерений, 3-и сутки — 30, 5-е сутки — 24, 8-е сутки — 18, 10-е сутки — 12, 15-е сутки — 6. Учитывая анализ литературы и опыт предыдущих собственных исследований, считаем данный размер выборки достаточным для подобного рода экспериментальных исследований.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных проведена при помощи программ Microsoft Excel 2010 и Statistica v. 6.0, числовые признаки описывали как медиана, 25-й и 75-й перцентили (Me (25;75)). Для отражения статистически значимых различий между сравниваемыми группами применяли U-критерий Манна — Уитни. Корреляционный анализ был проведен с применением коэффициента r Спирмена. Критический уровень значимости статистических различий принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Исследование было проведено на модели гнойной раны у 72 крыс породы Вистар. После формирования гнойной раны подопытные были разделены на 2 группы по 36 особей. В опытной группе лечение проводили разработанным авторами раневым покрытием в виде пленки, которое обладает сорбционной, анальгезирующей, бактерицидной активностью и содержит компонент, стимулирующий регенерацию. В качестве контроля во второй группе использовали официальное раневое покрытие на основе пчелиного воска и прополиса, на поверхность которого нанесена диоксидиновая мазь. Перевязки проводили ежедневно в течение 15 суток. Вывод животных из эксперимента и контрольные измерения проводили на 1, 3, 5, 8, 10, 15-е сутки с последующей статистической обработкой полученных результатов (рис. 2).

Основные результаты исследования

Результаты оценки анестезирующей активности представлены на рисунках 3 и 4. Следует отметить, что время наступления анестезии в контрольной и опытной группах было одинаковым (60,5 (60; 61) и 60 (60; 60,5) секунд соответственно, $p = 0,341$). По показателям полной анестезии, общей анестезии и индексу Ренье (рис. 3 и 4) между контрольной и опытной группой наблюдалось статистически значимое различие ($p < 0,001$), что свидетельствовало о наличии анестезирующей активности у исследуемого раневого покрытия в 1,4 раза продолжительнее, чем у контрольного образца.



Рис. 1. Схема определения обсемененности ран.
Fig. 1. Wound contamination assessment flowchart.



Рис. 2. Схема исследования.
Fig. 2. Experimental design.

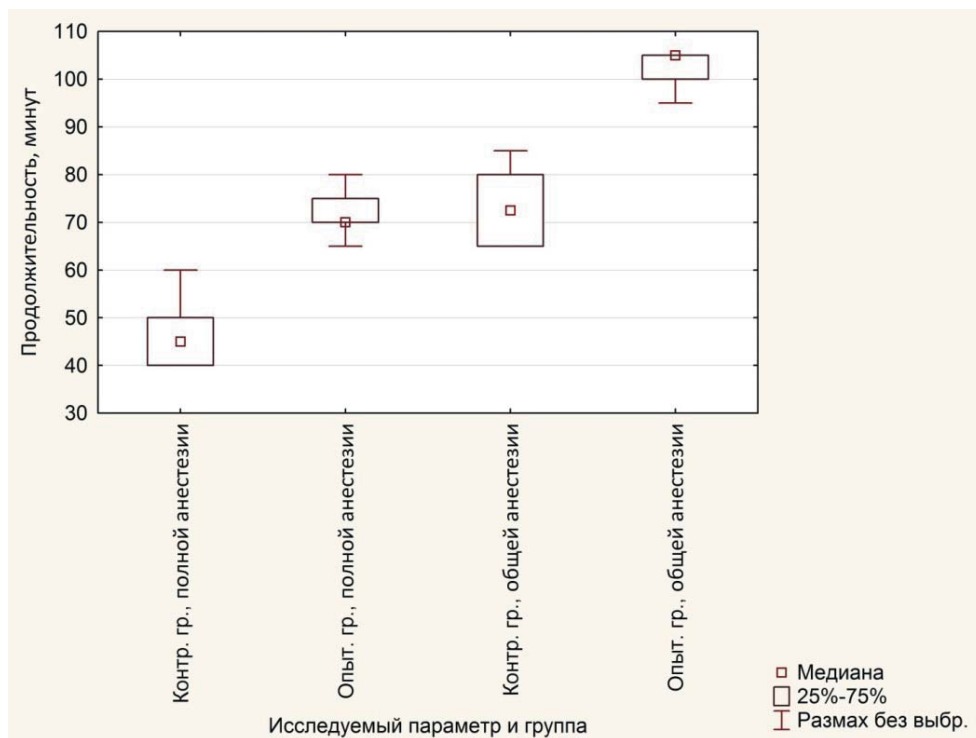


Рис. 3. Продолжительность полной и общей анестезии при применении 2% лидокаиновой мази (контр. гр.) и разработанного раневого покрытия (опыт. гр.).

Fig. 3. Total and general anaesthesia duration with 2% lidocaine ointment (control) and new wound coating (experiment).

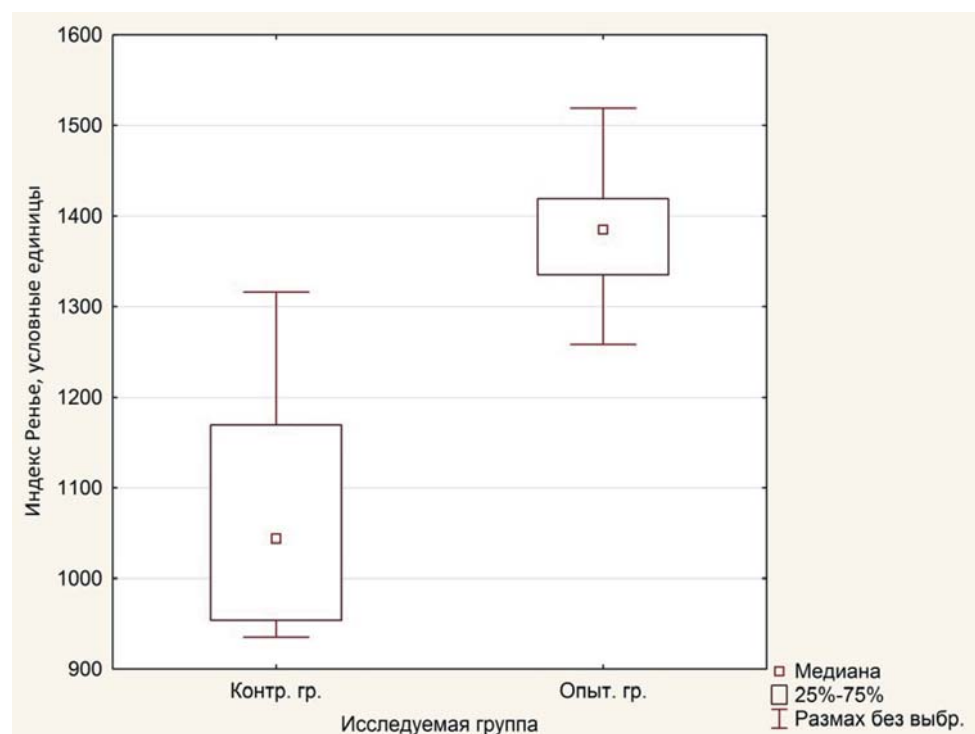


Рис. 4. Индекс Ренья при применении 2% лидокаиновой мази (контр. гр.) и разработанного раневого покрытия (опыт. гр.).

Fig. 4. Rainier index for 2% lidocaine ointment (control) and new wound coating (experiment)

Таблица 1. Зона задержки роста (мм, $n = 6$, $p = 0,95$)

Table 1. Zone of growth inhibition (mm, $n = 6$, $p = 0.95$)

Исследуемые тест-штаммы микроорганизмов	Контрольная группа	Опытная группа	U-критерий Манна — Уитни
<i>S. aureus</i> (грам «+»)	29,5 (28; 30)	33 (32; 34)	$p = 0,005$
<i>B. cereus</i> (грам «+»)	24,5 (24; 25)	27 (26; 28)	$p = 0,008$
<i>E. coli</i> (грам «-»)	24,5 (24; 26)	30,5 (30; 31)	$p = 0,005$
<i>P. vulgaris</i> (грам «-»)	25 (24; 25)	30 (29; 30)	$p = 0,005$
<i>P. aeruginosa</i> (грам «-»)	24 (24; 25)	32,5 (32; 33)	$p = 0,005$
<i>C. albicans</i>	20,5 (20; 22)	25 (25; 25)	$p = 0,007$

Таблица 2. Динамика планиметрических показателей ($p = 0,95$)

Table 2. Planimetry dynamics ($p = 0.95$)

Группа	Контрольная		Опытная	
	S раны, мм ²	ПУП, %	S раны, мм ²	ПУП, %
1-е сутки ($n = 36$ в каждой группе)	249 (248; 250)	—	252 (251; 252)	—
3-е сутки ($n = 30$)	187,5 (178; 202)	25,2 (19,5; 29,1)	164 (162; 166)*	34,8 (33,7; 35,6)#
5-е сутки ($n = 24$)	119 (114; 131,5)	52,4 (47,3; 54,6)	90 (87,5; 92,5)*	64,1 (63,4; 65,1)#
8-е сутки ($n = 18$)	76,5 (74; 80)	69,6 (68; 70,5)	43 (41; 46)*	83,0 (81,7; 83,6)#
10-е сутки ($n = 12$)	35 (28; 39,5)	86 (84,2; 88,8)	14,5 (13; 16)*	94,2 (93,7; 94,8)#
15-е сутки ($n = 6$)	11 (10; 13)	95,6 (94,8; 96)	1,5 (1; 3)*	99,4 (98,8; 99,6)#

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении площади ран контрольной и опытной групп; # — $p < 0,05$ при сравнении ПУП ран контрольной и опытной групп.

Note: * — wound area differs significantly in control vs. experiment, $p < 0.05$; # — wound area reduction ratio differs significantly in control vs. experiment, $p < 0.05$.

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что исследуемое раневое покрытие (опытная группа) обнаружило спектр противомикробной активности в отношении как исследованных грамотрицательных, так и грамположительных штаммов, а также в отношении *Candida albicans*. Различия по зонам задержки роста между контрольной группой и опытной статистически значимы.

В исследовании *in vivo* при визуальной оценке состояния раневого дефекта было отмечено, что в опытной группе отек тканей вокруг ран исчезал на 7-е (6,5; 8) сутки, очищение поверхности наступало на 8-е (8; 9) сутки, практически в то же время наблюдалось появление грануляций — 8-е (7; 9) сутки, а начало краевой эпителизации приходилось на 9-е (8; 10) сутки, в контрольной группе показатели визуальной оценки были следующие: 7-е (6; 9), 9 (8; 9), 8-е (8; 9), 9-е (9; 10) соответственно. Статистически значимых отличий между группами не выявлено.

В таблице 2 представлены данные планиметрии ран. В течение эксперимента между опытной и контрольной группами были отмечены статистически значимые различия, которые ха-

рактеризовались уменьшением площади ран и увеличением ПУП ран. Отмечено, что закрытие раневого дефекта происходило быстрее в опытной группе ($p < 0,05$).

В свою очередь, определение скорости заживления ран демонстрировало, что на отрезке 1–3-и сутки она более высокая в опытной группе (17,5 (17; 17,8)%/сутки) по сравнению с контрольной (12,4 (9,2; 14,3)%/сутки) ($p < 0,001$). Помимо этого, из рисунка 5 следует, что в обеих группах максимальные значения СЗ были отмечены на 1–5-е сутки, что соответствует первой фазе раневого процесса.

Обсемененность ран в контрольной и опытной группе на первые сутки составила 14,1 (14,1; 14,2)×10⁷ и 14,1 (14,1; 14,1)×10⁷ соответственно (табл. 3). В процессе лечения происходило уменьшение степени обсемененности ран в обеих группах, и на 8-е сутки было отмечено статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами ($p = 0,008$). К 10-м суткам степень микробной загрязненности ран в опытной группе сократилась в 2025 раз, а в контрольной — в 1860 раз при сопоставлении с первыми

Таблица 3. Динамика обсемененности ран (КОЕ/г, $n = 6$, $p = 0,95$)Table 3. Wound contamination dynamics (CFU/g, $n = 6$, $p = 0.95$)

Группа	Срок наблюдения, сутки			
	1	3	5	8
Контрольная	14,1 (14,1; 14,2)×10 ⁷	6,1 (5,8; 6,4)×10 ⁶	20,4 (20,0; 21,0)×10 ⁵	11,0 (10,0; 11,5)×10 ⁴
Опытная	14,1 (14,1; 14,1)×10 ⁷	5,6 (5,0; 6,2)×10 ⁶	16,9 (14,5; 24,5)×10 ⁵	9,7 (9,0; 9,8)×10 ⁴
U-критерий Манна — Уитни	$p = 0,809$	$p = 0,186$	$p = 0,383$	$p = 0,008$

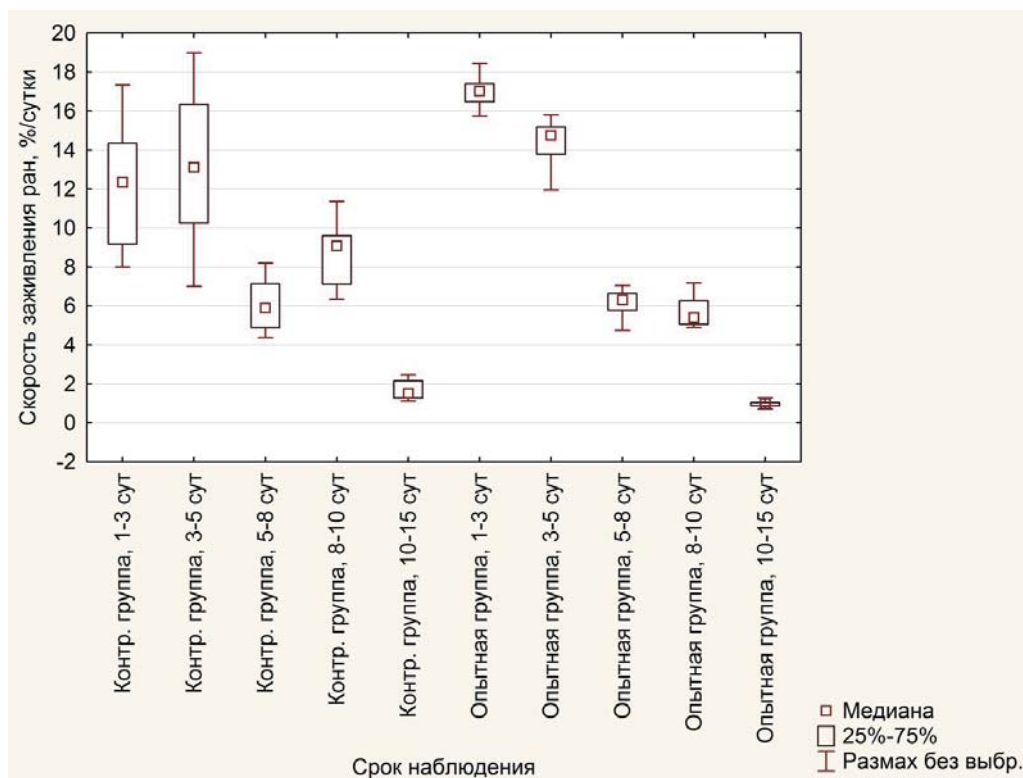


Рис. 5. Динамика скорости заживления ран в контрольной и опытной группах.

Fig. 5. Wound healing rate dynamics in control and experiment.

сутками, что говорит о положительном ранозаживляющем эффекте разработанного нами покрытия при воздействии на гнойно-воспалительный процесс мягких тканей.

После формирования гнойно-воспалительного процесса показатель pH в центре раны составил в обеих группах в среднем около 7,93 (рис. 6). В процессе эксперимента происходило заживление ран и изменение показателя pH к нейтральным значениям во второй фазе (3–5-е сутки), достоверные отличия между группами наблюдались на 5-е и 15-е сутки ($p = 0,009$ и $p = 0,045$ соответственно). Изменение pH раны в кислую сторону способствовало торможению роста микроорганизмов и стимулировало пролиферацию фибробластов.

Анализ морфометрии микропрепаратов ран показал (рис. 7), что на 3-и сутки в ранах обеих групп преобладали гранулоциты, количество которых снижалось в процессе заживления ран и к 15-м суткам достигало 1–2% от общего объ-

ема клеточных элементов. Противоположная ситуация наблюдалась в отношении фибробластов, их количество росло и достигало 83 (79; 85)% в опытной группе и 78,5 (76; 80)% в контрольной группе ($p = 0,036$). На рубеже 5-х и 8-х суток происходило уменьшение количества макрофагов и увеличение количества лимфоцитов, значимых различий между опытной и контрольной группой отмечено не было.

КИ в опытной группе уже на 5-е сутки был 1,2 (1,2; 1,3), а в контрольной — 0,9 (0,9; 1) ($p = 0,002$), что говорило о преобладании в опытной группе по сравнению с контрольной пролиферативных процессов, характерных для второй фазы раневого процесса.

Дополнительные результаты исследования

При проведении корреляционного анализа с применением коэффициента r Спирмена между уровнем pH и количеством фибробластов (при морфометрии микропрепаратов ран) была

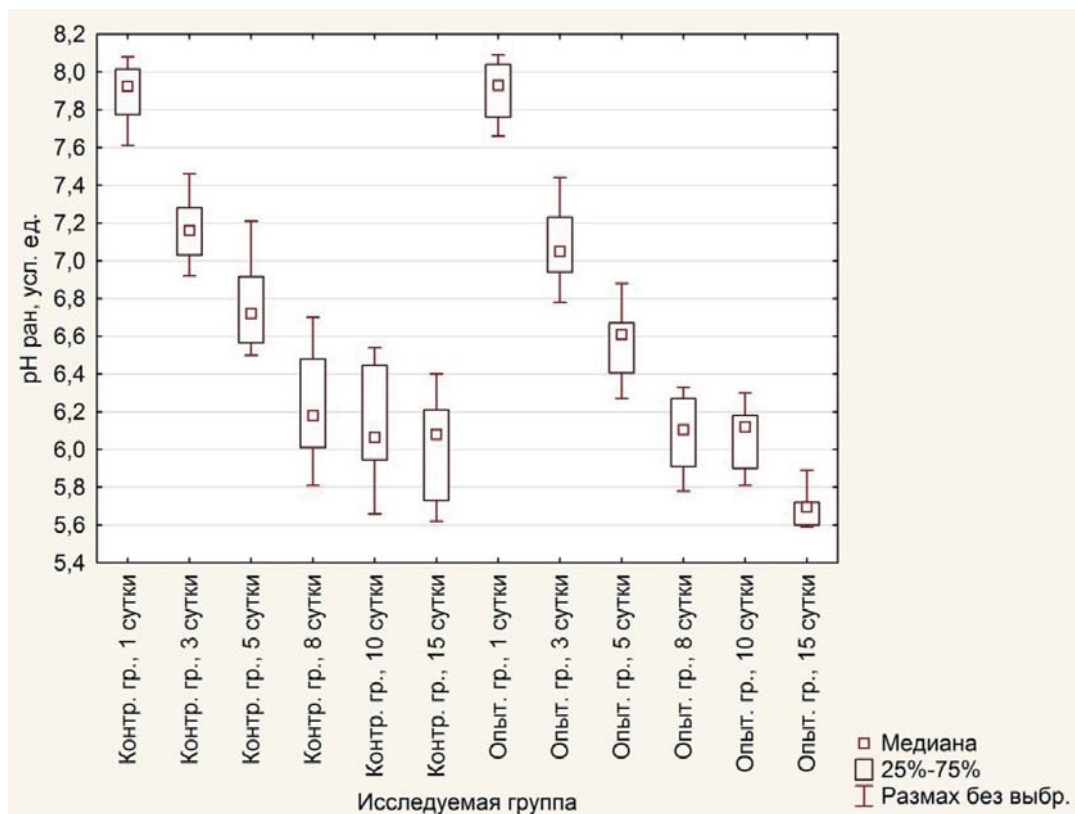
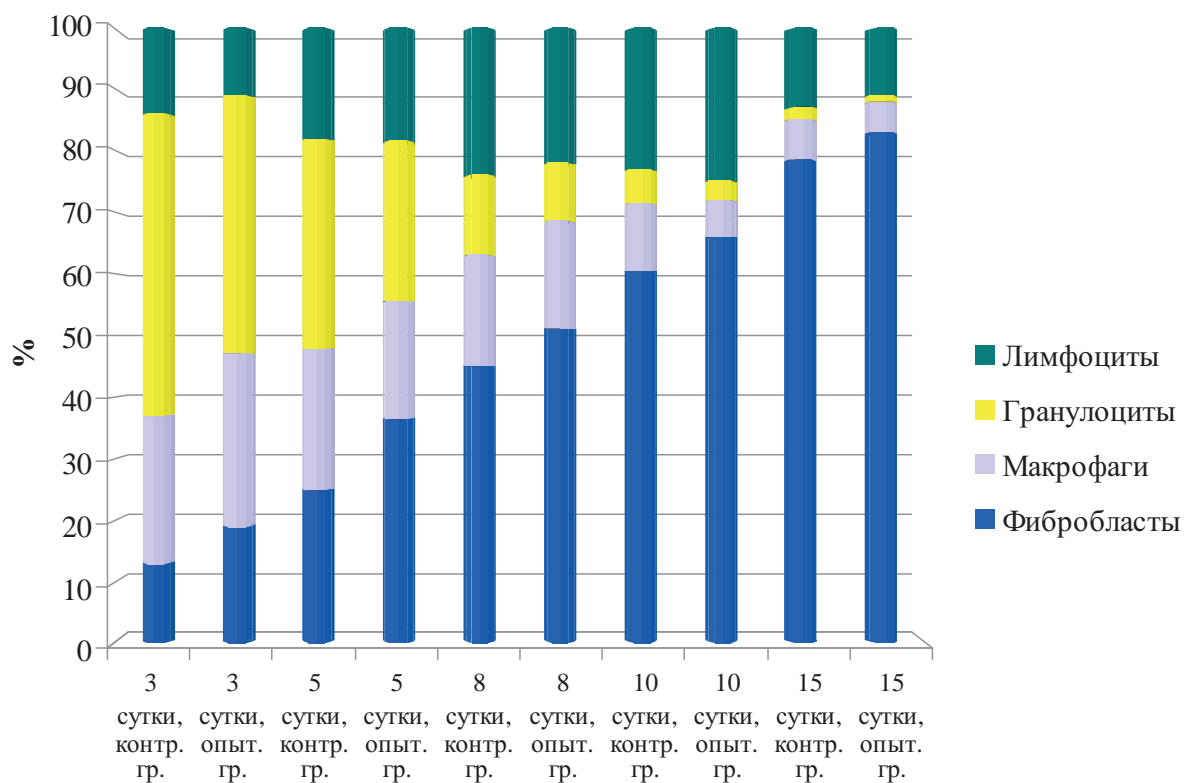


Рис. 6. Изменение показателя pH ран в контрольной и опытной группах.
Fig. 6. Wound pH dynamics in control and experiment.



Ри. 7. Динамика морфометрии ран в контрольной и опытной группах.
Fig. 7. Wound morphometry dynamics in control and experiment.

обнаружена отрицательная (обратная) корреляционная связь, которая составила в опытной и контрольной группах ($r = -0,878$ и $r = -0,837$ соответственно при $p < 0,05$), а также положительная (прямая) корреляционная связь между уровнем pH и обсемененностью ран ($r = 0,915$ и $r = 0,888$ соответственно при $p < 0,05$).

Нежелательные явления

В ходе экспериментального исследования нежелательных явлений отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование обнаружило, что разработанное раневое покрытие обладает выраженным противомикробным действием, местноанальгезирующей активностью и превосходит препарат сравнения по ряду показателей в эффективности воздействия на течение раневого процесса. Применение опытного раневого покрытия приводило к достоверно более быстрому закрытию раны, снижению обсемененности раневой поверхности, ранней смене клеточных элементов воспалительного инфильтрата на клетки гистиоцитарного ряда.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время неудовлетворительные результаты лечения гнойных ран связаны со снижением восприимчивости микроорганизмов к современным антибактериальным препаратам, что обусловлено образованием на поверхности раны микробной биопленки [22, 23], которая создает надежную защиту от воздействия на микроорганизмы антибиотиков, антисептиков, факторов иммунной системы организма. Поэтому эффективность современных лекарственных средств связана с их возможностью разрушать биопленку [12, 24, 25].

Следует отметить, что полученные нами результаты исследования разработанного многокомпонентного раневого покрытия с диоксидом в сочетании с анестетиком (лидокаина гидрохлорид), стимулятором регенерации тканей (метилурацил) и противомикробным препаратом (метронидазол) соотносятся с данными

литературы в части спектра противомикробной активности и эффективности экспериментального и клинического применения препаратов с диоксидом^{1 2 3 4}. Также в работах Н.Д. Олтаржевской и соавт. [26] указывается на эффективность применения в первую фазу раневого процесса комбинации полисахаридов с диоксидом и лидокаином, применение данной комбинации в клинической практике приводило к сокращению срока пребывания пациентов в стационаре. Применение pH-метрии ран в процессе лечения показало, что заживление гнойных ран оптимально протекало при значениях, близких к нейтральным, что также нашло отражение в работах других авторов [27].

При сравнении разработанного раневого покрытия с официальным препаратом было показано, что площадь ран на десятые сутки была в 2 раза меньше в опытной группе, чем в контрольной. Скорость заживления была в 1,4 раза выше в опытной группе в первую фазу раневого процесса по сравнению с контрольной группой. Уже на 5-е сутки клеточный индекс в опытной группе был больше 1, а в контрольной — меньше 1, данное обстоятельство говорило о том, что переход во вторую фазу раневого процесса в опытной группе наступал раньше, чем в контрольной.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является размер выборки, использованные методы исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило широкий спектр противомикробной активности разработанного нами раневого покрытия, наличие у него анальгезирующей активности. В эксперименте *in vivo* была отмечена выраженная ранозаживляющая активность в сравнении с официальным препаратом, что было достоверно подтверждено на основании планиметрического, микробиологического, pH-метрического и морфометрического методов исследования. В дальнейших исследованиях необходимо расширить размер выборки, оценить токсические эффекты опытного раневого покрытия на внутренние органы, кроме того, апробировать раневое покрытие на модели чистой раны, инфицированной раны,

¹ Алексеева И.В., Рюмина Т.Е. Обоснование состава и технологии пленок лекарственных с анилокаином. *Фундаментальные исследования*. 2014; (12–1): 158–163.

² Попов Д.А., Анучина Н.М., Терентьев А.А., Костюк Г.В., Блатун Л.А., Русанова Е.В., Александрова И.А., Пхакадзе Т.Я., Богомолова Н.С., Терехова Л.П. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013; 58 (3–4): 37–42.

³ Лапенко В.Л., Сливкин А.И., Беленова А.С., Сливкин Д.А., Суслина С.Н. Получение антибактериального комплекса на основе сукцинатахитозана. *Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2013; (2): 195–198.

⁴ Булынин В.В., Сырецких В.А., Бондаренко Е.В., Дементьева Л.М. Влияние различных вариантов хлоргексидин–диоксиновой смеси на патогенную микрофлору. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2015; (61): 98–101.

трофической язвы. Таким образом, можно рекомендовать данное раневое покрытие для дальнейшего проведения доклинического исследования, что, в свою очередь, будет способствовать оптимизации лечения пациентов с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено Региональным этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия) протокол № 2 от 05.11.2013 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Regional Ethics Committee of the Kursk State Medical University (3 Karl Marx street., Kursk, 305041, Russia), Protocol No. 2 dated 05.11.2013. The study was approved by the Regional Ethics Committee of the Kursk State Medical University (3 Karl Marx street., Kursk, 305041, Russia), Protocol No. 2 dated 05.11.2013. The conditions for keeping experimental animals and working with them were in accordance with the principles of the Helsinki Declaration on the humane treatment of animals, the Directive of the European Parliament and the Council of the European Union 2010/63 /EU of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific research, GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice" approved by the Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology No. 1700-st of November 20, 2014.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Орлов А.Г., Липин А.Н., Козлов К.Л. Лечение хронических ран — взгляд через века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 5: 147–153. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-147-153
- Han G., Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv. Ther.* 2017; 34(3): 599–610. DOI: 10.1007/s12325-017-0478-y
- Burnham J.P., Kollef M.H. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2018; 31(2): 113–119. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000431
- Golan Y. Current treatment options for acute skin and skin-structure infections. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(Suppl 3): S206–S212. DOI: 10.1093/cid/ciz004
- Гидирим Г.П., Присэкару И.В., Богян Г.В., Главан Н.А. Клинические результаты лечения гнойных ран кожи и мягких тканей антисептиком «Изофурал» (раствор). *Медицинский альманах*. 2018; 4(55): 114–116. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-4-114-116
- Балин В.Н., Каршиев Х.К., Музыкин М.И., Иорданишвили А.К. Эндогенная интоксикация при различных способах лечения распространенных флегмон (доклиническое исследование). *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017; (1): 77–80. DOI: 10.21626/vestnik/2017-1/14
- Каторкин С.Е., Быстров С.А., Лисин О.Е., Розанова А.А., Безбородов А.И. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран. *Амбулаторная хирургия*. 2019; 1–2: 146–152. DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152
- Архипов Д.В., Андреев А.А., Атяшкин Д.А., Глухов А.А., Остроушко А.П. Струйная кислородо-сорбционная обработка в местном лечении гнойных ран мягких тканей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020; 13(1): 41–45. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-1-41-45
- Размахнин Е.В., Шангин В.А., Кудрявцева О.Г., Охлопков Д.Ю. Возможности вакуум-инстилляционной терапии с использованием димексида и бетадина в лечении гнойных ран. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017; 2(6): 153–156. DOI: 10.12737/article_5a0a8e0d03dc42.56682733
- Kamamoto F., Lima A.L.M., Rezende M.R., Mattar-Junior R., Leonhardt M.C., Kojima K.E., Santos C.C.D. A new low-cost negative-pressure wound therapy versus a commercially available therapy device widely used to treat complex traumatic injuries: a prospective, randomized, non-inferiority trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017; 72(12): 737–742. DOI: 10.6061/clinics/2017(12)04
- Shukla S.K., Sharma A.K., Gupta V., Yashavardhan M.H. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J. Tissue Viability*. 2019; 28(4): 218–222. DOI: 10.1016/j.jtv.2019.09.002
- Neff J.A., Bayramov D.F., Patel E.A., Miao J. Novel antimicrobial peptides formulated in chitosan matrices are effective against biofilms of multidrug-resis-

- tant wound pathogens. *Mil. Med.* 2020; 185(Suppl 1): 637–643. DOI: 10.1093/milmed/usz222
13. Hoffmann J.P., Friedman J.K., Wang Y., McLachlan J.B., Sammarco M.C., Morici L.A., Roy C.J. In situ treatment with novel microbicide inhibits methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a murine wound infection model. *Front. Microbiol.* 2020; 10: 3106. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03106
 14. Starr C.G., Ghimire J., Guha S., Hoffmann J.P., Wang Y., Sun L., Landreneau B.N., Kolansky Z.D., Kilanowski-Doroh I.M., Sammarco M.C., Morici L.A., Wimley W.C. Synthetic molecular evolution of host cell-compatible, antimicrobial peptides effective against drug-resistant, biofilm-forming bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117(15): 8437–8448. DOI: 10.1073/pnas.1918427117
 15. Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal support of wound healing: new insights. *Dermatology.* 2020; 236(6): 593–600. DOI: 10.1159/000505291
 16. Nethi S.K., Das S., Patra C.R., Mukherjee S. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications. *Biomater. Sci.* 2019; 7(7): 2652–2674. DOI: 10.1039/c9bm00423h
 17. Silina E.V., Manturova N.E., Vasin V.I., Artyushkova E.B., Khokhlov N.V., Ivanov A.V., Stupin V.A. Efficacy of A Novel Smart Polymeric Nanodrug In The Treatment Of Experimental Wounds In Rats. *Polymers (Basel).* 2020; 12(5): 1126. DOI: 10.3390/polym12051126
 18. Fakayode O.J., Tsolekile N., Songca S.P., Oluwafemi O.S. Applications of functionalized nanomaterials in photodynamic therapy. *Biophys. Rev.* 2018; 10(1): 49–67. DOI: 10.1007/s12551-017-0383-2
 19. Быстров С.А., Безбородов А.И., Каторкин С.Е. Лечение гнойных ран с применением раневых покрытий на пенной основе с технологией гидрофайбер. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2017; (7): 49–53. DOI: 10.17116/hirurgia2017749-53
 20. Abrahamian F.M., Sakoulas G., Tzanis E., Manley A., Steenbergen J., Das A.F., Eckburg P.B., McGovern P.C. Omadacycline for acute bacterial skin and skin structure infections. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 69(Suppl 1): S23–S32. DOI: 10.1093/cid/ciz396
 21. De Silva C.C., Israni N., Zanwar A., Jagtap A., Leophairatana P., Koberstein J.T., Modak S.M. “Smart” polymer enhances the efficacy of topical antimicrobial agents. *Burns.* 2019; 45(6): 1418–1429. DOI: 10.1016/j.burns.2019.04.013
 22. Schilcher K., Horswill A.R. Staphylococcal biofilm development: structure, regulation, and treatment strategies. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2020; 84(3): e00026–19. DOI: 10.1128/MMBR.00026-19
 23. Li T., Wang G., Yin P., Li Z., Zhang L., Tang P. Adaptive expression of biofilm regulators and adhesion factors of *Staphylococcus aureus* during acute wound infection under the treatment of negative pressure wound therapy in vivo. *Exp. Ther. Med.* 2020; 20(1): 512–520.
 24. Shevelev A.B., La Porta N., Isakova E.P., Martens S., Biryukova Y.K., Belous A.S., Sivokhin D.A., Trubnikova E.V., Zylkova M.V., Belyakova A.V., Smirnova M.S., Deryabina Y.I. In vivo antimicrobial and wound-healing activity of Resveratrol, Dihydroquercetin, and Dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans*. *Pathogens.* 2020; 9(4): 296. DOI: 10.3390/pathogens9040296
 25. Lindsay S., Oates A., Bourdillon K. The detrimental impact of extracellular bacterial proteases on wound healing. *Int. Wound J.* 2017; 14(6): 1237–1247. DOI: 10.1111/iwj.12790
 26. Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Кричевский Г.Е., Щедрина М.А., Егорова Е.А. Возможности применения полисахаридов при лечении ран. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка.* 2019; 6(2): 24–31. DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31
 27. Андреев А.А., Глухов А.А., Остроушко А.П., Карпатьян А.Р., Чуян А.О. Влияние кислотности на динамику репаративных процессов в мягких тканях. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2017; 10(1): 64–71. DOI: 10.18499/2070-478X2017-10-1-64-71

REFERENCES

1. Orlov A.G., Lipin A.N., Kozlov K.L. Treatment of chronic wounds — literature review. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2016; (5): 147–153 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-147-153
2. Han G., Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv. Ther.* 2017; 34(3): 599–610. DOI: 10.1007/s12325-017-0478-y
3. Burnham J.P., Kollef M.H. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2018; 31(2): 113–119. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000431
4. Golan Y. Current treatment options for acute skin and skin-structure infections. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(Suppl 3): S206–S212. DOI: 10.1093/cid/ciz004
5. Gidirim G., Prisekaru I., Bogyan G., Glavan N. Clinical results of treatment of purulent wounds of skin and soft tissues with the antiseptic “Isofuril” (solution). *Medical almanac.* 2018; 4(55): 114–116 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21145/2499-9954-2018-4-114-116
6. Balin V.N., Karshiyev H.K., Muzykin M.I., Iordanishvili A.K. Endogenic intoxication in various methods of managing widespread phlegmons (pre-clinical trial). *Kurskii Nauchno-Prakticheskii Vestnik “Chelovek i Ego Zdorov’e”.* 2017; 1: 77–80 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21626/vestnik/2017-1/14
7. Katorkin S.E., Bystrov S.A., Lisin O.E., Rozanova A.A., Bezborodov A. I. Evaluation of the efficacy of modern wound care dressings in the complex treat-

- ment of purulent wounds. *Ambulatoynaya Khirurgiya*. 2019; 1–2: 146–152 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152
8. Arkhipov D.V., Andreev A.A., Atyakshin D.A., Glukhov A.A., Ostroushko A.P. Inkjet oxygen-sorption treatment in local treatment purulent soft tissue wounds. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2020; 13(1): 41–45 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-1-41-45
9. Razmakhnin E.V., Shangin V.A., Kudryavtseva O.G., Okhlopov D.Y. Possibilities of vacuum-instillation therapy with dimexidum and betadine in the treatment of purulent wounds. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017; 2(6): 153–156 (In Russ., English abstract). DOI: 10.12737/article_5a0a8e0d03dc42.56682733
10. Kamamoto F., Lima A.L.M., Rezende M.R., Mattar-Junior R., Leonhardt M.C., Kojima K.E., Santos C.C.D. A new low-cost negative-pressure wound therapy versus a commercially available therapy device widely used to treat complex traumatic injuries: a prospective, randomized, non-inferiority trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017; 72(12): 737–742. DOI: 10.6061/clinics/2017(12)04
11. Shukla S.K., Sharma A.K., Gupta V., Yashavardhan M.H. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J. Tissue Viability*. 2019; 28(4): 218–222. DOI: 10.1016/j.jtv.2019.09.002
12. Neff J.A., Bayramov D.F., Patel E.A., Miao J. Novel antimicrobial peptides formulated in chitosan matrices are effective against biofilms of multidrug-resistant wound pathogens. *Mil. Med.* 2020; 185(Suppl 1): 637–643. DOI: 10.1093/milmed/usz222
13. Hoffmann J.P., Friedman J.K., Wang Y., McLachlan J.B., Sammarco M.C., Morici L.A., Roy C.J. In situ treatment with novel microbiocide inhibits methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a murine wound infection model. *Front. Microbiol.* 2020; 10: 3106. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03106
14. Starr C.G., Ghimire J., Guha S., Hoffmann J.P., Wang Y., Sun L., Landreneau B.N., Kolansky Z.D., Kilanowski-Doroh I.M., Sammarco M.C., Morici L.A., Wimley W.C. Synthetic molecular evolution of host cell-compatible, antimicrobial peptides effective against drug-resistant, biofilm-forming bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117(15): 8437–8448. DOI: 10.1073/pnas.1918427117
15. Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal support of wound healing: new insights. *Dermatology*. 2020; 236(6): 593–600. DOI: 10.1159/000505291
16. Nethi S.K., Das S., Patra C.R., Mukherjee S. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications. *Biomater. Sci.* 2019; 7(7): 2652–2674. DOI: 10.1039/c9bm00423h
17. Silina E.V., Manturova N.E., Vasin V.I., Artyushkova E.B., Khokhlov N.V., Ivanov A.V., Stupin V.A. Efficacy of A Novel Smart Polymeric Nanodrug In The Treatment Of Experimental Wounds In Rats. *Polymers (Basel)*. 2020; 12(5): 1126. DOI: 10.3390/polym12051126
18. Fakayode O.J., Tsolekile N., Songca S.P., Oluwafemi O.S. Applications of functionalized nanomaterials in photodynamic therapy. *Biophys. Rev.* 2018; 10(1): 49–67. DOI: 10.1007/s12551-017-0383-2
19. Bystrov S.A., Bezborodov A.I., Katorkin S.E. Treatment of purulent wounds with wound dressing on a foamy basis with hydrofiber technology. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2017; 7: 49–53 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/hirurgia2017749-53
20. Abrahamian F.M., Sakoulas G., Tzanis E., Manley A., Steenbergen J., Das A.F., Eckburg P.B., McGovern P.C. Omadacycline for acute bacterial skin and skin structure infections. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 69(Suppl 1): S23–S32. DOI: 10.1093/cid/ciz396
21. De Silva C.C., Israni N., Zanwar A., Jagtap A., Leophairatana P., Koberstein J.T., Modak S.M. “Smart” polymer enhances the efficacy of topical antimicrobial agents. *Burns*. 2019; 45(6): 1418–1429. DOI: 10.1016/j.burns.2019.04.013
22. Schilcher K., Horswill A.R. Staphylococcal biofilm development: structure, regulation, and treatment strategies. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2020; 84(3): e00026–19. DOI: 10.1128/MMBR.00026-19
23. Li T., Wang G., Yin P., Li Z., Zhang L., Tang P. Adaptive expression of biofilm regulators and adhesion factors of *Staphylococcus aureus* during acute wound infection under the treatment of negative pressure wound therapy in vivo. *Exp. Ther. Med.* 2020; 20(1): 512–520.
24. Shevelev A.B., La Porta N., Isakova E.P., Martens S., Biryukova Y.K., Belous A.S., Sivokhin D.A., Trubnikova E.V., Zylkova M.V., Belyakova A.V., Smirnova M.S., Deryabina Y.I. In vivo antimicrobial and wound-healing activity of Resveratrol, Dihydroquercetin, and Dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans*. *Pathogens*. 2020; 9(4): 296. DOI: 10.3390/pathogens9040296
25. Lindsay S., Oates A., Bourdillon K. The detrimental impact of extracellular bacterial proteases on wound healing. *Int. Wound J.* 2017; 14(6): 1237–1247. DOI: 10.1111/iwj.12790
26. Oltarzhevskaya N.D., Korovina M.A., Krichevsky G.E., Shchedrina M.A., Egorova E.A. The opportunities of using polysaccharides for the wound treatment. *Wounds and Wound Infections. The prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2019; 6(2): 24–31 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31
27. Zakurdaev E.I., Chernyh A.V., Cherednikov E.F., Zakurdaeva M.P. Topographic-anatomic justification of various methods reducing tissue tension at prosthetic incisional hernia repair by “Sublay”. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2017; 10(1): 64–71. DOI: 10.18499/207-478X2017-10-1-64-71

ВКЛАД АВТОРОВ

Григорьян А.Ю.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение экспериментов и сбор данных, доказательств, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание и презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии, создание моделей.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных животных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Бежин А.И.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии, создание моделей.

Панкрушева Т.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Чекмарева М.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение экспериментов.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов.

Жилыева Л.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение экспериментов и сбор данных, доказательств.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных образцов.

Мишина Е.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение экспериментов и сбор данных, доказательств.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление измерительных приборов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Grigoryan A.Yu.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research -- conducting research, including experiments, data and evidence collection, data analysing and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation, creation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design, model development.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Resource support of research — provision of experimental animals.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Bezgin A.I.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design, model development.

Pankrusheva T.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Chekmareva M.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, experimental work.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of reagents and materials.

Zhilyaeva L.V.

Conceptualisation -- development of key goals and objectives.

Conducting research -- conducting research, including experiments, data and evidence collection.

Text preparation and editing -- contribution to the scientific layout; preparation of final work.

Approval of the final manuscript -- acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research -- provision of laboratory samples.

Mishina E.S.

Conceptualisation -- development of key goals and objectives.

Conducting research -- conducting research, including experiments, data and evidence collection.

Text preparation and editing -- contribution to the scientific layout; preparation of final work.

Approval of the final manuscript -- acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research -- provision of measuring equipment.

Сведения об авторах / Information about the authors

Григорьян Арсен Юрьевич* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия.

<https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Контактная информация: e-mail: arsgrigorian@mail.ru; тел.: +7 (471) 258-81-42, +7 (920) 267-51-97;

ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия

Бежин Александр Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия.

<https://orcid.org/0000-0003-3776-9449>

Панкрушева Татьяна Александровна — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия.

<https://orcid.org/0000-0002-1693-1892>

Чекмарева Марина Семеновна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия.

<https://orcid.org/0000-0001-5519-3709>

Жилыева Людмила Владимировна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия.

<https://orcid.org/0000-0003-0390-4155>

Мишина Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия.

<https://orcid.org/0000-0001-8195-7901>

Arsen Yu. Grigoryan* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Contact information e-mail: arsgrigorian@mail.ru; tel.: +7 (471) 258-81-42, +7 (920) 267-51-97;

Karla Marksa str., 3, Kursk, 305041, Russian Federation

Alexander I. Bezhin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3776-9449>

Tatiana A. Pankrusheva — Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Head of the Chair of Pharmaceutical Technology, Kursk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1693-1892>

Marina S. Chekmareva — Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Chair of Pharmaceutical Technology, Kursk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5519-3709>

Lyudmila V. Zhilyaeva — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Chair of Microbiology, Virology and Immunology, Kursk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0390-4155>

Ekaterina S. Mishina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Histology, Embryology and Cytology, Kursk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8195-7901>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФИСТУЛЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ДИСТАЛЬНУЮ РЕЗЕКЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. С. Дроздов^{1,2,*}, Е. Б. Топольницкий^{1,2,3}, С. С. Клоков^{1,4}, Т. В. Дибина⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Россия

² Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер»
пр. Ленина, д. 115, г. Томск, 634009, Россия

³ Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томская областная клиническая больница»
ул. Ивана Черных, д. 96, г. Томск, 634063, Россия

⁴ Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова»
пер. Чекист, д. 3, г. Северск, 636013, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Несмотря на снижение летальности, после дистальной резекции поджелудочной железы частота развития послеоперационных панкреатических фистул (ППФ) у пациентов, перенесших данную операцию, остается высокой. Однако прогнозирование развития данного осложнения до сих пор является сложной клинической задачей.

Цель исследования — анализ прогностических факторов риска развития послеоперационных панкреатических фистул у пациентов, перенесших дистальную резекцию поджелудочной железы.

Методы. Проведено ретроспективное контролируемое исследование. В исследование включены 107 пациентов, в том числе 63 (58,9%) мужчин и 44 (41,1%) женщины. Все пациенты, включенные в исследование, были прооперированы в объеме дистальной резекции поджелудочной железы с последующим морфологическим исследованием удаленных препаратов. Всем пациентам проводилась оценка лабораторных показателей, включавшая проведение общего, а также биохимического анализа крови. Проводилась оценка плотности ткани поджелудочной железы в области предполагаемой резекции по данным компьютерной томографии. Пациенты были разделены на две группы: 1) пациенты, у которых не возникло ППФ ($n = 77$), и 2) пациенты, послеоперационный период у которых осложнился развитием ППФ ($n = 30$).

Результаты. Среди пациентов в сравниваемых группах не было статистически значимых различий по возрасту, полу, оценке по ASA и индексу массы тела. При проведении мультивариантного анализа выявлена статистически значимая корреляция риска возникновения ППФ со следующими факторами: диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм (отношение шансов (ОШ) — 1,02, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,05, $p = 0,01$), плотность поджелудочной железы в области предполагаемой резек-

ции <30 HU по данным компьютерной томографии (ОШ 3,18, 95% ДИ 1,38–7,74, $p < 0,01$) и разность показателей альбумина в первый послеоперационный день и до операции более 14 г/л (ОШ 3,13, 95% ДИ 1,19–8,24, $p < 0,01$).

Заключение. Диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм, плотность поджелудочной железы в области предполагаемой резекции <30 HU по данным компьютерной томографии, а также разность показателей альбумина в первый послеоперационный день и до операции более 14 г/л являются независимыми факторами риска развития послеоперационных фистул.

Ключевые слова: дистальная резекция поджелудочной железы, послеоперационные осложнения, панкреатическая фистула, факторы риска

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Дроздов Е.С., Топольницкий Е.Б., Клоков С.С., Дибина Т.В. Прогнозирование риска развития послеоперационной панкреатической фистулы у пациентов, перенесших дистальную резекцию поджелудочной железы: ретроспективное контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 33–45. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-33-45>

Поступила 02.01.2021

Принята после доработки 15.02.2021

Опубликована 27.04.2021

PANCREATIC FISTULA RISK ASSESSMENT AFTER DISTAL PANCREATECTOMY: A RETROSPECTIVE CONTROLLED STUDY

Evgeniy S. Drozdov^{1,2,*}, Evgeniy B. Topolnitskiy^{1,2,3}, Sergej S. Klovov^{1,4}, Tat'yana V. Dibina⁴

¹ Siberian State Medical University
Moskovskiy Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia

² Tomsk Regional Oncology Dispensary
Lenina av., 115, Tomsk, 634009, Russia

³ Tomsk Regional Clinical Hospital
Ivana Chernykh str., 96, Tomsk, 634063, Russia

⁴ G.K. Zherlov Medical Centre
Chekist per., 3, Seversk, 636013, Russia

ABSTRACT

Background. Despite declining mortality, postoperative pancreatic fistula (PPF) remains a common complication of distal pancreatic resection surgery challenging to clinical prediction.

Objectives. Prognostic analysis of the postoperative pancreatic fistula risk factors in patients with previous distal pancreatectomy.

Methods. A retrospective controlled assay enrolled 107 patients, including 63 (58.9%) male and 44 (41.1%) female patients. All patients underwent distal pancreatectomy followed by a morphological examination of resected material. All patients had a general and biochemical blood panel profiling. Pancreatic tissue density at a putative resection zone was assessed with computed tomography. The patients were allocated to two cohorts: (1) not developing PPF (77 patients) and (2) having postoperative PPF complications (30 patients).

Results. No statistically significant differences by age, gender, ASA and BMI scores were observed in study cohorts. Multivariate analysis revealed a statistically significant correlation of

the PPF rate with the following factors: main pancreatic duct diameter <3 mm (odds ratio (OR) 1.02, 95% confidence interval (CI) 1.01–1.05, $p = 0.01$), pancreatic density at putative resection zone <30 HU in CT (OR 3.18, 95% CI 1.38–7.74, $p < 0.01$) and differential albumin of postoperative day 1 vs. pre-surgery >14 g/L (OR 3.13, 95% CI 1.19–8.24, $p < 0.01$).

Conclusion. A main pancreatic duct diameter <3 mm, pancreatic density at putative resection zone <30 HU in CT and differential albumin of postoperative day 1 vs. pre-surgery >14 g/L are independent risk factors of postoperative fistulae.

Keywords: distal pancreatectomy, postoperative complications, pancreatic fistula, risk factors

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

For citation: Drozdov E.S., Topolnitskiy E.B., Klovov S.S., Dibina T.V. Pancreatic fistula risk assessment after distal pancreatectomy: a retrospective controlled study. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2021; 28(2): 33–45. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-33-45>

Submitted 02.01.2021

Revised 15.02.2021

Published 27.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

Дистальная резекция поджелудочной железы (ДРПЖ) является стандартным методом лечения доброкачественных и злокачественных образований, расположенных в теле и хвосте поджелудочной железы (ПЖ). Уровень летальности после ДРПЖ в специализированных центрах в настоящее время составляет менее 5% [1], однако частота послеоперационных осложнений остается высокой и составляет от 22 до 50% [2]. Наиболее частым осложнением являются послеоперационные панкреатические фистулы (ППФ), частота которых, по данным разных авторов, составляет от 5 до 60%. В свою очередь, ППФ могут являться причиной других осложнений (аррозивные кровотечения, внутрибрюшные абсцессы, сепсис), а также удлинять время госпитализации [3]. Наиболее часто применяемое в практике определение ППФ предложено Ме-

ждународной рабочей группой по изучению панкреатических фистул (International Study Group on Pancreatic Fistula — ISGPF): уровень амилазы в отделяемом из брюшной полости, более чем в три раза превышающий верхнюю границу нормы амилазы в плазме крови. В зависимости от клинических проявлений выделяют следующие типы ППФ (табл. 1) [4].

По данным проведенных исследований, наиболее значимыми факторами, ассоциированными с риском развития ППФ после дистальной резекции поджелудочной железы, являются: мягкая текстура поджелудочной железы, диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм, интраоперационная кровопотеря более 1000 мл и особенности хирургической техники [5]. Однако часть из выявленных факторов риска является субъективной (пальпаторное интраоперационное определение жесткости ткани ПЖ), что делает

Таблица 1. Характеристика различных типов послеоперационных панкреатических фистул (ISGPF)

Table 1. ISGPF grading of postoperative pancreatic fistulae

Оцениваемый фактор	БН	ППФ тип В	ППФ тип С
Повышение уровня амилазы в дренажах более чем в 3 раза относительно верхней границы в сыворотке	+	+	+
Длительное стояние дренажей (> 3неделя)	-	+	+
Клинически значимые отклонения в ведении послеоперационного периода	-	+	+
Применение интервенционных (чрескожных или эндоскопических) вмешательств	-	+	+
Повторные операции	-	-	+
Инфекция, связанная с ППФ*	-	+	+
Органная недостаточность, связанная с ППФ	-	-	+
Летальность, связанная с ППФ	-	-	+

Примечание: БН — биохимическая несостоятельность, * — для свищей типа В — без органной недостаточности; для свищей типа С — с органной недостаточностью.

Note: БН — biochemical failure, * — with and without organ failure in fistula types C and B, respectively.

сомнительным использование их в качестве объективных предикторов развития ППФ [6].

К настоящему времени разработаны и внедрены ряд хирургических техник для закрытия культи поджелудочной железы, которые направлены на снижение риска возникновения ППФ, а также других послеоперационных осложнений [7]. Широкий выбор вариантов закрытия культи ПЖ включает в себя ручное ушивание культи, использование степлерных аппаратов [8], а также ультразвуковых диссекторов, формирование панкреатокишечных анастомозов, применение различных сетчатых имплантов или герметизация культи при помощи фибринового клея [9]. Тем не менее ни одно из имеющихся исследований не выявило преимуществ какой-либо из техник закрытия культи ПЖ в плане снижения частоты ППФ. Также частью авторов доказано, что установка внутрибрюшных дренажей увеличивает вероятность развития фистулы, при этом позволяя снизить тяжесть данного осложнения [10].

Выявление и стратификация пациентов с высоким риском возникновения ППФ после ДРПЖ может способствовать возможной профилактике данного осложнения, а также повлиять на особенности периоперационного ведения пациентов [11].

Цель исследования — анализ прогностических факторов риска развития послеоперационных панкреатических фистул у пациентов, перенесших дистальную резекцию поджелудочной железы.

МЕТОДЫ

Произведен ретроспективный анализ лечения 107 пациентов, которым была выполнена ДРПЖ. В исследование включены пациенты, проходившие лечение в областном государственном автономном учреждении здравоохранения «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» с января 2008 по декабрь 2019 года.

Пациенты, включенные в исследование, разделены на две группы: 1) пациенты, у которых послеоперационный период протекал без развития ППФ ($n = 77$) и 2) пациенты, у которых послеоперационный период осложнился развитием ППФ ($n = 30$).

Критериями включения в исследование были: 1) наличие у пациентов доброкачественных или злокачественных образований тела и хвоста поджелудочной железы; 2) возраст пациентов более 18 лет. Критериями исключения были: 1) наличие отдаленного метастазирования или вставания опухоли в чревный ствол; 2) тяжелая сопутствующая патология.

Лабораторные исследования включали проведение общего анализа крови, определение биохимических показателей: общего белка, альбумина. Для проведения исследований использовали анализатор CobasIntegra, CobasEmira (Roche, Швейцария) и коагулометрический анализатор KC 10A Amelung-Coagulometer (Германия).

Всем пациентам, включенным в исследование, на амбулаторном этапе выполняли компьютерную томографию (КТ), как с контрастированием, так и без него. Наряду с оценкой локализации объемных образований в поджелудочной железе, их размера, накопления контраста, отношения с окружающими анатомическими структурами, а также наличия отдаленного метастатического поражения и асцита, оценивали плотность ткани ПЖ в области предполагаемой резекции (в единицах Хаунсфилда — HU). Согласно имеющимся литературным данным, значение данного показателя <30 HU является одним из факторов развития ППФ у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию.

Пациентам проводили предоперационную профилактику тромбоэмболических осложнений (низкомолекулярные гепарины за 12 часов до операции), а также антибиотикопрофилактику (цефалоспорины 3-го поколения за 30 минут до разреза кожи). Классификацию панкреатических фистул проводили согласно рекомендациям международной исследовательской группы, описанной выше. Анестезиологический риск оценивали согласно классификации физического статуса Американского общества анестезиологов (ASA — American Society of Anesthesiologists physical status classification).

Оперативное вмешательство выполняли из верхнесрединного лапаротомного доступа. После ревизии органов брюшной полости и исключения отдаленного метастазирования проводили разделение желудочно-ободочной связки при помощи энергетических устройств (Harmonic или LigaSure). При подозрении на злокачественный опухолевый процесс, расположенный в теле и/или хвосте ПЖ, выполняли радикальную антеградную модульную панкреатоспленэктомию (РАМПС). При выполнении РАМПС мобилизацию поджелудочной железы начинали медиально. На первом этапе проводили перевязку и пересечение селезеночных сосудов (артерии и вены), далее поджелудочную железу пересекали на уровне перешейка. Дальнейшую мобилизацию с лимфодиссекцией продолжали кзади в области аорты, а также чревного ствола и начальных отделов верхней брыжеечной артерии. Дальнейшую плоскость диссекции определяли на основании распространенности опухолевого

процесса. При подозрении на инвазию опухоли в левый надпочечник (или подлежащие ткани) плоскость диссекции проходила по задней поверхности левого надпочечника.

При доброкачественных или пограничных образованиях выполняли стандартную ДРПЖ с сохранением или без сохранения селезенки. Закрывали культи поджелудочной железы в ряде случаев выполняли с применением линейно-режущих степлерных аппаратов, а в ряде случаев с использованием ручного шва. В послеоперационном периоде аналоги соматостатина назначали всем пациентам. Дренаж брюшной полости чаще проводили с использованием одного, реже двух силиконовых дренажей.

В послеоперационном периоде купирование болевого синдрома проводили при помощи непрерывной эпидуральной инфузии растворов местных анестетиков, а также приемом нестероидных противовоспалительных средств и парацетамола. При неудовлетворительном контроле болевого синдрома назначали трамадол. Эпидуральный катетер удаляли на третий послеоперационный день. Назогастральный зонд удаляли при завершении оперативного вмешательства. Активизацию пациентов обычно проводили с первого послеоперационного дня. Парентеральное питание рутинно не назначали. Пероральный прием жидкости начинали с первого дня, а прием твердой пищи со второго послеоперационного дня с переходом на общий стол к 4-му послеоперационному дню. Контроль отделяемого из внутрибрюшного дренажа проводили ежедневно. Оценку содержания амилазы из дренажа проводили в 1-, 3-, 5- и 7-й послеоперационные дни.

При проведении статистической обработки полученных результатов использовали программу Statsoft Statistica 10.0. В исследовании были использованы абсолютные и относительные значения — n (%), отражающие номинальные и категориальные переменные, среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm m$) — количественные переменные. t -критерий Стьюдента применяли с целью оценки статистической значимости различий средних величин. Критерий χ^2 был использован в исследовании в случаях сравнения двух несвязанных групп по качественному признаку. Для расчета оптимальных точек отсечения проводили ROC-анализ, строили характеристическую кривую (ROC-curve). По оси ординат для каждой точки отсечения откладывали значение чувствительности, по оси абсцисс — долю ложноположительных результатов (100% минус специфичность). Параметры, которые считались значимыми в одномерном анализе ($p < 0,1$),

или те, которые считались клинически важными, были включены в модель логистической регрессии с помощью пошагового метода для исключения независимых факторов риска, а результаты выражали как скорректированные отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия между сравниваемыми переменными считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $62,0 \pm 9,7$ года. В исследование были включены 63 мужчины (58,9%) и 44 женщины (41,1%) (табл. 2).

Среди пациентов из сравниваемых групп не наблюдалось статистически значимых различий по среднему индексу массы тела ($p = 0,6$), оценке по ASA ($p = 0,4$), этиологии заболеваний, по поводу которых было выполнено оперативное вмешательство ($p = 0,3$), сопутствующим заболеваниям ($p = 0,5$), размеру и локализации образований в поджелудочной железе ($p = 0,3$ и $p = 0,6$ соответственно), а также по предоперационным лабораторным показателям.

Количество пациентов с ранее выполненными вмешательствами на органах брюшной полости в обеих группах было сопоставимым. Однако между сравниваемыми группами наблюдалась статистически значимая разница по среднему диаметру главного панкреатического протока (ГПП). Так, в группе пациентов без ППФ данный показатель составлял $4,3 \pm 1,8$ мм, а в группе пациентов, у которых развились ППФ, этот показатель составлял $2,7 \pm 1,9$ мм ($p < 0,01$). Также наблюдались статистически значимые различия в частоте развития ППФ в зависимости от плотности ПЖ в области предполагаемой резекции, оцененной по данным КТ. У пациентов с плотностью менее +30 HU ППФ встречались достоверно чаще ($p < 0,01$) (табл. 2).

Основные интра- и послеоперационные показатели представлены в таблице 3.

При оценке лабораторных показателей в первый послеоперационный день статистически значимые различия между группами пациентов обнаружены только по показателю уровня альбумина в крови. После чего сделано предположение, что разница показателей альбумина в первый послеоперационный день (АПО1) и до операции (АДО) также имеют статистически значимое различие. В группе пациентов без ППФ данный показатель составил $10,4 \pm 4,9$ г/л, тогда как в группе пациентов с ППФ он был равен $15,3 \pm 5,9$ ($p < 0,01$). При проведении ROC-анализа определено, что оптимальной точкой отсе-

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, основные инструментальные и лабораторные показатели**Table 2.** Clinical patient profile, main metric and laboratory values

Показатель	N = 107	Без ППФ N = 77	ППФ N = 30	p
Возраст, среднее, лет	62,0 ± 9,7	61,8 ± 10,1	62,2 ± 9,4	0,4*
Пол, мужчины/женщины	63/44	45/32	18/12	0,8**
ИМТ, (кг/м ²), среднее	27,9 ± 3,3	28,5 ± 3,5	27,3 ± 3,1	0,6*
Курение, n (%)	69 (64,5)	49 (63,6)	20 (66,7)	0,7**
Оценка по ASA, n (%):				
– 1	6 (5,6)	4 (5,2)	2 (6,7)	0,4**
– 2	74 (69,2)	50 (64,9)	24 (80,0)	
– 3	27 (25,2)	23 (29,9)	4 (13,3)	
Диагнозы, n (%):				
– протоковая аденокарцинома	51 (47,7)	40 (51,9)	11 (36,7)	0,3**
– хронический панкреатит	10 (9,3)	5 (6,5)	5 (16,7)	
– кистозная опухоль	26 (24,3)	17 (22,1)	9 (30)	
– нейроэндокринная опухоль	16 (14,9)	12 (15,6)	4 (13,3)	
– другое	4 (3,8)	3 (3,9)	1 (3,3)	
Сахарный диабет, n (%)	18 (16,8)	14 (18,1)	4 (13,3)	0,5**
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	41 (38,3)	30 (38,9)	11 (36,7)	0,8**
Предшествующие операции, n (%)	22 (20,6)	15 (19,5)	7 (23,3)	0,6**
Диаметр ГПП (мм), среднее	3,7 ± 1,5	4,3 ± 1,8	2,7 ± 1,9	<0,01*
Размер образования (мм), среднее	43 ± 16	42 ± 13	45 ± 15	0,3*
Локализация опухоли, n (%):				
– тело	39 (36,4)	27 (35,1)	12 (40)	0,6**
– хвост	68 (63,6)	50 (64,9)	18 (60)	
Плотность ПЖ в области предполагаемой резекции (по данным КТ):				
<30 НУ	64 (59,8)	54 (70,1)	10 (33,3)	<0,01**
≥30 НУ	43 (40,2)	23 (29,9)	20 (66,7)	
Лабораторные показатели:				
– общий белок (г/л), среднее	68,2 ± 6,8	70,1 ± 7,1	67,7 ± 6,5	0,1*
– альбумин (г/л), среднее	43,4 ± 5,9	43,5 ± 5,7	43,1 ± 6,4	0,7*
– гемоглобин (г/л), среднее	124,7 ± 14,3	124,1 ± 14,1	125,5 ± 14,6	0,6*
– эритроциты (10 ¹² /л), среднее	4,3 ± 0,6	4,4 ± 0,7	4,2 ± 0,6	0,1*
– лейкоциты (10 ⁹ /л), среднее	6,2 ± 2,6	5,9 ± 2,4	6,9 ± 3,1	0,07*
– тромбоциты (10 ⁹), среднее	253,4 ± 94,5	260,7 ± 103,4	242,3 ± 79,6	0,3*

Примечание: ГПП — главный панкреатический проток, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ПЖ — поджелудочная железа, * — t-критерий, ** — χ^2 критерий.

Note: ГПП — main pancreatic duct, ИМТ — body mass index, КТ — computed tomography, ПЖ — pancreas, * — t-test, ** — χ^2 -test.

ния разницы альбумина как прогностического фактора риска ППФ является значение 14 г/л ($p < 0,001$), т.е. при значении разницы альбумина (АДО-АПО1) выше данного риск развития ППФ является достоверно выше, чем при значении данного показателя менее 14 г/л.

При анализе частоты послеоперационных осложнений (кроме ППФ) данный показатель ожидаемо был ниже в группе пациентов без ППФ (20,7% против 80%, $p < 0,001$). Анализ летальности не выявил статистически значимой разницы между сравниваемыми группами ($p = 0,4$).

При проведении мультивариантного логистического регрессионного анализа выявлена статистически значимая корреляция риска возникновения ППФ со следующими факторами: диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм ($p = 0,01$), плотность поджелудочной железы в области предполагаемой резекции <30 НУ по данным компьютерной томографии ($p < 0,01$) и разность показателей альбумина (АПО1-АДО) более 14 г/л ($p < 0,01$) (табл. 4). Чувствительность, специфичность и общая точность данных факторов, а также их комбинации представлены в таблице 5.

Таблица 3. Основные интраоперационные и послеоперационные показатели

Table 3. Main intra- and postoperative values

Показатель	N = 107	Без ППФ N = 77	ППФ N = 30	p
Продолжительность операции, мин, среднее	195 ± 49	193 ± 51	207 ± 45	0,1*
Интраоперационная кровопотеря, мл, среднее	395 ± 237	385 ± 230	405 ± 245	0,7*
Вариант оперативного вмешательства, n (%): – ДРПЖ – РАМПС	36 (33,6) 71 (66,4)	24 (31,2) 53 (68,8)	12 (40) 18 (60)	0,3**
Методика закрытия культи поджелудочной железы: – аппаратная (степлер) – ручная	29 (27,1) 78 (72,9)	20 (25,9) 57 (74,1)	9 (30) 21 (70)	0,6**
Спленэктомия: – да – нет	90 (84,1) 17 (15,9)	66 (85,7) 11 (14,3)	24 (80) 6 (20)	0,4**
Лабораторные показатели в ПОД1: – общий белок (г/л), среднее – альбумин (г/л), среднее – гемоглобин (г/л), среднее – эритроциты (10 ¹² /л), среднее – лейкоциты (10 ⁹ /л), среднее – тромбоциты (10 ⁹), среднее – разность альбумина (АДО-АПО1)	57,7 ± 7,3 31,5 ± 4,1 117,3 ± 10,9 4,0 ± 0,5 13,7 ± 4,4 232,5 ± 88,7 11,9 ± 5,3	58,9 ± 7,5 33,1 ± 4,4 118,7 ± 12,9 4,0 ± 0,5 13,9 ± 4,6 230,7 ± 79,4 10,4 ± 4,9	56,7 ± 6,5 29,4 ± 3,8 115,5 ± 8,7 3,9 ± 0,6 13,3 ± 3,9 239,3 ± 91,6 15,3 ± 5,9	0,1* 0,01* 0,2* 0,3* 0,5* 0,6* <0,01*
Разность альбумина, n (%) – >14 г/л – ≤14 г/л	46 (42,9) 61 (57,1)	26 (33,8) 51 (66,2)	20 (66,7) 10 (33,3)	<0,01**
Уровень амилазы в отделяемом из дренажа в ПОД1	2474 ± 932	2354 ± 891	2710 ± 963	0,07*
Послеоперационные осложнения, n (%)*	40 (37,4)	16 (20,7%)	24 (80%)	<0,01**
Летальность, n (%)	2 (1,9)	1 (1,3)	1 (3,3)	0,4**
Послеоперационный койко-день, суток, среднее	14,1 ± 6,3	12,3 ± 5,8	19,7 ± 7,6	<0,01*

Примечание: АДО — показатель альбумина до операции, АПО1 — показатель альбумина в первый послеоперационный день, ДРПЖ — дистальная резекция поджелудочной железы, ПОД1 — первый послеоперационный день, * — кроме ППФ, * — t-критерий, ** — χ^2 критерий

Note: АДО — pre-surgery albumin, АПО1 — postoperative day 1 albumin, ДРПЖ — distal pancreatectomy, ПОД1 — postoperative day 1, + — except PPF, * — t-test, ** — χ^2 -test

Таблица 4. Мультивариантный регрессионный логистический анализ факторов, коррелирующих с развитием послеоперационных панкреатических фистул

Table 4. Multivariate logistic regression analysis of factor correlation with postoperative pancreatic fistulae

Факторы	Отношение шансов	95% ДИ	p
Диаметр ГПП (≥3 мм/<3 мм)	1,02	1,01–1,05	0,01
Плотность ПЖ в области предполагаемой резекции (по данным КТ) (≥30 НУ/<30 НУ)	3,18	1,38–7,74	<0,01
Разность альбумина (>14 г/л/≤14 г/л)	3,13	1,19–8,24	<0,01

Примечание: ГПП — главный панкреатический проток, 95% ДИ — 95% доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ПЖ — поджелудочная железа.

Note: ГПП — main pancreatic duct, 95% ДИ — 95% confidence interval, КТ — computed tomography, ПЖ — pancreas.

Таблица 5. Чувствительность, специфичность и общая точность факторов риска развития послеоперационных панкреатических фистул**Table 5.** Sensitivity, specificity and overall accuracy of postoperative pancreatic fistula risk factors

Фактор	Чувствительность	Специфичность	Общая точность
Диаметр ГПП <3 мм	70%	68,8%	69,2%
Плотность ПЖ в области предполагаемой резекции (по данным КТ) <30 HU	80%	72,7%	74,7%
Разность альбумина >14 г/л	76,7%	72,7%	73,8%
Комбинация трех факторов	86,7%	77,9%	80,3%

Примечание: ГПП — главный панкреатический проток, КТ — компьютерная томография, ПЖ — поджелудочная железа.

Note: ГПП — main pancreatic duct, КТ — computed tomography, ПЖ — pancreas

Согласно имеющимся данным, предоперационная гипоальбуминемия у пациентов, перенесших ДРПЖ, может быть ассоциирована с ППФ [5]. Однако имеются исследования, в том числе и наше, в которых предоперационный уровень альбумина в крови не имел достоверной корреляции с частотой развития ППФ [19]. Зачастую в послеоперационном периоде происходит снижение уровня альбумина, что обусловлено повышением катаболических процессов, а также, в ряде случаев, потерей альбумина вместе с отделяемым по дренажам из брюшной полости. Нами установлено, что разность показателей альбумина (АПО1-АДО) более 14 г/л является независимым фактором риска развития ППФ. Значимость разницы уровня альбумина в риске развития ППФ ранее также была подтверждена в исследовании J. Shen et al. (2020), однако в данной работе значение показателя составляло более 12,5 г/л ($p < 0,001$) [20].

Основываясь на данных, полученных по результатам нашего исследования, одним из независимых факторов риска ППФ является диаметр главного панкреатического протока, составляющий менее 3 мм. Существуют как работы, в которых данный результат подтверждается [5], так и работы, по результатам которых диаметр ГПП менее 3 мм не являлся достоверным фактором риска [21]. Причиной того, что узкий ГПП является фактором, ассоциированным с более частым развитием ППФ, очевидно, является сложность идентификации протока интраоперационно и, как следствие, сложность адекватного ушивания его при ручном варианте закрытия культи ПЖ, в случае же степлерной обработки культи причиной, вероятнее всего, является несоответствие высоты скоб степлера к диаметру протока, что, как следствие, не позволяет добиться достаточной герметичности.

По результатам ретроспективного исследования, проведенного J. Shen et al., показано, что время операции более 280 мин. ассоцииро-

вано с повышением риска возникновения ППФ в 4,21 раза [20]. Длительное время операции обычно связано с выполнением расширенных и/или комбинированных резекцией, наличием воспалительного процесса в области поджелудочной железы, усложняющего идентификацию важных анатомических структур. Также считается, что частота ППФ может быть связана с опытом хирурга, а также с общим количеством дистальных резекций поджелудочной железы, выполняемых медицинским центром в год. В нашем исследовании корреляции между длительностью операции и частотой развития ППФ не установлено.

Несмотря на полученные результаты, проведенное нами исследование имело ряд ограничений. Во-первых, оно являлось ретроспективным и нерандомизированным. Во-вторых, в исследование включено относительно небольшое количество пациентов. И, в-третьих, одним из возможных ограничений может являться тот факт, что при степлерном закрытии культи поджелудочной железы в ряде случаев использовались различные модели степлерных аппаратов. Учитывая данные ограничения, становится ясной необходимость проведения крупных мультицентровых рандомизированных исследований, оценивающих факторы риска развития ППФ у пациентов, перенесших ДРПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе факторов риска развития ППФ у пациентов, перенесших ДРПЖ, установлено, что диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм, плотность поджелудочной железы в области предполагаемой резекции <30 HU по данным компьютерной томографии, а также разность показателей альбумина в первый послеоперационный день и до операции более 14 г/л являются независимыми факторами риска развития данного осложнения. Стратификация пациентов на группы высокого и низкого риска в отношении возможного развития ППФ может

иметь важное значение в оптимизации периоперационного ведения пациентов и, в частности, при решении вопроса о дренировании брюшной полости, а также возможно раннем удалении внутрибрюшных дренажей.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Московский тракт, д. 2, Томск, 634050, Россия), протокол № 157 от 25.06.2020 г. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие

письменным информированным добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

No expert evaluation of the trial protocol has been requested. The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Siberian State Medical University (Moskovskiy Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia), Minutes No. 157 of 25.06.2020. All patients provided a free written informed consent prior to examination.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jang J.Y., Shin Y.C., Han Y., Park J.S., Han H.S., Hwang H.K., Yoon D.S., Kim J.K., Yoon Y.S., Hwang D.W., Kang C.M., Lee W.J., Heo J.S., Kang M.J., Chang Y.R., Chang J., Jung W., Kim S.W. Effect of polyglycolic acid mesh for prevention of pancreatic fistula following distal pancreatectomy: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2017; 152(2): 150–155. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.3644
2. Wellner U.F., Makowiec F., Sick O., Hopt U.T., Keck T. Arguments for an individualized closure of the pancreatic remnant after distal pancreatic resection. *World J. Gastrointest. Surg.* 2012; 4(5): 114–120. DOI: 10.4240/wjgs.v4.i5.114
3. Yüksel A., Bostancı E.B., Çolakoğlu M.K., Ulaş M., Özer İ., Karaman K., Akoğlu M. Pancreatic stump closure using only stapler is associated with high postoperative fistula rate after minimal invasive surgery. *Turk. J. Gastroenterol.* 2018; 29(2): 191–197. DOI: 10.5152/tjg.2018.17567
4. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., Sarr M., Abu Hilal M., Adham M., Allen P., Andersson R., Asbun H.J., Besselink M.G., Conlon K., Del Chiaro M., Falconi M., Fernandez-Cruz L., Fernandez-Del Castillo C., Fingerhut A., Friess H., Gouma D.J., Hackert T., Izbicki J., Lillemoe K.D., Neoptolemos J.P., Olah A., Schulick R., Shrikhande S.V., Takada T., Takaori K., Traverso W., Vollmer C.R., Wolfgang C.L., Yeo C.J., Salvia R., Buchler M.; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery.* 2017; 161(3): 584–591. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014
5. Ecker B.L., McMillan M.T., Allegrini V., Bassi C., Beane J.D., Beckman R.M., Behrman S.W., Dickson E.J., Callery M.P., Christein J.D., Drebin J.A., Hollis R.H., House M.G., Jamieson N.B., Javed A.A., Kent T.S., Kluger M.D., Kowalsky S.J., Maggino L., Malleo G., Valero V. 3rd, Velu L.K.P., Watkins A.A., Wolfgang C.L., Zureikat A.H., Vollmer C.M. Jr. Risk Factors and mitigation strategies for pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of 2026 resections from the international, Multi-institutional Distal Pancreatectomy Study Group. *Ann. Surg.* 2019; 269(1): 143–149. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002491
6. Hendrix R.J., Damle A., Williams C., Harris A., Spanakis S., Lambert D.H., Lambert L.A. Restrictive intraoperative fluid therapy is associated with decreased morbidity and length of stay following hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Ann. Surg. Oncol.* 2019; 26(2): 490–496. DOI: 10.1245/s10434-018-07092-y
7. Nagakawa Y., Hijikata Y., Osakabe H., Matsudo T., Soya R., Sahara Y., Takishita C., Shirota T., Kobayashi N., Nakajima T., Hosokawa Y., Ishizaki T., Katsumata K., Tsuchida A. why does postoperative pancreatic fistula occur after hand-sewn parenchymal closure and staple closure in distal pancreatectomy? *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2019; 29(2): e15–e19. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000604
8. Illuminati G., Cerasari S., Pasqua R., Nardi P., Fratini C., Frey S., Iannelli A., Marini P. Results of standard stapler closure of pancreatic remnant after distal spleno-pancreatectomy for adenocarcinoma. *Front. Surg.* 2020; 7: 596580. DOI: 10.3389/fsurg.2020.596580
9. Kollár D., Huszár T., Pohárnok Z., Cselovszky É., Oláh A. A review of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy. *Dig. Surg.* 2016; 33(4): 320–328. DOI: 10.1159/000445017
10. Chikhladze S., Makowiec F., Küsters S., Riediger H., Sick O., Fichtner-Feigl S., Hopt U.T., Wittel U.A. The rate of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy is independent of the pancreatic stump closure technique — A retrospective analysis

- of 284 cases. *Asian. J. Surg.* 2020; 43(1): 227–233. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.03.009
11. Sandini M., Bernasconi D.P., Ippolito D., Nespoli L., Baini M., Barbaro S., Fior D., Gianotti L. Preoperative computed tomography to predict and stratify the risk of severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(31): e1152. DOI: 10.1097/MD.0000000000001152
 12. Jiwani A., Chawla T. Risk factors of pancreatic fistula in distal pancreatectomy patients. *Surg. Res. Pract.* 2019; 2019: 4940508. DOI: 10.1155/2019/4940508
 13. Paye F., Micelli Lupinacci R., Bachellier P., Boher J.M., Delperio J.R.; French Surgical Association (AFC). Distal pancreatectomy for pancreatic carcinoma in the era of multimodal treatment. *Br. J. Surg.* 2015; 102(3): 229–236. DOI: 10.1002/bjs.9708
 14. Mech K., Wysocki Ł., Guzel T., Makiewicz M., Nyckowski P., Słodkowski M. A review of methods for preventing pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Pol. Przegl. Chir.* 2018; 90(2): 38–44. DOI: 10.5604/01.3001.0011.7491
 15. Sugimoto M., Gotohda N., Kato Y., Takahashi S., Kinoshita T., Shibasaki H., Nomura S., Konishi M., Kaneko H. Risk factor analysis and prevention of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy with stapler use. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2013; 20(5): 538–544. DOI: 10.1007/s00534-013-0596-0
 16. Kleeff J., Diener M.K., Z'graggen K., Hinz U., Wagner M., Bachmann J., Zehetner J., Müller M.W., Friess H., Büchler M.W. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann. Surg.* 2007; 245(4): 573–582. DOI: 10.1097/01.sla.0000251438.43135.fb
 17. Peng Y.P., Zhu X.L., Yin L.D., Zhu Y., Wei J.S., Wu J.L., Miao Y. Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 185. DOI: 10.1038/s41598-017-00311-8
 18. Hong W., Ha H.I., Lee J.W., Lee S.M., Kim M.J. Measurement of pancreatic fat fraction by CT histogram analysis to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Korean J. Radiol.* 2019; 20(4): 599–608. DOI: 10.3348/kjr.2018.0557
 19. Kawabata Y., Nishi T., Tanaka T., Yano S., Tajima Y. Distal pancreatectomy utilizing a flexible stapler closure eliminates the risk of pancreas-related factors for postoperative pancreatic fistula. *Eur. Surg. Res.* 2013; 50(2): 71–79. DOI: 10.1159/000349977
 20. Shen J., Zhang Y., Hu J., Wei R., Wu H. Albumin difference as a new predictor of pancreatic fistula following distal pancreatectomy: a retrospective study of 211 consecutive patients. *Langenbecks Arch. Surg.* 2020; 405(1): 55–62. DOI: 10.1007/s00423-019-01849-z
 21. Martin A.N., Narayanan S., Turrentine F.E., Bauer T.W., Adams R.B., Zaydfudim V.M. Pancreatic duct size and gland texture are associated with pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy but not after distal pancreatectomy. *PLoS One.* 2018; 13(9): e0203841. DOI: 10.1371/journal.pone.0203841

REFERENCES

1. Jang J.Y., Shin Y.C., Han Y., Park J.S., Han H.S., Hwang H.K., Yoon D.S., Kim J.K., Yoon Y.S., Hwang D.W., Kang C.M., Lee W.J., Heo J.S., Kang M.J., Chang Y.R., Chang J., Jung W., Kim S.W. Effect of polyglycolic acid mesh for prevention of pancreatic fistula following distal pancreatectomy: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2017; 152(2): 150–155. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.3644
2. Wellner U.F., Makowiec F., Sick O., Hopt U.T., Keck T. Arguments for an individualized closure of the pancreatic remnant after distal pancreatic resection. *World J. Gastrointest. Surg.* 2012; 4(5): 114–120. DOI: 10.4240/wjgs.v4.i5.114
3. Yüksel A., Bostancı E.B., Çolakoğlu M.K., Ulaş M., Özer İ., Karaman K., Akoğlu M. Pancreatic stump closure using only stapler is associated with high postoperative fistula rate after minimal invasive surgery. *Turk. J. Gastroenterol.* 2018; 29(2): 191–197. DOI: 10.5152/tjg.2018.17567
4. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., Sarr M., Abu Hilal M., Adham M., Allen P., Andersson R., Asbun H.J., Besselink M.G., Conlon K., Del Chiaro M., Falconi M., Fernandez-Cruz L., Fernandez-Del Castillo C., Fingerhut A., Friess H., Gouma D.J., Hackert T., Izbicki J., Lillemoe K.D., Neoptolemos J.P., Olah A., Schulick R., Shrikhande S.V., Takada T., Takaori K., Traverso W., Vollmer C.R., Wolfgang C.L., Yeo C.J., Salvia R., Buchler M.; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery.* 2017; 161(3): 584–591. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014
5. Ecker B.L., McMillan M.T., Allegrini V., Bassi C., Beane J.D., Beckman R.M., Behrman S.W., Dickson E.J., Callery M.P., Christine J.D., Drebin J.A., Hollis R.H., House M.G., Jamieson N.B., Javed A.A., Kent T.S., Kluger M.D., Kowalsky S.J., Maggino L., Malles G., Valero V. 3rd, Velu L.K.P., Watkins A.A., Wolfgang C.L., Zureikat A.H., Vollmer C.M. Jr. Risk Factors and mitigation strategies for pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of 2026 resections from the international, Multi-institutional Distal Pancreatectomy Study Group. *Ann. Surg.* 2019; 269(1): 143–149. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002491
6. Hendrix R.J., Damle A., Williams C., Harris A., Spanakis S., Lambert D.H., Lambert L.A. Restrictive intraoperative fluid therapy is associated with decreased morbidity and length of stay following hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Ann. Surg. Oncol.* 2019; 26(2): 490–496. DOI: 10.1245/s10434-018-07092-y

7. Nagakawa Y., Hijikata Y., Osakabe H., Matsudo T., Soya R., Sahara Y., Takishita C., Shiota T., Kobayashi N., Nakajima T., Hosokawa Y., Ishizaki T., Katsumata K., Tsuchida A. why does postoperative pancreatic fistula occur after hand-sewn parenchymal closure and staple closure in distal pancreatectomy? *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2019; 29(2): e15–e19. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000604
8. Illuminati G., Cerasari S., Pasqua R., Nardi P., Frattini C., Frey S., Iannelli A., Marini P. Results of standard stapler closure of pancreatic remnant after distal spleno-pancreatectomy for adenocarcinoma. *Front. Surg.* 2020; 7: 596580. DOI: 10.3389/fsurg.2020.596580
9. Kollár D., Huszár T., Pohárnok Z., Cselovszky É., Oláh A. A review of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy. *Dig. Surg.* 2016; 33(4): 320–328. DOI: 10.1159/000445017
10. Chikhladze S., Makowiec F., Küsters S., Riediger H., Sick O., Fichtner-Feigl S., Hopt U.T., Wittel U.A. The rate of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy is independent of the pancreatic stump closure technique — A retrospective analysis of 284 cases. *Asian. J. Surg.* 2020; 43(1): 227–233. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.03.009
11. Sandini M., Bernasconi D.P., Ippolito D., Nespoli L., Baini M., Barbaro S., Fior D., Gianotti L. Preoperative computed tomography to predict and stratify the risk of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(31): e1152. DOI: 10.1097/MD.0000000000001152
12. Jiwani A., Chawla T. Risk factors of pancreatic fistula in distal pancreatectomy patients. *Surg. Res. Pract.* 2019; 2019: 4940508. DOI: 10.1155/2019/4940508
13. Paye F., Micelli Lupinacci R., Bachellier P., Boher J.M., Delperio J.R., French Surgical Association (AFC). Distal pancreatectomy for pancreatic carcinoma in the era of multimodal treatment. *Br. J. Surg.* 2015; 102(3): 229–236. DOI: 10.1002/bjs.9708
14. Mech K., Wysocki Ł., Guzel T., Makiewicz M., Nyckowski P., Słodkowski M. A review of methods for preventing pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Pol. Przegl. Chir.* 2018; 90(2): 38–44. DOI: 10.5604/01.3001.0011.7491
15. Sugimoto M., Gotohda N., Kato Y., Takahashi S., Kinoshita T., Shibasaki H., Nomura S., Konishi M., Kaneko H. Risk factor analysis and prevention of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy with stapler use. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2013; 20(5): 538–544. DOI: 10.1007/s00534-013-0596-0
16. Kleeff J., Diener M.K., Z'graggen K., Hinz U., Wagner M., Bachmann J., Zehetner J., Müller M.W., Friess H., Büchler M.W. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann. Surg.* 2007; 245(4): 573–82. DOI: 10.1097/01.sla.0000251438.43135.fb
17. Peng Y.P., Zhu X.L., Yin L.D., Zhu Y., Wei J.S., Wu J.L., Miao Y. Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 185. DOI: 10.1038/s41598-017-00311-8
18. Hong W., Ha H.I., Lee J.W., Lee S.M., Kim M.J. Measurement of pancreatic fat fraction by CT histogram analysis to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Korean J. Radiol.* 2019; 20(4): 599–608. DOI: 10.3348/kjr.2018.0557
19. Kawabata Y., Nishi T., Tanaka T., Yano S., Tajima Y. Distal pancreatectomy utilizing a flexible stapler closure eliminates the risk of pancreas-related factors for postoperative pancreatic fistula. *Eur. Surg. Res.* 2013; 50(2): 71–79. DOI: 10.1159/000349977
20. Shen J., Zhang Y., Hu J., Wei R., Wu H. Albumin difference as a new predictor of pancreatic fistula following distal pancreatectomy: a retrospective study of 211 consecutive patients. *Langenbecks Arch. Surg.* 2020; 405(1): 55–62. DOI: 10.1007/s00423-019-01849-z
21. Martin A.N., Narayanan S., Turrentine F.E., Bauer T.W., Adams R.B., Zaydfudim V.M. Pancreatic duct size and gland texture are associated with pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy but not after distal pancreatectomy. *PLoS One*. 2018; 13(9): e0203841. DOI: 10.1371/journal.pone.0203841

ВКЛАД АВТОРОВ

Дроздов Е.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор первичной документации, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; подготовка работы к публикации.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Топольницкий Е.Б.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Клоков С.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов и материалов для исследования.

Дибина Т.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Drozdov E.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, inter alia, collection of primary documentation, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, preparing work for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Topolnitskiy E.B.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Klokov S.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of patients and materials for the study.

Dibina T.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Дроздов Евгений Сергеевич* — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-онколог областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер».

<https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Контактная информация: e-mail: johnacro@list.ru; тел.: +7(923) 418-64-05;

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Россия.

Топольницкий Евгений Богданович — доктор медицинских наук; профессор кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий торакальным отделением областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томская областная клиническая больница»; врач-онколог областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер».

<https://orcid.org/0000-0002-5674-0177>

Клоков Сергей Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова».

<https://orcid.org/0000-0001-9913-8496>

Дибина Татьяна Викторовна — кандидат медицинских наук; врач ультразвуковой диагностики областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова».

<https://orcid.org/0000-0002-3993-3559>

Evgeniy S. Drozdov* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Surgery with course in emergency preparedness and disaster medicine, Siberian State Medical University; Physician (oncology), Tomsk Regional Oncology Dispensary.

<https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Contact information: e-mail: johnacro@list.ru; tel.: +7 (923) 418-64-05;

Moskovskiy Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia.

Evgeniy B. Topolnitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery with course in emergency preparedness and disaster medicine, Siberian State Medical University; Head of the Thoracic Medicine Unit, Tomsk Regional Clinical Hospital; Physician (oncology), Tomsk Regional Oncology Dispensary.

<https://orcid.org/0000-0002-5674-0177>

Sergej S. Klovov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Surgery with course in emergency preparedness and disaster medicine, Siberian State Medical University; Chief Physician, G.K. Zherlov Medical Centre.

<https://orcid.org/0000-0001-9913-8496>

Tat'yana V. Dibina — Cand. Sci. (Med.), Physician (ultrasonic diagnostics), G.K. Zherlov Medical Centre.

<https://orcid.org/0000-0002-3993-3559>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ХРОНОФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ: КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В. В. Скибицкий¹, В. Ю. Васильев^{1,2}, А. В. Фендрикова^{1,*}

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 4 города Сочи» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Туапсинская, д. 1, г. Сочи, 354057, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Повышенная и неадекватная чувствительность к потребляемой соли — один из важных механизмов поддержания высоких значений артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией. Важным направлением в обеспечении контроля артериальной гипертонии представляется хронофармакотерапия, позволяющая индивидуализировать коррекцию повышенного артериального давления, однако эффективность такого подхода у солечувствительных больных артериальной гипертонией исследована недостаточно.

Цель исследования — оценить исходно и через шесть месяцев показатели периферического и центрального артериального давления в течение суток, в дневное и ночное время у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией на фоне применения хронофармакотерапевтического подхода.

Методы. Исследование являлось контролируемым рандомизированным и включало 86 солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией. Солечувствительность оценивалась с использованием пробы В.И. Харченко. Исходно и через шесть месяцев наблюдения всем больным выполнялось суточное мониторирование артериального давления с оценкой показателей периферического и центрального артериального давления, скорости клубочковой фильтрации. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: группа А — больные получали периндоприл и амлодипин утром, группа Б — периндоприл утром, амлодипин вечером, группа В — периндоприл вечером, амлодипин утром. При проведении статистического анализа использовалась программа Statistica 12 (StatSoftInc, США), применялись методы непараметрической статистики.

Результаты. Через шесть месяцев хронофармакотерапии целевые значения артериального давления регистрировались в группе А у 87,5% больных, в группах Б и В — у 96,4 и 96,2% пациентов соответственно. На фоне лечения во всех группах отмечалось снижение как периферического, так и центрального артериального давления. В группе А изучаемые показатели снижались в большей степени днем, в группах Б и В — как в дневное, так и в ночное время. В группах Б и В увеличилось количество пациентов с адекватным снижением артериального давления в ночное время. Скорость клубочковой фильтрации также выросла у больных, принимавших периндоприл или амлодипин перед ночным сном.

Заключение. Назначение солечувствительным пациентам с артериальной гипертензией периндоприла или амлодипина перед сном в составе комбинированной терапии обеспечивало достижение целевых значений артериального давления у абсолютного большинства больных, эффективно снижало показатели периферического и центрального артериального давления во все временные промежутки, способствовало оптимизации суточного профиля артериального давления и увеличению скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: солечувствительность, суточное мониторирование артериального давления, центральное аортальное давление, хронофармакотерапия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Скибицкий В.В., Васильев В.Ю., Фендрикова А.В. Солечувствительность и хронофармакотерапия артериальной гипертензии. Возможности повышения эффективности антигипертензивных препаратов: контролируемое рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 46–58. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-46-58>

Поступила 24.01.2021

Принята после доработки 04.02.2021

Опубликована 27.04.2021

SALT SENSITIVITY AND TIMED DRUG THERAPY IN ARTERIAL HYPERTENSION. ENHANCING ANTIHYPERTENSIVE DRUG EFFICACY: A CONTROLLED RANDOMISED TRIAL

Vitaliy V. Skibitskiy¹, Vladimir Yu. Vasil'ev^{1,2}, Alexandra V. Fendrikova^{1,*}

¹ Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² City Hospital No. 4

Tuapsinskaya str., 1, Sochi, 354057, Russia

ABSTRACT

Background. An elevated or inadequate sensitivity to salt intake is an important mechanism for maintaining high blood pressure in patients with arterial hypertension. Chronopharmacotherapy comprises an important approach to control arterial hypertension through personalised correction of blood pressure but requires a further proof of efficacy in salt-sensitive hypertensive patients.

Objectives. An assessment of six-month dynamics of diurnal and nocturnal peripheral and central blood pressure in salt-sensitive patients with arterial hypertension under chronopharmacotherapy.

Methods. A controlled randomised trial included 86 salt-sensitive patients with arterial hypertension. Salt sensitivity was estimated with a Kharchenko's test. All patients had circadian monitoring of the peripheral and central blood pressure and glomerular filtration rate at baseline and in a six-month follow-up. The patients were randomised into 3 cohorts. Cohort A united patients received perindopril and amlodipine in morning, cohort B — perindopril in morning, amlodipine in evening, cohort C — perindopril in evening, amlodipine in morning. Statistica 12 (StatSoftInc, USA) was used for nonparametric statistical analyses.

Results. In six months of chronopharmacotherapy a target arterial pressure was registered in 87.5% patients in cohort A, 96.4 and 96.2% patients in cohorts B and C, respectively. All cohorts exhibited a declining peripheral and central blood pressure over therapy. Cohort A had a greater decline in daytime, and cohorts B and C — both diurnally and nocturnally. Cohorts B

and C had more patients with an adequate nocturnal blood pressure decline. Glomerular filtration rate also elevated with perindopril or amlodipine intake before bedtime.

Conclusion. The perindopril or amlodipine intake before bedtime in a combined therapy for arterial hypertension provided for a target blood pressure in the overall majority of patients, effectively reduced peripheral and central blood pressure at all time intervals, contributed to optimising the circadian blood pressure profile and increased the glomerular filtration rate.

Keywords: salt sensitivity, circadian blood pressure monitoring, central aortic pressure, chronopharmacotherapy

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

For citation: Skibitskiy V.V., Vasil'ev V.Yu., Fendrikova A.V. Salt sensitivity and timed drug therapy in arterial hypertension. Enhancing antihypertensive drug efficacy: a controlled randomised trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 46–58. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-46-58>

Поступила 24.01.2021

Принята после доработки 04.02.2021

Опубликована 27.04.2021

ВЕДЕНИЕ

Эффективное лечение артериальной гипертензии (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. В связи с увеличением продолжительности жизни и факторов риска к 2025 году прогнозируется рост числа больных АГ во всем мире на 15–20% — до 1,5 миллиарда человек [1, 2]. Для достижения целевых показателей артериального давления (АД) и адекватного контроля АГ важным представляется индивидуализация проводимого медикаментозного лечения с оценкой приверженности к лечению, а также с учетом диетических предпочтений и, в частности, объема потребления поваренной соли. Избыточное поступление натрия хлорида в организм усугубляет течение АГ, приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, ухудшению экскреторной функции почек, а также повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Известно, что повышение АД в ответ на избыточное поступление поваренной соли отмечается у 30–50% пациентов (так называемые солечувствительные больные), у остальных — АД значимо не меняется (солерезистентные больные). У солечувствительных (СЧ) пациентов предполагается более тяжелое течение АГ с поражением органов-мишеней и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [3, 4]. Для адекватной оценки рисков и эффективности лечения у таких лиц важным представляется не только оценка офисного АД, но и результатов суточного мониторирования, с определением показателей как в период бодрствования, так и в ночное время. Наряду с определением периферического АД важная прогностическая роль отводится центральному аортальному давлению (ЦАД) [5]. В последнее

время большие надежды в лечении АГ связаны с методом хронофармакотерапии, позволяющим путем изменения времени приема антигипертензивных препаратов увеличить эффективность лечения, снизить частоту возникновения побочных реакций, а также минимизировать риски сердечно-сосудистых осложнений [6, 7]. Тем не менее возможности применения хронофармакотерапевтического подхода с учетом феномена солечувствительности малоизучены [8].

Цель исследования — оценить исходно и через шесть месяцев показатели периферического и центрального артериального давления в течение суток, в дневное и ночное время у солечувствительных пациентов с артериальной гипертензией на фоне применения хронофармакотерапевтического подхода.

МЕТОДЫ

Исследование являлось контролируемым рандомизированным.

В исследование включались пациенты, наблюдаемые на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 4 города Сочи» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ГБ № 4 г. Сочи» МЗ КК), после оценки соответствия критериям включения и исключения, а также верификации солечувствительности (рис. 1). Больные отбирались в период с 2015 по 2020 г.

На начальном этапе 180 больным АГ было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) (ООО «Петр Телегин» BpLab с технологией Vasotens, Россия). После подтверждения наличия АГ всем пациентам рекомендовалась 7-дневная низкосолевого диета (2 г NaCl в сутки)

и ограничение жидкости до 1,5 л в сутки. Затем вновь оценивались показатели СМАД на фоне однократной пероральной солевой нагрузки из расчета 0,22 г хлорида натрия на 1 кг веса, разведенного в 150 мл дистиллированной воды, без дальнейшего ограничения питьевого режима (проба В.И. Харченко). В случае повышения САД и/или ДАД во время суточной регистрации АД на 5 мм рт. ст. и выше пациенты расценивались как СЧ.

При проведении СМАД использовался следующий протокол: интервал измерений 1 раз в 15 минут в дневное время и 1 раз в 30 минут ночью, время ночного сна определялось по результатам дневниковых записей пациента. Оце-

нивались основные параметры периферического и центрального АД в течение суток (с), в дневное время (д) и во время ночного сна (н): систолическое артериальное давление (САД), диастолическое АД (ДАД), среднее гемодинамическое АД (СрАД), пульсовое АД (ПАД), скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД, величина утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД, центральное систолическое давление (САДао), центральное диастолическое давление (ДАДао), центральное среднее гемодинамическое давление (СрАДао), центральное пульсовое давление (ПАДао), индекс аугментации в аорте (АIхао), АIхао приведенный к числу сердечных сокращений (ЧСС) 75 ударов в минуту



Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Fig. 1. Experimental design.

Note: СМАД — circadian blood pressure monitoring, ФК — functional class, ХСН — chronic heart failure, ОНМК — acute cerebrovascular accident.

(Алхао75), амплификация пульсового давления, приведенная к ЧСС 75 ударов в минуту (PPA75), длительность изгнания левого желудочка, приведенная к ЧСС 75 ударов в минуту (ED75), индекс эффективности субэндокардиального кровотока, приведенный к ЧСС 75 ударов в минуту. С учетом величины суточного индекса АД выделялось четыре типа кривых: dipper, non-dipper, night-peacker и over-dipper.

Всем включенным в исследование проводилось общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [9]. Кроме того, после определения уровня сывороточного креатинина рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI.

Повторное проведение СМАД и оценка СКФ осуществлялись через 6 месяцев наблюдения.

В результате была сформирована когорта из 86 солечувствительных больных, соответствующих критериям включения и исключения. Пациенты были рандомизированы в 3 группы с использованием таблицы случайных чисел, сгенерированной программой Statistica 12:

– группа А ($n = 32$) — больные, которым назначался периндоприл (Перинева, ООО КРКА-РУС, Россия) в дозе 4 мг и амлодипин (Нормодипин, «Гедеон Рихтер-Рус», Россия) в дозе 5 мг в утренние часы;

– группа Б ($n = 28$) — лица, которым были рекомендованы периндоприл (Перинева, ООО «КРКА-Рус», Россия) 4 мг утром и амлодипин (Нормодипин, «Гедеон Рихтер-Рус», Россия) 5 мг перед сном;

– группа В ($n = 26$) — пациенты, получавшие периндоприл (Перинева, ООО «КРКА-Рус», Рос-

сия) 4 мг перед сном и амлодипин (Нормодипин, «Гедеон Рихтер-Рус», Россия) 5 мг утром.

Через 1 месяц при недостаточной эффективности удваивалась доза препаратов, при необходимости еще через месяц добавлялся третий препарат — индапамид ретард (Арифон ретард, «Сервье Рус», Россия) в дозе 1,5 мг/сутки.

Результаты обработаны при помощи программы Statistica 12 (StatSoft Inc. США). Количественные признаки представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Сравнительный анализ количественных показателей в зависимых группах проводился при помощи критерия Вилкоксона, качественных — с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона, а при количестве пациентов с оцениваем признаком менее 10 — критерия Фишера (установленный уровень значимости $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала терапии группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим показателям, длительности АГ, клиническим показателям (табл. 1).

Через 6 месяцев наблюдения целевые уровни АД были зафиксированы у 28 (87,5%) больных группы А, в группе Б — у 27 (96,4%), в группе В — у 25 (96,2%) человек. Следовательно, в группе А целевых значений не достигли 4 пациента, тогда как в группах Б и В — по 1. Кроме того, добавление третьего препарата (индапамида ретард) для достижения целевого АД потребовалось 8 (28,5%) пациентам группы А, тогда как в группах Б и В индапамид ретард был назначен 4 (15%) и 3 (12%) больным соответственно. Таким образом, из 86 СЧ пациентов в дальнейший анализ включены только 80 человек — достигшие в результате лечения уровня офисного АД $< 130/80$ мм рт. ст.

Таблица 1. Клиническая характеристика солечувствительных пациентов с АГ на момент рандомизации в группы применения разных вариантов хронофармакотерапии

Table 1. Baseline clinical profile of salt-sensitive AH patients at point of randomisation into chronopharmacotherapy cohorts

Показатель	Группа А ($n = 32$)	Группа Б ($n = 28$)	Группа В ($n = 26$)
Возраст, лет	60 (49–64,5)	56 (48–65)	63 (57–69)
Пол:			
мужчины абс. (%)	17 (61%)	15 (56%)	15 (60%)
женщины абс. (%)	11 (39%)	12 (44%)	10 (40%)
ИМТ, кг/м ²	29,5 (26,6–30,6)	31 (27,1–34,3)	32,3 (29–35,4)
ОТ, см	102 (92–111)	100 (88–106)	99 (90–108)
Длительность АГ, годы	7,5 (5–10)	5 (3–15)	7,5 (3–10)
Офисное САД	141 (133–153,5)	142 (133–151)	143,5 (132–153)
Офисное ДАД	89 (82–92,5)	89 (82–98)	89,5 (78–98)
Офисное ЧСС	68 (61–76,5)	68 (61–78)	68 (59–75)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии.

Note: ИМТ — body mass index, ОТ — waist circumference

При анализе результатов СМАД на фоне хронофармакотерапии было выявлено статистически значимое снижение в течение суток основных исследуемых показателей во всех трех группах по сравнению с исходными величинами (табл. 2). При этом у пациентов, получавших периндоприл и амлодипин в утренние часы, показатели

периферического АД снижались в большей степени в дневное время ($p < 0,05$) и незначительно — ночью; при приеме одного из антигипертензивных препаратов непосредственно перед сном отмечалось статистически значимое снижение показателей СМАД как днем, так и ночью ($p < 0,05$). Вместе с тем независимо от выбранного варианта

Таблица 2. Динамика показателей суточного мониторирования АД в группах А, Б и В на фоне 6 месяцев применения хронофармакотерапии

Table 2. Circadian BP dynamics in cohorts A, B and C over six months of chronopharmacotherapy

Показатели	Группа А (n = 28)		Группа Б (n = 27)		Группа В (n = 25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД, сут., мм рт. ст.	139,5 (127,5–151)	130 (119–134)*	144 (134–158)	129 (122–135)*	137 (131–144)	128 (117–132,5)*
САД, день, мм рт. ст.	139,5 (133–152)	130,5 (122,5–138,5)*	146 (136–166)	134 (126–140)*	142,5 (134–151)	128 (123–138)*
САД, ночь, мм рт. ст.	131 (108–136,5)	121,5 (115–128)	132 (123–143)	116 (110–125)*	130,5 (119–135)	113,5 (104–128)*
ДАД, сут., мм рт. ст.	82,5 (78–89)	78 (71–86)*	91 (93–94)	79 (74–83)*	83,5 (73–89)	77,5 (70–80)*
ДАД, день, мм рт. ст.	86,5 (79,5–94,5)	80 (73,5–87)*	93 (84–100)	83 (78–87)*	87 (76–91)	80 (71–83)*
ДАД, ночь, мм рт. ст.	75 (68–81)	72,5 (63–81)	77 (73–84)	70 (62–75)*	72 (66–80)	68,5 (62–71)*
СрАД, сут., мм рт. ст.	104,5 (98,5–112)	101 (92,5–106,5)	108 (104–120)	98 (94–105)*	104,5 (101–109)	96 (91–103)*
СрАД, день, мм рт. ст.	107 (101,5–117)	102 (95–108)*	112 (106–126)	101 (98–107)*	108,5 (102–118)	98,5 (93–105)*
СрАД, ночь, мм рт. ст.	95,5 (83,5–104,5)	92 (88–102)	99 (95–110)	88 (80–96)*	95,5 (87–103)	86,5 (81–97)
ПАД, сут., мм рт. ст.	54 (45,5–58)	51,5 (44–58,5)	54 (45–66)	52 (45–57)	57 (46–54)	49 (44–56)
ПАД, день, мм рт. ст.	54,5 (48,5–59,5)	51 (44,5–58)	54 (46–69)	52 (46–55)	59,5 (48–65)	50,5 (46–55)
ПАД, ночь, мм рт. ст.	54,5 (40–60)	50 (46–57,5)	51 (43–59)	44 (41–52)	53,5 (44–66)	45,5 (41–61)
Утренний подъем по Карио, мм рт. ст.	26 (18,5–37,5)	20,5 (13–29)	27 (21–37)	22 (15–32)	25 (18–36)	21 (16–28)
СУП САД, мм рт. ст./ч	19 (13,5–37)	18,5 (13–35)	17 (14–21)	16 (12–22)	20,5 (14–30)	19,5 (13–32)
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	18 (10–25)	15,5 (10,5–27,5)	15 (11–25)	15,5 (12–32)	16 (12–28)	17 (12–41)
ВУП САД, мм рт. ст.	51 (45,5–59)	46 (38,5–58)	54 (39–62)	52,5 (43–63)	56,5 (46–67)	43,5 (41–54)
ВУП ДАД, мм рт. ст.	40 (32–51)	34 (27–47)	45 (30–52)	42 (36–51)	44 (35–55)	42 (32–50)
Вариабельность САД, %	17 (14–20,5)	15 (13–16,5)	18 (13–22)	15 (14–18)	16 (14–22)	14 (12–16)
Вариабельность ДАД, %	13 (10–15)	12 (9–14)	13 (10–16)	12 (9–15)	12 (9–15)	10,5 (10–13)
ЧСС, уд./мин.	78 (70–86)	82 (76–88)	78 (72–85)	76 (70–86)	80	82

Примечание. * — $p < 0,05$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Note: * — $p < 0.05$ for baseline vs. therapy significance.

лечения, такие параметры, как пульсовое АД, ВУП, СУП САД и ДАД, вариабельность изменялись незначительно (см. табл. 2).

В связи с неравномерным антигипертензивным эффектом в течение суток в группе А через 6 месяцев оказалось наименьшее количество пациентов с достаточным снижением АД в ночное время (тип *dipper*) — 46% против 66,5% и 72% в группах Б и В соответственно, а такой патологический профиль АД, как *non-dipper*, регистрировался существенно чаще — в 43% случаев (рис. 2). Вместе с тем на фоне лечения у 2 пациентов в группах Б и В суточный профиль трансформировался в тип *over-dipper*, характеризующийся чрезмерным снижением АД в ночное время.

Все изученные хронотерапевтические варианты антигипертензивной терапии оказались эффективными в снижении большинства показателей центрального аортального давления в течение суток. При этом, как и в случае с периферическим АД, в группе А отмечалось снижение большинства показателей преимущественно в дневное время, в группах Б и В — как днем, так и ночью (табл. 3).

С целью определения влияния времени приема антигипертензивных препаратов на функциональное состояние почек во всех группах до и после лечения рассчитывалась СКФ. Через 6 месяцев выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение СКФ в груп-

пе Б с 70 (62–78) до 76 (70–82) мл/мин/1,73 м² и в группе В — с 74 (61–86) до 81 (72–94) мл/мин/1,73 м². Назначение периндоприла и амлодипина в утренние часы (группа А) сопровождалось незначительным увеличением СКФ — с 72,5 (59,5–79,5) до 71 (68–80) мл/мин/1,73 м².

ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая периндоприл и амлодипин, показала в ряде исследований высокую эффективность при лечении и контроле АГ [10–13]. Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и дигидропиридинового антагониста кальция считается рациональной, так как воздействует на разные звенья патогенеза АГ и обеспечивает более выраженное снижение АД, а также уменьшает число побочных эффектов [14]. Исследования МАРЕС [6] и Nuyia [7], в которых один из антигипертензивных препаратов применялся непосредственно перед ночным сном, продемонстрировали как снижение среднесуточного АД, так и непосредственно во время ночного сна. При этом наблюдалась нормализация суточного профиля АД (тип *dipper*) у большего числа пациентов, уменьшение доз антигипертензивных препаратов для достижения целевого АД, а также снижение рисков сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В других исследованиях была показана эффективность хронофармакотерапии как при непосредственном назначении ингибитора ангиотензинпревращаю-

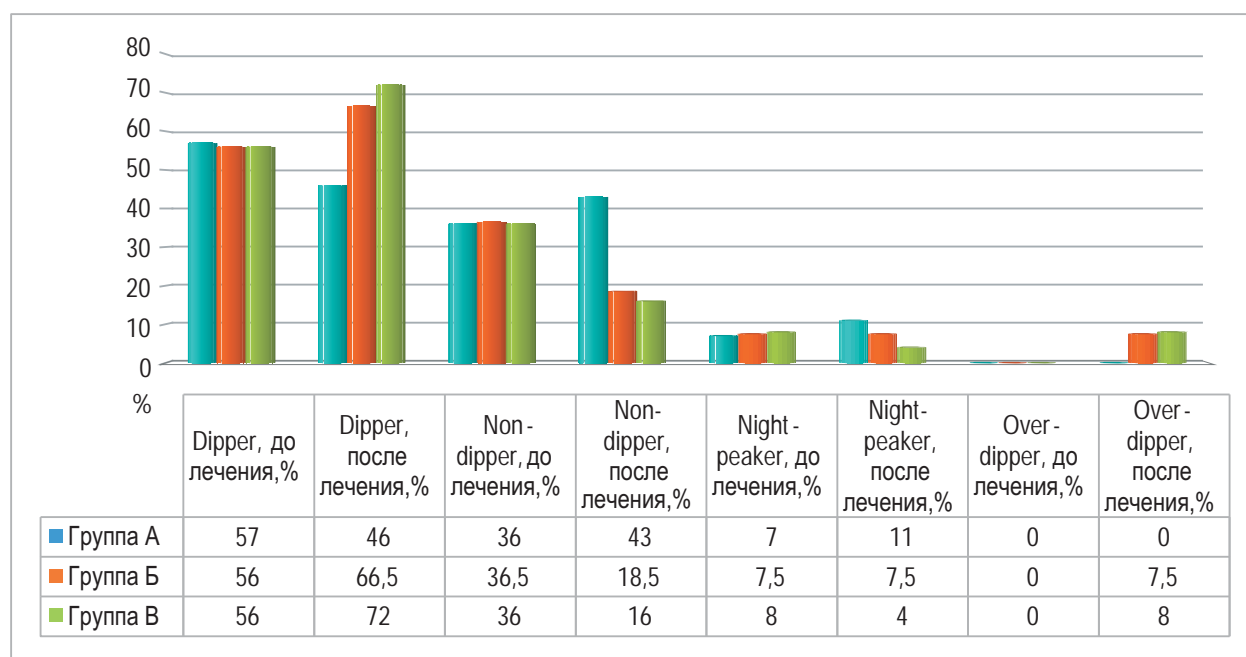


Рис. 2. Количество пациентов (%) в группах с различными профилями СМАД до и через 6 месяцев лечения.

Fig. 2. Proportion of patients with different CBPM profiles at baseline and after six months of therapy, %.

Таблица 3. Динамика показателей центрального аортального давления в группах А, Б и В на фоне 6 месяцев применения хронофармакотерапии

Table 3. Central aortic pressure dynamics in cohorts A, B and C over six months of chronopharmacotherapy

Показатели	Группа А (n = 28)		Группа Б (n = 27)		Группа В (n = 25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САДао сут., мм рт. ст.	126,5 (115,5–135)	117,5 (107,5–127)*	132 (125–148)	119 (114–125)*	127 (122–134)	119,5 (111–125)*
САДао день, мм рт. ст.	128,5 (121,5–136)	121,5 (113–128,5)*	133 (127–151)	122 (116–129)*	132 (123–138)	118,5 (114–127)*
САДао ночь, мм рт. ст.	114,5 (102–127)	113,5 (103–121)	121 (115–135)	110 (103–118)*	118,5 (108–126)	106,5 (98–122)
ДАДао сут., мм рт. ст.	84,5 (79–94,5)	80 (72,5–87,5)*	92 (85–96)	80 (76–85)*	85,5 (75–91)	79,5 (72–83)*
ДАДао день, мм рт. ст.	88 (81,5–96,5)	82 (74,5–89,5)*	94 (86–101)	85 (80–88)*	89 (80–93)	81,5 (73–86)*
ДАДао ночь, мм рт. ст.	76 (68,5–83)	73 (64,5–80,5)	79 (75–87)	72 (65–76)*	73,5 (69–81)	70,5 (62–74)
СрАДао сут., мм рт. ст.	104,5 (98,5–112)	101 (92,5–105)	108 (104–120)	98 (94–105)*	104,5 (101–109)	96 (91–103)*
СрАДао день, мм рт. ст.	107 (101,5–117)	102 (95–108)*	112 (106–127)	101 (98–109)*	108,5 (102–118)	98,5 (93–105)*
СрАДао ночь, мм рт. ст.	95,5 (83,5–104,5)	92 (87–100,5)	99 (95–111)	88 (80–97)*	95,5 (87–103)	87,5 (84–97)
ПАДао сут., мм рт. ст.	43 (35–45)	43,5 (34,5–48,5)	38 (36–51)	39 (34–41)	45,5 (34–48)	40 (36–46)
ПАДао день, мм рт. ст.	42,5 (35,5–45)	41 (34,5–48)	38 (35–52)	40 (36–42)	44,5 (34–50)	38,5 (36–41)*
ПАДао ночь, мм рт. ст.	43,5 (30–47,5)	44 (34–49)	44 (35–49)	37 (34–44)	43 (37–52)	37 (34–39)
Alxao	0 (–10–18)	1 (–7–14,5)	4 (–12–22)	4 (–7–16)	2 (–16–18)	15 (–2–25)
Alxao 75	7 (–4–28)	9 (0,5–18,5)	10 (–8–26)	10 (1–16)	5 (–22–16)	14,5 (1–23)
ED 75, мс	317 (304–334)	330 (312–338)	322 (300–342)	325 (313–336)	329 (315–350)	325 (309–348)
PPA 75	135 (128–140)	134 (129–137)	134 (122–145)	133 (130–137)	135 (128–140)	131 (128–137)
SEVR 75	122 (108–130)	121 (110–126)	122 (106–135)	114 (107–123)	115 (100–122)	119 (98–132)

Примечание. * — $p < 0,05$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Note: * — $p < 0.05$ for baseline vs. therapy significance.

щего фермента, так и амлодипина перед ночным сном [15, 16].

Полученные в нашем исследовании результаты оценки показателей суточного профиля АД у СЧ пациентов в целом согласуются с вышеприведенными работами и демонстрируют большую эффективность схем с использованием периндоприла или амлодипина перед ночным сном в сравнении с утренним приемом препаратов. Назначение одного из препаратов в вечерние часы способствовало более частой регистрации целевых значений АД, а также уменьшению потребности в добавлении третьего антигипертензивного средства по сравнению с применением

периндоприла и амлодипина утром. На фоне нормализации АД в дневные часы и во время ночного сна у большинства пациентов в группах Б и В, в отличие от группы утреннего приема, улучшился суточный профиль АД (у 65 и 72% зарегистрирован профиль «dipper»).

Вместе с тем динамика параметров ЦАД при использовании хронофармакотерапии практически не изучена. В нашем наблюдении показатели ЦАД на фоне лечения изменялись аналогично периферическому АД: при утреннем приеме препаратов отмечалось уменьшение среднесуточных и дневных показателей, при назначении периндоприла или амлодипина перед ночным сном

снижались и уровни систолического/диастолического ЦАД в ночные часы. Учитывая прогностическую значимость повышения ЦАД, данные результаты могут косвенно свидетельствовать о потенциальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у СЧ больных АГ на фоне хронофармакотерапии.

Важно и то, что назначение одного из антигипертензивных препаратов перед сном сопровождалось статистически значимым увеличением СКФ, что демонстрирует, с одной стороны, безопасность проводимого лечения, с другой — нефропротективный потенциал хронотерапевтического подхода.

Результаты нашего исследования вполне логично объясняются двумя фактами. Во-первых, в группах СЧ пациентов до начала терапии почти в половине случаев имело место недостаточное снижение АД в ночные часы. Во-вторых, несмотря на то что и периндоприл, и амлодипин отличаются длительным (суточным) периодом действия, при назначении одного из них непосредственно перед сном можно воздействовать прицельно на «болевою точку» — высокие цифры АД во время сна, так как максимальная концентрации препаратов в сыворотке крови наблюдается через 4–6 часов после приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение солечувствительным пациентам с АГ периндоприла или амлодипина перед ночным сном в составе комбинированной терапии обеспечивало достижение целевых значений АД приблизительно у 96% больных, эффективно снижало показатели как периферического, так и центрального АД во все временные промежутки, на фоне чего регистрировалась оптимизация суточного профиля АД. Кроме того, применение любого из антигипертензивных препаратов в вечернее время в нашем исследовании сопровож-

далось улучшением функционального состояния почек. Таким образом, можно полагать, что оценка чувствительности к соли при обследовании лиц с АГ с последующим применением хронофармакотерапевтического подхода может способствовать повышению эффективности антигипертензивного лечения и, возможно, уменьшению риска развития кардиоваскулярных событий.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 54 от 11.10.2017 г. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 54 of 11.10.2017. All patients provided a free written informed consent of participation in the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rahimi K., Emdin C.A., MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ. Res.* 2015; 116(6): 925–936. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304723
2. Конради А.О., Недогода С.В., Недошивин А.О., Ратова Л.Г., Либис Р.А., Арутюнов Г.П., Боровкова Н.Ю., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Кашталап В.В., Лопатин Ю.М., Лямина Н.П., Мальчикова С.В., Михин В.П., Нечаева Г.И., Остроумова О.Д., Рипп Т.М., Чумакова Г.А., Шапошник И.И., Якусевич В.В. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3): 89–97. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3782
3. Eljovich F., Weinberger M.H., Anderson C.A., Appel L.J., Bursztyn M., Cook N.R., Dart R.A., Newton-Cheh C.H., Sacks F.M., Laffer C.L.; American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016; 68(3): e7–e46. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000047. Erratum in: *Hypertension*. 2016; 68(4): e62.

4. Morris R.C. Jr, Schmidlin O., Sebastian A., Tanaka M., Kurtz T.W. Vasodysfunction That Involves Renal Vasodysfunction, Not Abnormally Increased Renal Retention of Sodium, Accounts for the Initiation of Salt-Induced Hypertension. *Circulation*. 2016; 133(9): 881–893. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017923
5. Cheng H.M., Chuang S.Y., Wang T.D., Kario K., Buranakitjaroen P., Chia Y.C., Divinagracia R., Hoshide S., Minh H.V., Nailes J., Park S., Shin J., Siddique S., Sison J., Soenarta A.A., Sogunuru G.P., Sukonthasarn A., Tay J.C., Teo B.W., Turana Y., Verma N., Zhang Y., Wang J.G., Chen C.H. Central blood pressure for the management of hypertension: Is it a practical clinical tool in current practice? *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2020; 22(3): 391–406. DOI: 10.1111/jch.13758
6. Hermida R.C., Mojón A., Fernández J.R. Bedtime hypertension chronotherapy best reduces cardiovascular disease risk as documented by MAPEC and Hygia Chronotherapy outcomes trials. *Chronobiol. Int.* 2020; 37(5): 731–738. DOI: 10.1080/07420528.2020.1771354
7. Hermida R.C., Crespo J.J., Domínguez-Sardiña M., Otero A., Moyá A., Ríos M.T., Sineiro E., Castiñeira M.C., Callejas P.A., Pousa L., Salgado J.L., Durán C., Sánchez J.J., Fernández J.R., Mojón A., Ayala D.E.; Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur. Heart. J.* 2020; 41(48): 4565–4576. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754
8. Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В. Эффективность хронофармакотерапии в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018; 14(6): 846–851. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-846-851
9. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллеальде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошвин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
10. Глезер М.Г. Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. *Кардиология*. 2015; 55(12): 17–24. DOI: 10.18565/cardio.2015.12.17-24
11. Добрынина Н.В., Якушин С.С. Эффективное снижение артериального давления: результаты региональной программы «ДОВЕРИЕ». *Российский кардиологический журнал*. 2018; (12): 57–63. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-57-63
12. Degli Esposti L., Perrone V., Veronesi C., Gambera M., Nati G., Perone F., Tagliabue P.F., Buda S., Borghi C. Modifications in drug adherence after switch to fixed-dose combination of perindopril/amlodipine in clinical practice. Results of a large-scale Italian experience. The amlodipine–perindopril in real settings (AMPERES) study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018; 34(9): 1571–1577. DOI: 10.1080/03007995.2018.1433648
13. Глезер М.Г. Антигипертензивный эффект при переводе на фиксированную комбинацию периндоприла/амлодипина при неэффективности терапии свободными комбинациями, содержащими сартаны. Результаты исследования АВАНГАРД. *Кардиология*. 2019; 59(10): 31–38. DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n731
14. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Механизмы комбинированного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция при артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12(3): 72–77. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-72-77
15. Hermida R.C., Hermida-Ayala R.G., Smolensky M.H., Mojón A., Fernández J.R. Ingestion-time — relative to circadian rhythms — differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hypertension medications. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2020; 16(12): 1159–1173. DOI: 10.1080/17425255.2020.1825681
16. Khodadoust S., Nasri Ashrafi I., Vanaja Sathesh K., Kumar C., Hs S., S. C. Evaluation of the effect of time dependent dosing on pharmacokinetic and pharmacodynamics of amlodipine in normotensive and hypertensive human subjects. *Clin. Exp. Hypertens.* 2017; 39(6): 520–526. DOI: 10.1080/10641963.2017.1281947

REFERENCES

1. Rahimi K., Emdin C.A., MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ. Res.* 2015; 116(6): 925–936. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304723
2. Konradi A.O., Nedogoda S.V., Nedoshivin A.O., Ratovala L.G., Libis R.A., Arutyunov G.P., Borovkova N. Yu., Galyavich A.S., Grinshtein Yu. I., Duplyakov D.V., Kashtalap V.V., Lopatin Yu. M., Lyamina N.P., Malchikova S.V., Mikhin V.P., Nechaeva G.I., Ostroumova O.D., Ripp T.M., Chumakova G.A., Shaposhnik I.I., Yakusevich V.V. Modern antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique russian fixed-dose combi-

- nation of ramipril and indapamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 89–97 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3782
3. Eliyovich F., Weinberger M.H., Anderson C.A., Appel L.J., Bursztyn M., Cook N.R., Dart R.A., Newton-Cheh C.H., Sacks F.M., Laffer C.L.; American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016; 68(3): e7–e46. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000047. Erratum in: *Hypertension*. 2016; 68(4): e62.
 4. Morris R.C. Jr, Schmidlin O., Sebastian A., Tanaka M., Kurtz T.W. Vasodysfunction That Involves Renal Vasodysfunction, Not Abnormally Increased Renal Retention of Sodium, Accounts for the Initiation of Salt-Induced Hypertension. *Circulation*. 2016; 133(9): 881–893. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017923
 5. Cheng H.M., Chuang S.Y., Wang T.D., Kario K., Buranakitjaroen P., Chia Y.C., Divinagrancia R., Hoshida S., Minh H.V., Nailes J., Park S., Shin J., Siddique S., Sison J., Soenarta A.A., Sogunuru G.P., Sukonthasarn A., Tay J.C., Teo B.W., Turana Y., Verma N., Zhang Y., Wang J.G., Chen C.H. Central blood pressure for the management of hypertension: Is it a practical clinical tool in current practice? *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2020; 22(3): 391–406. DOI: 10.1111/jch.13758
 6. Hermida R.C., Mojón A., Fernández J.R. Bedtime hypertension chronotherapy best reduces cardiovascular disease risk as documented by MAPEC and Hygia Chronotherapy outcomes trials. *Chronobiol. Int.* 2020; 37(5): 731–738. DOI: 10.1080/07420528.2020.1771354
 7. Hermida R.C., Crespo J.J., Domínguez-Sardiña M., Otero A., Moyá A., Ríos M.T., Sineiro E., Castiñeira M.C., Callejas P.A., Pousa L., Salgado J.L., Durán C., Sánchez J.J., Fernández J.R., Mojón A., Ayala D.E.; Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur. Heart J.* 2020; 41(48): 4565–4576. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754
 8. Skibitskiy V.V., Kiselev A.A., Fendrikova A.V. Effectiveness of chrono-pharmacotherapy depending on the salt sensitivity of patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14(6): 846–851 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-846-851
 9. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 3786 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 10. Glezer M.G. The use of fixed perindopril a/amlodipine combination provides high compliance to therapy, effective and safe arterial pressure lowering in patients with previous ineffective therapy. The POTENTIAL program. *Kardiologiya*. 2015; 55(12): 17–24 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/cardio.2015.12.17-24
 11. Dobrynina N.V., Yakushin S.S. Effective blood pressure reduction: results of the regional program “DOVERIE”. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (12): 57–63 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-57-63
 12. Degli Esposti L., Perrone V., Veronesi C., Gambera M., Nati G., Perone F., Tagliabue P.F., Buda S., Borghi C. Modifications in drug adherence after switch to fixed-dose combination of perindopril/amlodipine in clinical practice. Results of a large-scale Italian experience. The amlodipine-perindopril in real settings (AMPERES) study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018; 34(9): 1571–1577. DOI: 10.1080/03007995.2018.1433648
 13. Glezer M.G. Antihypertensive Effect of Switching to a Fixed Perindopril/Amlodipine Combination in Patients Ineffectively Treated by Free Sartan-Containing Combinations. Results of the AVANGARD Study. *Kardiologiya*. 2019; 59(10): 31–38 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n731
 14. Astashkin E.I., Glezer M.G. Mechanisms of combined action of ace inhibitors and calcium antagonists in arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013; 12(3): 72–77 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-72-77
 15. Hermida R.C., Hermida-Ayala R.G., Smolensky M.H., Mojón A., Fernández J.R. Ingestion-time — relative to circadian rhythms — differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hypertension medications. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2020; 16(12): 1159–1173. DOI: 10.1080/17425255.2020.1825681
 16. Khodadoust S., Nasri Ashrafi I., Vanaja Sathesh K., Kumar C., Hs S., S. C. Evaluation of the effect of time dependent dosing on pharmacokinetic and pharmacodynamics of amlodipine in normotensive and hypertensive human subjects. *Clin. Exp. Hypertens.* 2017; 39(6): 520–526. DOI: 10.1080/10641963.2017.1281947

ВКЛАД АВТОРОВ

Скибицкий В.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Васильев В.Ю.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — материалы, пациентов, лабораторных образцов, измерительных приборов для анализа.

Фендрикова А.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Разработка методологии — разработка дизайн методологии.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Skibitskiy V.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Vasil'ev V.Yu.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision materials, patients, laboratory samples, measuring equipment for analyses.

Fendrikova A.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Methodology development — methodology development and design.

Сведения об авторах / Information about the authors

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.

<https://orcid.org/0000-0002-7750-7358>

Васильев Владимир Юрьевич — заочный аспирант 4-го года обучения кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 4 города Сочи» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-3588-9415>

Фендрикова Александра Вадимовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4323-0813>

Контактная информация: e-mail: alexandra2310@rambler.ru; тел.: +7 (960) 493-59-11;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7750-7358>

Vladimir Yu. Vasil'ev — Postgraduate Student (extramural, 4th year), Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Physician (cardiology), City Hospital No. 4.

<https://orcid.org/0000-0002-3588-9415>

Alexandra V. Fendrikova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4323-0813>

Contact information: e-mail: alexandra2310@rambler.ru; tel.: +7(960) 493-59-11;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЛЕЙКОЦИТЫ КРОВИ И КЛЕТОЧНОГО ИНФИЛЬТРАТА В ДИАГНОСТИКЕ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ: ПРОСПЕКТИВНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. А. Славинский*, Л. М. Чуприненко, В. С. Вережкина, Е. С. Севостьянова

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Развитие воспалительного процесса проявляется формированием в тканях клеточного инфильтрата, состав которого отражает характер воспаления. При хроническом воспалении в инфильтрате преобладают мононуклеары, однако присутствует то или иное количество нейтрофилов, роль и значение которых не в полной мере охарактеризованы в современной научной литературе.

Цель исследования — установить содержание нейтрофилов в клеточном инфильтрате при различной активности хронического воспаления в эндометрии и оценить зависимость количества этих клеток от функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови.

Методы. Дизайн исследования — проспективное нерандомизированное контролируемое. В воспалительном инфильтрате иммуногистохимически определяли количество CD45⁺ лейкоцитов и активированных CD16b⁺ нейтрофилов. С помощью компьютерной морфометрии вычисляли количество этих клеток на 1 мм² площади среза. В венозной крови определяли содержание активированных нейтрофильных лейкоцитов и активность в них НАДФН-оксидазы с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия.

Результаты. В исследование включены 40 женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) в анамнезе, которые по результатам биопсий эндометрия разделены на две группы: с неактивным течением ХЭ ($n = 25$) и с активным ХЭ ($n = 15$). Группу контроля составили 20 женщин без признаков ХЭ. В инфильтрате у женщин с неактивным ХЭ выявлено увеличение количества как CD45⁺ лейкоцитов, так и активированных CD16b⁺ нейтрофилов по сравнению с контрольной группой. При этом в периферической крови отмечено увеличение содержания активированных нейтрофильных лейкоцитов с повышением в них активности НАДФН-оксидазы. Возникновение в тканях эндометрия морфологических признаков обострения ХЭ сопровождалось более выраженным увеличением содержания CD45⁺ и CD16b⁺ клеток в инфильтрате и возрастанием функционально-метаболической активности циркулирующих нейтрофильных лейкоцитов. Между числом активированных нейтрофилов крови и CD16b⁺ нейтрофилов в эндометрии, а также между активностью НАДФН-оксидазы нейтрофилов крови и содержанием CD16b⁺ клеток в инфильтрате выявлена сильная прямая корреляционная связь.

Заключение. Появление в эндометрии даже минимальных морфологических признаков обострения воспалительного процесса сопровождается возрастанием в инфильтрате не

только общего количества CD45⁺ лейкоцитов, но и активированных CD16b⁺ нейтрофилов. Изменение функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови взаимосвязано с клеточным составом воспалительного инфильтрата и отражает характер течения хронического воспаления в эндометрии.

Ключевые слова: нейтрофильные лейкоциты, клеточный инфильтрат, компьютерная морфометрия, хронический эндометрит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Славинский А.А., Чуприненко Л.М., Веревкина В.С., Севостьянова Е.С. Нейтрофильные лейкоциты крови и клеточного инфильтрата в диагностике активности воспалительного процесса при хроническом эндометрите: проспективное нерандомизированное контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 59–72. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-59-72>

Поступила 09.02.2021

Принята после доработки 02.03.2021

Опубликована 27.04.2021

BLOOD AND CELL INFILTRATE NEUTROPHILIC LEUCOCYTES AS INFLAMMATION MARKERS IN CHRONIC ENDOMETRITIS: A PROSPECTIVE NON-RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

Alexander A. Slavinsky*, Lyudmila M. Chuprinenko, Veronika S. Verevkina, Ekaterina S. Sevostyanova

Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Inflammation declares itself with the presence of cellular tissue infiltrate, which composition reflects the inflammation type. Chronic inflammation is predominated by mononuclear cell infiltration with a certain amount of neutrophils, which role and significance are not fully understood to date.

Objectives. Assessment of the infiltrated neutrophil count at various chronic endometritis severity and its dependency on the functional and metabolic activity in neutrophilic leucocytes in peripheral blood.

Methods. This prospective non-randomised controlled trial estimated the CD45⁺ leucocyte and activated CD16b⁺ neutrophil counts in inflammation infiltrate using immunohistochemistry protocols. Cell counts per section 1 mm² were measured with computer morphometry. The content of and NADPH oxidase activity in activated neutrophilic leucocytes in venous blood were estimated with a nitroblue tetrazolium reduction test.

Results. The study included 40 women with a history of chronic endometritis (CE) divided in two cohorts by endometrial biopsy data, with inactive ($n = 25$) and active CE ($n = 15$). A control cohort comprised 20 women with no signs of CE. The inactive CE cohort had higher counts of CD45⁺ leucocytes and activated CD16b⁺ neutrophils in infiltrate compared to control. Higher content of activated neutrophilic leucocytes with higher NADPH oxidase activity were found in peripheral blood. Morphological exacerbation markers of EC were associated with sharper peaks of CD45⁺ and CD16b⁺ cell counts in infiltrate and an elevated functional metabolic activity in circulating neutrophilic leucocytes. A strong direct correlation was revealed between blood activated neutrophil and endometrial CD16b⁺ neutrophil counts, as well as NADPH oxidase activity in blood neutrophils and infiltrate CD16b⁺ cell counts.

Conclusion. Even minor morphological markers of exacerbated endometrial inflammation are accompanied by the elevated infiltrate counts of both total CD45⁺ leucocytes and activated CD16b⁺ neutrophils. The functional metabolic activity of peripheral blood neutrophilic leucocytes is interlinked with the inflammatory infiltrate cell composition and reflects severity of chronic endometrial inflammation.

Keywords: neutrophilic leucocytes, cellular infiltrate, computer morphometry, chronic endometritis

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

For citation: Slavinsky A.A., Chuprinenko L.M., Verezhkina V.S., Sevostyanova E.S. Blood and cell infiltrate neutrophilic leucocytes as inflammation markers in chronic endometritis: a prospective non-randomised controlled trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 59–72. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-59-72>

Submitted 09.02.2021

Revised 02.03.2021

Published 27.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

Развитие воспалительного процесса микроскопически проявляется формированием в тканях клеточного инфильтрата, состав которого отражает характер воспаления. Воспалительный инфильтрат состоит главным образом из клеток гематогенного происхождения, причем известно, что при остром воспалении преобладают нейтрофильные лейкоциты, а при хроническом — мононуклеары. Тем не менее и при хроническом воспалении в инфильтрате присутствует то или иное количество нейтрофилов (тканевых микрофагов), роль и значение которых не в полной мере охарактеризованы в современной научной литературе.

Нейтрофильные лейкоциты представляют собой наиболее многочисленную у взрослых людей часть лейкоцитов периферической крови, которые после непродолжительной циркуляции в кровотоке активно мигрируют в ткани. По-видимому, в физиологических условиях эти клетки относительно равномерно инфильтрируют слизистые оболочки различных органов. Участие нейтрофилов в воспалительном процессе не исчерпывается только фагоцитозом и киллингом захваченных микроорганизмов. Они способны повреждать ткани в очаге воспаления, модулировать функциональную активность лимфоцитов, макрофагов, эндотелиальных и эпителиальных клеток, принимать активное участие в репаративных процессах [1–3]. Имеются данные о существовании в периферической крови и тканях субпопуляций нейтрофильных лейкоцитов, которые обладают различными фенотипическими и функциональными свойствами провоспалительных, иммуносупрессорных и противоопухолевых клеток [4, 5]. Высказано предположение,

что эти субпопуляции могут возникать в результате дифференцировки своих предшественников или быть различными состояниями активации одной популяции нейтрофилов, возникающими в ответ на изменения в микроокружении [6].

Эндометрий можно охарактеризовать как многокомпонентную интегральную систему, состоящую из железистого эпителия и хорошо васкуляризированной стромы. В состав этой системы входят клетки гематогенного происхождения, которые обеспечивают локальный иммунитет слизистых оболочек, необходимый для контроля физиологического состава микробной популяции полости матки, и, возможно, эти клетки определяют успешную имплантацию и развитие эмбриона [7–9]. С началом полового развития в эндометрии происходит циклический каскад молекулярных и нейроиммуноэндокринных взаимодействий под контролем гипоталамо-гипофизарно-яичниковых связей и формируется генетически детерминированный менструальный цикл [10, 11]. Полноценность гормонозависимой циклической трансформации эндометрия определяет корректное взаимодействие между бластоцистой и слизистой оболочкой матки. Изменение структуры эндометрия рассматривается как один из важных факторов в патогенезе репродуктивных потерь, бесплодия и невынашивания беременности [12–14]. Предполагается, что на фоне персистенции условно-патогенной микрофлоры возникают локальные и системные иммунные нарушения, способствующие малосимптомному течению хронического воспаления в эндометрии [15–17]. Последовательная смена фаз менструального цикла у здоровых женщин характеризуется нарастанием лейкоцитарной инфильтрации в слизистой оболочке матки от фазы пролиферации к фазе десквамации. Максимальное со-

держание иммунокомпетентных клеток, прежде всего за счет пула нейтрофильных лейкоцитов, отмечено в строме эндометрия в финале фазы секреции и сохраняется на время всего эпизода менструации, что, по всей видимости, обусловлено асептическим воспалением, возникающим при отторжении ишемически измененного эндометрия [18].

Цель исследования — установить содержание нейтрофилов в клеточном инфильтрате при различной активности хронического воспаления в эндометрии и оценить зависимость количества этих клеток от функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведен анализ биологических материалов, полученных от 40 пациенток, проходивших обследование в условиях дневного стационара Клиники федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Клиника ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Дизайн работы построен в виде проспективного нерандомизированного контролируемого исследования с распределением в группы согласно предварительно определенным критериям.

Критерии соответствия

Критерий включения в исследование — женщины с хроническим эндометритом в анамнезе.

Критерии исключения: наличие эндометриоза, злокачественных новообразований, обострения хронических соматических заболеваний.

Условия проведения

Исследование проведено на кафедре патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) и в патологоанатомическом отделении Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Продолжительность исследования

Отбор материалов для исследования осуществлялся с января по ноябрь 2020 г. Промежуточные контрольные точки: анализ медицинских карт пациенток для выявления критериев исключения из исследования; гистологическое исследование

биоптатов эндометрия для распределения пациенток по группам.

Анализ в подгруппах

Разделение пациенток с хроническим эндометритом на две группы произведено по результатам гистологического исследования биопсий эндометрия в зависимости от наличия или отсутствия морфологических признаков активности воспалительного процесса.

Описание медицинского вмешательства

Биоптаты эндометрия брали на 8–11-й день менструального цикла, в условиях дневного стационара, фиксировали 18 часов в 10% нейтральном забуференном формалине.

Исходы исследования

В гистопротессоре STP-120 (Thermo Scientific, Германия) проводили обезвоживание биоптатов в растворах изопропилового спирта, заливали в парафиновые блоки. Срезы ткани толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилином Майера и 1% раствором эозина. Иммуногистохимическое исследование производили стрептавидин-биотиновым методом. Для определения суммарного количества клеток гематогенного происхождения в воспалительном инфильтрате использовали первичные антитела к общему лейкоцитарному антигену CD45 (рис. 1). Антитела к CD16b применяли в качестве маркера активации для выделения в инфильтрате активированных нейтрофильных лейкоцитов [4, 19].

С помощью микроскопа Axio Scope A1 и цифровой камеры AxioCam ERc5s (Karl Zeiss, Германия) получали изображения срезов ткани, проводили компьютерную морфометрию программой ImageJ (US National Institutes of Health, США) для подсчета в строме эндометрия общего количества лейкоцитов CD45⁺ и CD16b⁺ активированных нейтрофилов на 1 мм² площади среза.

Методы регистрации исходов

Алгоритм анализа изображений включал измерение общей площади среза с помощью ручного выделения, тонкую настройку инструмента Particles analyzer: задание размеров, характера взаиморасположения и эксцентриситета клеток инфильтрата (макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы), определение общего числа искомых клеточных элементов в биоптате. Вычисление относительного количества клеток (RN) производили по формуле:

$$RN = \frac{n}{S},$$

где n — общее число найденных клеток (в шт.), S — общая площадь среза в мм².

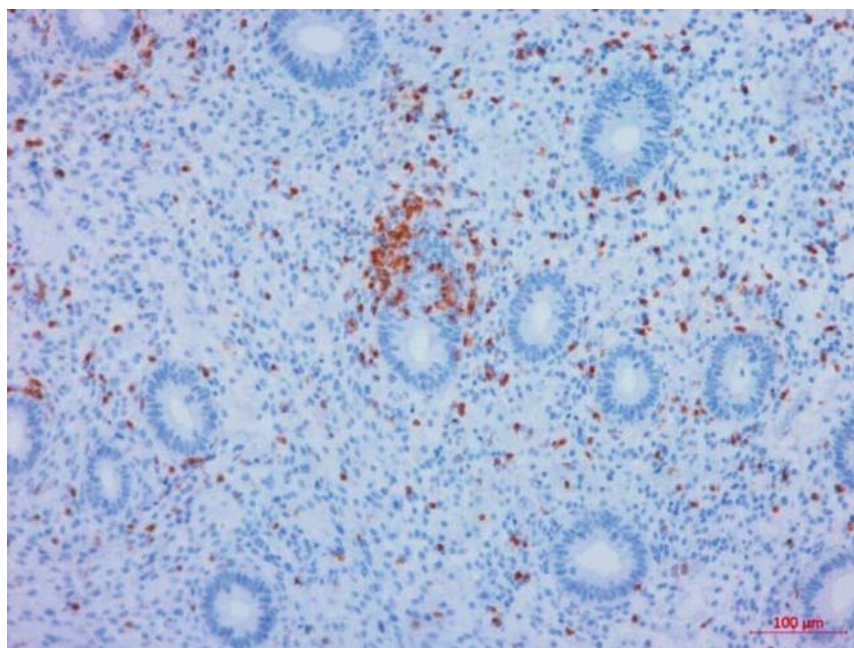


Рис. 1. CD45-позитивные лейкоциты в клеточном инфильтрате при хроническом эндометрите. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение: об. $\times 10$.

Fig. 1. Cell infiltrate CD45⁺ leucocytes in chronic endometritis. Immunohistochemistry, ob. $\times 10$.

Тестирование функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови включало определение процентного содержания активированных клеток и активности в них НАДФН-оксидазы с помощью реакции восстановления нитросинего тетразолия. Гепаринизированную венозную кровь инкубировали с 0,1% водным раствором тетранитросинего тетразолия (рН 7,0) при 37 °С в течение 15 минут. Производили подсчет количества активированных (формазан-позитивных) нейтрофилов и вычисляли средний цитохимический коэффициент, отражающий активность фермента.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования выполнен с применением компьютерной программы MedCalc Statistical Software version 19.6.4 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium). Для проверки характера распределения вариационных рядов использовали *W*-критерий Шапиро — Уилка. Достоверность различий между средними значениями проверяли по *T*-критерию Крамера — Уэлча, отвергая нулевую гипотезу при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Взаимосвязь между показателями функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови и количеством CD16b-позитивных клеток в единице площади среза у одних и тех же больных внутри отдельных групп оценивали с помощью линейного корреляционно-регрессионного анализа. Для выявления степени влияния связанных признаков друг на друга

определяли коэффициент линейной регрессии и коэффициент эластичности для средних значений сопоставляемых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включены 40 женщин, страдающих бесплодием в сочетании с хроническим эндометритом в анамнезе (средний возраст $33,2 \pm 4,1$ года). На момент обследования они не имели клинико-лабораторных признаков обострения воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы. Группу контроля составили 20 женщин (средний возраст $34,0 \pm 2,3$ года) с мужским фактором в развитии бесплодия без клинико-морфологических признаков эндометрита (рис. 2).

Статистический анализ показал, что все вариационные ряды полученных значений имеют нормальное распределение, поэтому результаты представлены в виде среднего арифметического и его ошибки ($M \pm m$).

Исследование биопсионного материала пациенток с эндометритом позволило разделить их на две группы. В первую (неактивный хронический эндометрит, $n = 25$) вошли женщины, у которых отсутствовали морфологические признаки активного течения хронического воспаления. В эндометрии обнаруживались очаговые периваскулярные или перигландулярные скопления лимфоцитов и макрофагов без признаков повреждения эпителия желез, фиброз стромы, утолщение стенок

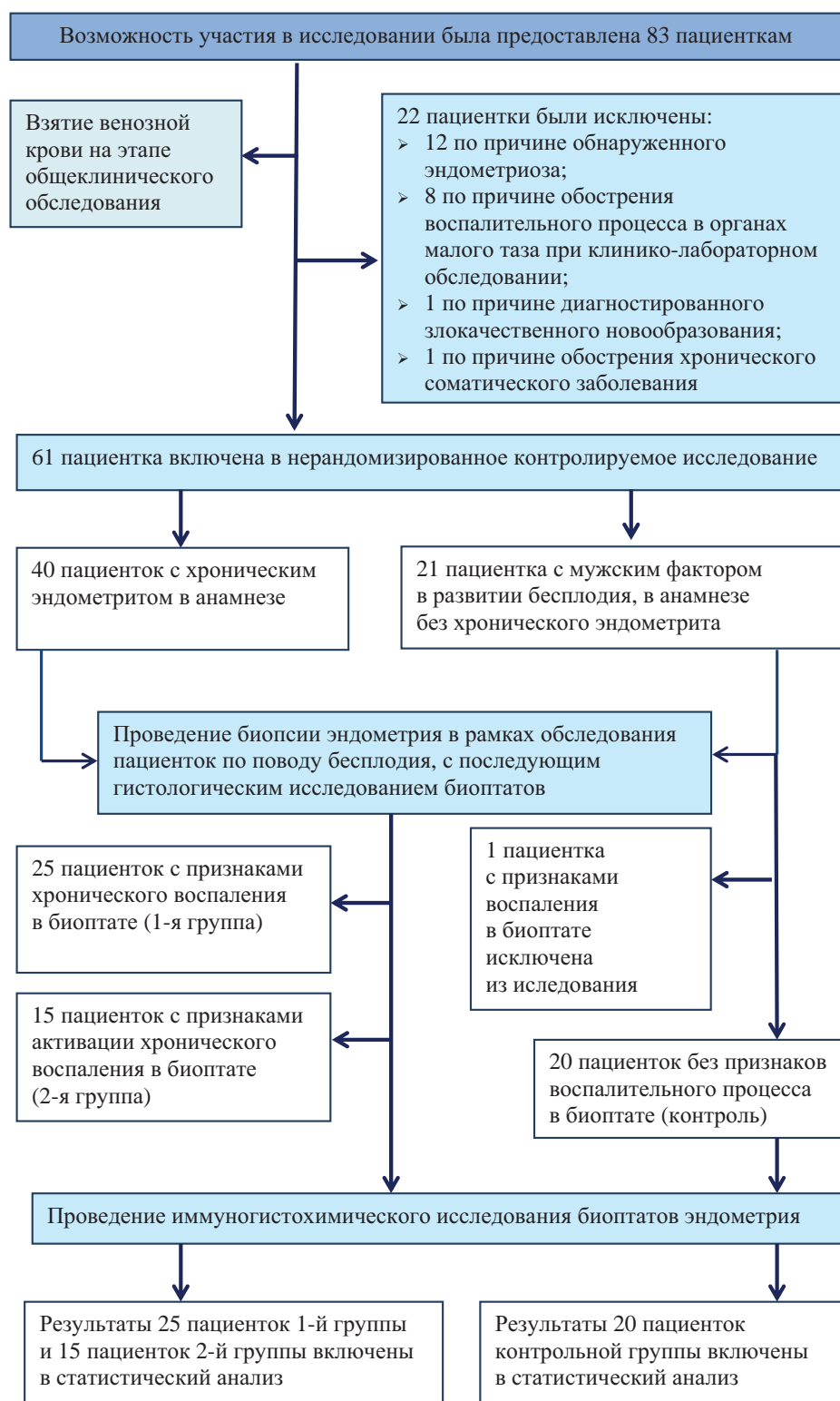


Рис. 2. Схема проведения исследования.
Fig. 2. Experimental design.

сосудов и отсутствовали интраэпителиально расположенные лейкоциты (рис. 3).

Вторую группу (активный хронический эндометрит, $n = 15$) составили пациентки с минимальными морфологическими проявлениями

обострения воспалительного процесса в виде полнокровия сосудов с краевым стоянием лейкоцитов, очаговым лейкодиapedезом в просвет единичных желез, признаками повреждения железистого эпителия (рис. 4).

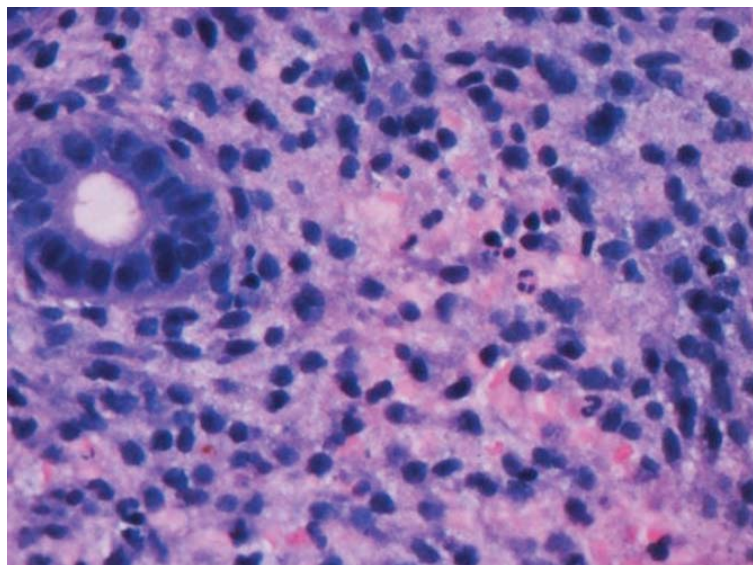


Рис. 3. Хронический неспецифический эндометрит без признаков активности воспалительного процесса. Гематоксилин-эозин. Увеличение: об. $\times 40$.

Fig. 3. Chronic nonspecific endometritis, no signs of inflammation. Haematoxylin-eosin, ob. $\times 40$.

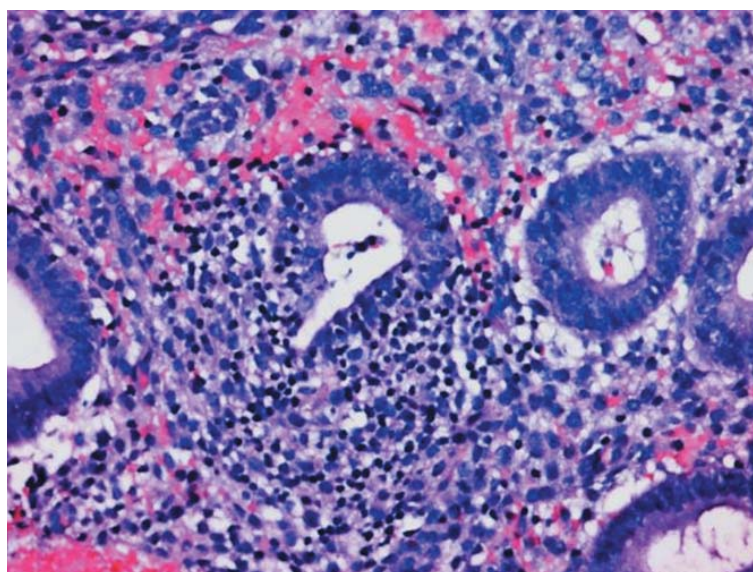


Рис. 4. Хронический неспецифический эндометрит с признаками активности воспалительного процесса. Гематоксилин-эозин. Увеличение: об. $\times 40$.

Fig. 4. Chronic nonspecific endometritis, active inflammation. Haematoxylin-eosin, ob. $\times 40$.

Основные результаты исследования

Оценка результатов иммуногистохимического исследования показала, что количество CD45⁺ лейкоцитов (рис. 5) в эндометрии женщин из группы контроля составило $147,4 \pm 5,9$ клетки на 1 мм² площади среза.

В группе с неактивным течением воспалительного процесса содержание этих клеток возрастало в 1,5 раза ($p < 0,05$). У женщин с активным эндометритом клеточная инфильтрация эндо-

метрия превысила значения контроля в 1,6 раза ($<0,05$) и в 1,3 раза превышала показатель первой группы ($p < 0,05$) (табл.).

Количество CD16b⁺ нейтрофилов (рис. 6) у женщин группы контроля было $7,90 \pm 2,20$ клетки в 1 мм² инфильтрата. Доля этих клеток от числа всех лейкоцитов в инфильтрате составила $5,97 \pm 0,80\%$. При неактивном течении эндометрита количество нейтрофильных лейкоцитов составило $14,51 \pm 3,90$, что в 2,4 раза превышает значения группы контроля. Также увеличивалась

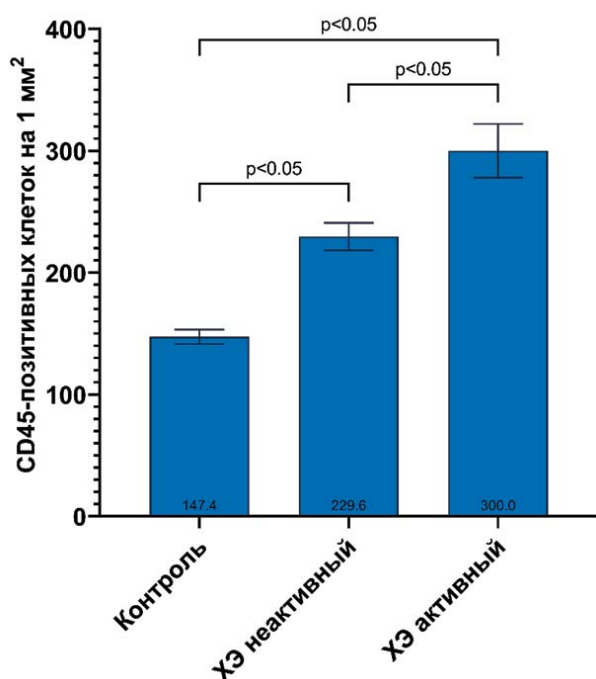


Рис. 5. Количество лейкоцитов CD45⁺ на 1 мм² площади среза.

Fig. 5. CD45⁺ leucocyte count per section 1 mm².

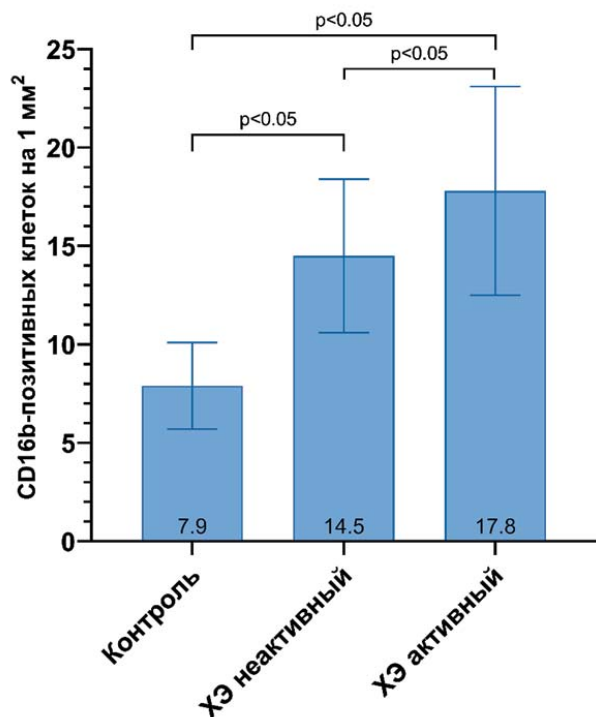


Рис. 6. Количество CD16b⁺ нейтрофилов на 1 мм² площади среза.

Fig. 6. CD16b⁺ neutrophil count per section 1 mm².

процентная доля этих клеток в инфильтрате до $8,07 \pm 1,10$. Появление минимальных морфологических признаков обострения воспалительного процесса сопровождалось возрастанием количества CD16b⁺ нейтрофилов в 1 мм² инфильтрата до $17,82 \pm 5,30$, что в 2,2 раза превышает показатель в группе контроля и в 1,2 раза отличается от значений в группе с неактивным эндометритом ($p < 0,05$). Процентное содержание активированных нейтрофилов в инфильтрате по сравнению с первой группой повышается до $10,87 \pm 0,90$ параллельно с увеличением общего количества лейкоцитов в инфильтрате.

При оценке функционально-метаболической активности циркулирующих в крови нейтрофильных лейкоцитов установлено, что у женщин контрольной группы количество активированных формазан-позитивных клеток составляет $9,80 \pm 0,40\%$. Этот показатель у пациенток с неактивным хроническим эндометритом возрастает в 2,7 раза, а при активном течении заболевания — в 3,7 раза ($p < 0,05$). Активность НАДФН-оксидазы в нейтрофилах крови у женщин группы контроля $0,48 \pm 0,03$ отн. ед. При неактивном эндометрите этот показатель возрастает в 1,8 раза ($p < 0,05$). При активном течении воспаления в эндометрии активность фермента превысила значения контроля в 2,6 раза ($p < 0,05$).

Корреляционно-регрессионный анализ показал, что между процентным содержанием в периферической крови активированных нейтрофильных лейкоцитов и количеством CD16b-позитивных нейтрофилов в воспалительном инфильтрате эндометрия существует сильная прямая связь, которая характеризуется коэффициентом корреляции $r = 0,808$; $p = 0,045$. Коэффициент эластичности для этих значений составил $\Theta = 3,5\%$, то есть при повышении количества активированных нейтрофилов в крови на 1% происходит увеличение содержания CD16b⁺ активированных нейтрофилов в воспалительном инфильтрате эндометрия на 3,5%.

Аналогичная взаимосвязь установлена между активностью НАДФН-оксидазы нейтрофилов крови и количеством CD16b⁺ клеток в эндометрии (коэффициент корреляции $r = 0,711$; $p = 0,034$). Коэффициент эластичности при этом $\Theta = 0,47\%$, следовательно, при повышении активности НАДФН-оксидазы в нейтрофильных лейкоцитах крови на 1% содержание CD16b-позитивных активированных нейтрофилов в инфильтрате эндометрия возрастает на 0,47%.

Дополнительные результаты исследования не получены.

Нежелательные явления отсутствуют.

Таблица. Воспалительный инфильтрат эндометрия и нейтрофильные лейкоциты крови при хроническом эндометрите ($M \pm m$)

Table. Inflammatory endometrial infiltrate and blood neutrophilic leucocytes in chronic endometritis ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа, $n = 20$	Неактивный ХЭ, $n = 25$	Активный ХЭ, $n = 15$
Воспалительный инфильтрат в эндометрии			
CD45 ⁺ клетки в 1 мм ² среза	147,40 ± 5,90	229,64 ± 11,20 ¹	300,07 ± 22,10 ^{1,2}
CD16b ⁺ клетки в 1 мм ² среза	7,90 ± 2,20	14,51 ± 3,90 ¹	17,82 ± 5,30 ^{1,2}
Доля CD16b ⁺ в инфильтрате, %	5,97 ± 0,80	8,07 ± 1,10 ¹	10,87 ± 0,90 ^{1,2}
Нейтрофилы периферической крови			
Активированные клетки, %	9,80 ± 0,40	26,30 ± 2,53 ¹	36,80 ± 3,12 ^{1,2}
Активность НАДФН-оксидазы (отн. ед.)	0,48 ± 0,03	0,90 ± 0,05 ¹	1,24 ± 0,01 ^{1,2}

Примечание: ¹ — достоверное отличие от группы контроля; $p < 0,05$; ² — достоверное отличие от группы с неактивным хроническим эндометритом, $p < 0,05$.

Note: ¹ — significance vs. control, $p < 0,05$; ² — significance vs. inactive chronic endometritis, $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В воспалительном инфильтрате эндометрия у женщин с неактивным хроническим эндометритом количество CD45-позитивных лейкоцитов, а также активированных CD16b-позитивных нейтрофилов увеличено по сравнению с контрольной группой. При этом в периферической крови возрастает содержание активированных формазан-позитивных нейтрофильных лейкоцитов с повышением в них активности НАДФН-оксидазы. Обострение хронического эндометрита сопровождается более выраженным увеличением содержания CD45⁺ и CD16b⁺ клеток в инфильтрате и возрастанием функционально-метаболической активности циркулирующих нейтрофильных лейкоцитов. Между числом активированных нейтрофилов крови и CD16b⁺ нейтрофилов в эндометрии, а также между активностью НАДФН-оксидазы нейтрофилов крови и содержанием CD16b⁺ клеток в инфильтрате выявлена сильная прямая корреляционная связь.

Обсуждение основного результата исследования

Высокий интерес к патогенезу, диагностике и рациональному лечению хронического эндометрита определяется значительной распространенностью этого заболевания, особенно у пациенток, страдающих бесплодием и имеющих повторные эпизоды неудачного исхода ЭКО [20–22]. Все более очевидными становятся трудности в выборе объективных подходов к диагностике и прежде всего в поиске критериев для оценки активности хронического воспаления на основе патоморфологических признаков [23, 24].

Состав клеточного инфильтрата играет определяющую роль в развитии воспалительного процесса. В основе проведенного исследования лежит гипотеза о том, что при хроническом

воспалении количество нейтрофильных лейкоцитов в инфильтрате соответствует уровню активности воспалительного процесса. Поскольку нейтрофилы — эффекторы острого воспаления, существенное увеличение их содержания в инфильтрате может указывать на возрастающую активность патологического процесса или даже на обострение хронического заболевания. Существующий в рутинной практике визуальный способ подсчета не дает возможности сделать достаточно точное заключение о клеточном составе инфильтрата. Оценка состава воспалительного инфильтрата посредством компьютерного анализа микроскопического изображения с точным определением числа клеток позволяет получить количественные данные о начальных этапах активации хронического воспаления.

Лейкоциты крови — источник клеток воспалительного инфильтрата, состав которого может быть взаимосвязан с функционально-метаболической активностью циркулирующих клеток [25]. В нейтрофильных лейкоцитах НАДФН-оксидаза катализирует метаболический взрыв и образование активных форм кислорода [26]. Повышение активности этого фермента сопровождается увеличением в крови числа активированных нейтрофилов, которые готовы к немедленному выходу в очаг воспаления. Результаты исследования показали, что при хроническом эндометрите в периферической крови происходит возрастание функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов. Статистический анализ выявил взаимосвязь между количеством нейтрофилов в воспалительном инфильтрате эндометрия и показателями активности циркулирующих в крови нейтрофилов. При этом содержание в крови активированных нейтрофильных лейкоцитов в большей степени влияет на состав тканевого инфильтрата, чем активность НАДФН-оксидазы.

Ограничения исследования не выявлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставление патоморфологических изменений в тканях с результатами иммуногистохимического исследования выявило статистически достоверное увеличение количества CD45⁺ лейкоцитов и активированных CD16b⁺ нейтрофилов в воспалительном инфильтрате у женщин с неактивным течением хронического неспецифического эндометрита по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. При возникновении в тканях морфологических признаков обострения воспалительного процесса обнаружено более выраженное по сравнению с неактивным течением болезни увеличение как общего содержания CD45⁺ лейкоцитов, так и CD16b-позитивных активированных нейтрофилов в инфильтрате эндометрия.

Параллельно с возрастанием количества нейтрофилов в воспалительном инфильтрате увеличивается содержание формазан-позитивных нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови, в них повышается активность НАДФН-оксидазы. Таким образом, функционально-метаболическая активность циркулирующих нейтрофильных лейкоцитов взаимосвязана с клеточным составом воспалительного инфильтрата и отражает характер течения хронического воспаления в тканях.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 64 от 21.06.2018 г. Перед началом исследования все пациентки подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 64 of 21.06.2018. All patients provided a free written informed consent to participate in the trial.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., Mumby S., Kenderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2171. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02171
2. Kubes P. The enigmatic neutrophil: what we do not know. *Cell Tissue Res.* 2018; 371(3): 399–406. DOI: 10.1007/s00441-018-2790-5
3. De Filippo K., Rankin S.M. The Secretive Life of Neutrophils Revealed by Intravital Microscopy. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 603230. DOI: 10.3389/fcell.2020.603230
4. Garley M., Jabłońska E. Heterogeneity Among Neutrophils. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 2018; 66(1): 21–30. DOI: 10.1007/s00005-017-0476-4
5. Silvestre-Roig C., Fridlender Z.G., Glogauer M., Scapini P. Neutrophil Diversity in Health and Disease. *Trends. Immunol.* 2019; 40(7): 565–583. DOI: 10.1016/j.it.2019.04.012
6. Yang F., Feng C., Zhang X., Lu J., Zhao Y. The Diverse Biological Functions of Neutrophils, Beyond the Defense Against Infections. *Inflammation.* 2017; 40(1): 311–323. DOI: 10.1007/s10753-016-0458-4
7. Miller D., Motomura K., Garcia-Flores V., Romero R., Gomez-Lopez N. Innate Lymphoid Cells in the Maternal and Fetal Compartments. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2396. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02396
8. Diao L., Cai S., Huang C., Li L., Yu S., Wang L., Liu S., Li Y., Zeng Y. New endometrial immune cell-based score (EI-score) for the prediction of implantation success for patients undergoing IVF/ICSI. *Placenta.* 2020; 99: 180–188. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.07.025
9. James-Allan L.B., Buckley R.J., Whitley G.S., Cartwright J.E. The phenotype of decidual CD56+ lymphocytes is influenced by secreted factors from decidual stromal cells but not macrophages in the first trimester of pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 138: 103082. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103082
10. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Айламазян Э.К., Коган И.Ю. Молекулярные механизмы циклической трансформации эндометрия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019; 68(1): 5–12. DOI: 10.17816/JOWD6815-12
11. Liu H., Huang X., Mor G., Liao A. Epigenetic modifications working in the decidualization and endometrial receptivity. *Cell Mol. Life Sci.* 2020; 77(11): 2091–2101. DOI: 10.1007/s00018-019-03395-9
12. Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной си-

- стеме. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(4): 90–97. DOI: 10.17816/JOWD66490-97
13. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., Hirata K., Takahashi A., Tsuji S., Takashima A., Amano T., Tsuji S., Ono T., Kaku S., Kasahara K., Moritani S., Kushima R., Murakami T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(5): 951–960. DOI: 10.1111/jog.13937
14. Чуприненко Л.М., Славинский А.А., Севостьянова Е.С., Вережкин А.А., Друшевская В.Л., Котов В.С., Крутова В.А. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста типа А в эндометрии при маточной форме бесплодия. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020; 27(1): 85–95. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-1-85-95
15. Лихачева В.В., Зорина В.Н., Третьякова Я.Н., Баженова Л.Г., Третьякова Т.В., Ренге Л.В. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017; 17(4): 25–32. DOI: 10.17116/rosakush201717425-32
16. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., Gonzalez-Monfort M., Bau D., Vilella F., De Ziegler D., Resta L., Valbuena D., Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218(6): 602.e1–602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012
17. Moreno I., Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil. Steril.* 2018; 110(3): 337–343. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.041
18. Berbic M., Ng C.H., Fraser I.S. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric.* 2014; 17 Suppl 2: 47–53. DOI: 10.3109/13697137.2014.963964
19. Patel K.R., Roberts J.T., Barb A.W. Multiple Variables at the Leukocyte Cell Surface Impact Fc γ Receptor-Dependent Mechanisms. *Front. Immunol.* 2019; 10: 223. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00223
20. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Saccone G., Cicinelli E., Pizzi S., Andrisani A., Litta PS. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2018; 110(1): 103–112.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017
21. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil. Steril.* 2018; 110(3): 344–350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012
22. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Волкова С.В., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Абитова М.З., Шустова В.Б. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. *Гинекология.* 2020; 22(3): 15–20. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200174
23. Liu Y., Chen X., Huang J., Wang C.C., Yu M.Y., Laird S., Li T.C. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil. Steril.* 2018; 109(5): 832–839. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022. Erratum in: *Fertil. Steril.* 2019; 111(2): 411.
24. Vicetti Miguel R.D., Chivukula M., Krishnamurti U., Amortegui A.J., Kant J.A., Sweet R.L., Wiesenfeld H.C., Phillips J.M., Cherpes T.L. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathol. Res. Pract.* 2011; 207(11): 680–685. DOI: 10.1016/j.prp.2011.08.007
25. Therrien A., Chapuy L., Bsat M., Rubio M., Bernard G., Arslanian E., Orlicka K., Weber A., Panzini B.P., Dorais J., Bernard E.J., Soucy G., Bouin M., Sarfati M. Recruitment of activated neutrophils correlates with disease severity in adult Crohn's disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 195(2): 251–264. DOI: 10.1111/cei.13226
26. Nguyen G.T., Green E.R., Meccas J. Neutrophils to the ROScues: Mechanisms of NADPH Oxidase Activation and Bacterial Resistance. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 373. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00373

REFERENCES

1. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., Mumby S., Konderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2171. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02171
2. Kubes P. The enigmatic neutrophil: what we do not know. *Cell Tissue Res.* 2018; 371(3): 399–406. DOI: 10.1007/s00441-018-2790-5
3. De Filippo K., Rankin S.M. The Secretive Life of Neutrophils Revealed by Intravital Microscopy. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 603230. DOI: 10.3389/fcell.2020.603230
4. Garley M., Jabłońska E. Heterogeneity Among Neutrophils. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2018; 66(1): 21–30. DOI: 10.1007/s00005-017-0476-4
5. Silvestre-Roig C., Fridlender Z.G., Glogauer M., Scapini P. Neutrophil Diversity in Health and Disease. *Trends. Immunol.* 2019; 40(7): 565–583. DOI: 10.1016/j.it.2019.04.012
6. Yang F., Feng C., Zhang X., Lu J., Zhao Y. The Diverse Biological Functions of Neutrophils, Beyond the Defense Against Infections. *Inflammation.* 2017; 40(1): 311–323. DOI: 10.1007/s10753-016-0458-4
7. Miller D., Motomura K., Garcia-Flores V., Romero R., Gomez-Lopez N. Innate Lymphoid Cells in the Maternal and Fetal Compartments. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2396. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02396
8. Diao L., Cai S., Huang C., Li L., Yu S., Wang L., Liu S., Li Y., Zeng Y. New endometrial immune cell-based

- score (EI-score) for the prediction of implantation success for patients undergoing IVF/ICSI. *Placenta*. 2020; 99: 180–188. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.07.025
9. James–Allan L.B., Buckley R.J., Whitley G.S., Cartwright J.E. The phenotype of decidual CD56+ lymphocytes is influenced by secreted factors from decidual stromal cells but not macrophages in the first trimester of pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 138: 103082. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103082
 10. Tolibova G.Kh., Tral T.G., Ailamazyan E.K., Kogan I.Yu. Molecular mechanisms of cyclic transformation of the endometrium. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019; 68(1); 5–12 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD6815-12
 11. Liu H., Huang X., Mor G., Liao A. Epigenetic modifications working in the decidualization and endometrial receptivity. *Cell Mol. Life Sci.* 2020; 77(11): 2091–2101. DOI: 10.1007/s00018-019-03395-9
 12. Ponomarenko K.Y. Endometrial receptivity in women with disorders in reproductive system. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017; 66(4): 90–97 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD6649097
 13. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., Hirata K., Takahashi A., Tsuji S., Takashima A., Amano T., Tsuji S., Ono T., Kaku S., Kasahara K., Moritani S., Kushima R., Murakami T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(5): 951–960. DOI: 10.1111/jog.13937
 14. Chuprinenko L.M., Slavinsky A.A., Sevostyanova E.S., Verevkin A.A., Drushevskaya V.L., Kotov V.S., Krutova V.A. Expression of vascular endothelial growth factor a in the endometrium in uterine factor infertility. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 27(1): 85–95 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-1-85-95
 15. Likhacheva V.V., Zorina V.N., Tretyakova Ya.N., Bazhenova L.G., Tretyakova T.V., Renge L.V. Current ideas on the pathogenesis of chronic endometritis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017; 17(4): 25–32 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/rosakush201717425-32
 16. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., Gonzalez-Monfort M., Bau D., Vilella F., De Ziegler D., Resta L., Valbuena D., Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218(6): 602.e1–602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012
 17. Moreno I., Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil. Steril.* 2018; 110(3): 337–343. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.041
 18. Berbic M., Ng C.H., Fraser I.S. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric*. 2014; 17 Suppl 2: 47–53. DOI: 10.3109/13697137.2014.963964
 19. Patel K.R., Roberts J.T., Barb A.W. Multiple Variables at the Leukocyte Cell Surface Impact Fc γ Receptor-Dependent Mechanisms. *Front. Immunol.* 2019; 10: 223. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00223
 20. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Saccone G., Cicinelli E., Pizzi S., Andrisani A., Litta PS. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2018; 110(1): 103–112.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017
 21. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil. Steril.* 2018; 110(3): 344–350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012
 22. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Volkova S.V., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Abitova M.Z., Shustova V.B. Chronic endometritis in women with endometriosis-associated infertility. *Gynecology*. 2020; 22(3): 15–20 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200174
 23. Liu Y., Chen X., Huang J., Wang C.C., Yu M.Y., Laird S., Li T.C.. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil. Steril.* 2018; 109(5): 832–839. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022. Erratum in: *Fertil. Steril.* 2019; 111(2): 411.
 24. Vicetti Miguel R.D., Chivukula M., Krishnamurti U., Amortegui A.J., Kant J.A., Sweet R.L., Wiesenfeld H.C., Phillips J.M., Cherpes T.L. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathol. Res. Pract.* 2011; 207(11): 680–685. DOI: 10.1016/j.prp.2011.08.007
 25. Therrien A., Chapuy L., Bsat M., Rubio M., Bernard G., Arslanian E., Orlicka K., Weber A., Panzini B.P., Dorais J., Bernard E.J., Soucy G., Bouin M., Sarfati M. Recruitment of activated neutrophils correlates with disease severity in adult Crohn's disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 195(2): 251–264. DOI: 10.1111/cei.13226
 26. Nguyen G.T., Green E.R., Mecsas J. Neutrophils to the ROScUE: Mechanisms of NADPH Oxidase Activation and Bacterial Resistance. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 373. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00373

ВКЛАД АВТОРОВ

Славинский А.А.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление измерительных приборов, вычислительных ресурсов для анализа.

Чуприненко Л.М.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, и ее окончательный вариант.

Визуализация — визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Вережкина В.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, и ее окончательный вариант.

Севостьянова Е.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Визуализация — визуализации данных.

Утверждение окончательного — принятие ответственности за все варианты статьи аспекты работы, и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Slavinsky A.A.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Methodology development — methodology development and design.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Resource support of research — provision of measuring equipment and computing resources for analyses.

Chuprinenko L.M.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Visualisation — data visualisation.

Statistical analysis — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Verevskina V.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, inter alia, data collection and analysis.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation and creation of final work.

Statistical analysis — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Sevostyanova E.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, inter alia, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Visualisation — data visualisation.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

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.

<https://orcid.org/0000-0001-9824-9186>

Контактная информация: e-mail: al-slavinsky@mail.ru; тел.: +7(918) 155-77-31;

ул. Сормовская, д. 116, кв. 151, г. Краснодар, 350080, Россия.

Чуприненко Людмила Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии; заведующая патолого-анатомическим отделением клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2770-3529>

Веревкина Вероника Сергеевна — старший лаборант кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4750-409X>

Севостьянова Екатерина Сергеевна — аспирант, ассистент кафедры патологической анатомии; врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0128-5848>

Alexander A. Slavinsky* — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Head of the Chair of Morbid Anatomy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9824-9186>

Contact information: e-mail: al-slavinsky@mail.ru; tel.: +7 (918) 155-77-31;

Sormovskaya str., 116, 151, Krasnodar, 350080, Russia.

Lyudmila M. Chuprinenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Morbid Anatomy; Head of the Morbid Anatomy Unit, University Clinic, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2770-3529>

Veronika S. Verevkin — Senior Laboratory Assistant, Chair of Morbid Anatomy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4750-409X>

Ekaterina S. Sevostyanova — Postgraduate Student, Research Assistant, Chair of Morbid Anatomy; Physician (clinical laboratory diagnostics), Clinical Diagnostic Laboratory, University Clinic, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0128-5848>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА И СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Л. П. Блажняя, М. Г. Авдеева*, Д. Ю. Мошкова

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

Введение. Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) — заболевание с широким спектром клинических проявлений, представляет серьезную проблему для большинства территорий субъектов Российской Федерации. В последнее время наблюдается появление новых очагов и распространение ИКБ в южные регионы страны.

Цель обзора — привлечение внимания врачей к многообразным клиническим проявлениям иксодового клещевого боррелиоза для повышения качества диагностики и своевременности назначения терапии. Предмет: клиническая картина ранних и поздних проявлений ИКБ при локализованном и диссеминированном полисистемном поражении.

Методы. Поиск статей в базах данных MEDLINE, PubMed, а также через отечественные электронные ресурсы (Cyberleninka, eLibrary и др.) за период 2014–2020 гг. по термам tick-borne borreliosis (клещевой боррелиоз), Lyme disease (болезнь Лайма), Lyme arthritis (Лайм-артриты), neuroborreliosis (нейроборрелиоз). В обзор включены также отдельные значимые публикации за период 2007–2013 гг. Критерием приемлемости исследования считалось подтверждение диагноза боррелиоза специфическими методами исследования (иммуноферментный анализ, иммуноблот, ПЦР).

Результаты. ИКБ — распространенная инфекция, представляющая междисциплинарную проблему. Заболевание может протекать как в латентной, так и в манифестной форме с разнообразными клиническими проявлениями: от кольцевидной эритемы до поражения сердца, периферической и центральной нервной системы, развития артритов. Полисистемность поражений, возникающих часто через продолжительный период после присасывания клеща, вынуждает больного обращаться к разным специалистам, что без учета эпиданамнеза приводит к ошибкам в диагностике заболевания, позднему назначению этиотропной терапии и способствует хронизации. У части больных после перенесенного острого процесса могут остаться необратимые неврологические изменения, связанные со снижением памяти, когнитивных способностей, артрозами, склеротическими изменениями кожи, снижающими качество жизни.

Заключение. ИКБ может протекать под маской терапевтической, неврологической, дерматологической патологии, заболеваний органа зрения, что требует от специалистов внимания к эпидемиологическому анамнезу и знаний методов специфической диагностики данного заболевания. Необходимо дальнейшее изучение патогенеза и клинических проявлений хронического течения ИКБ и его резидуальных проявлений.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, клиника, лабораторная диагностика

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Блажняя Л.П., Авдеева М.Г., Мошкова Д.Ю. Клинические маски иксодового клещевого боррелиоза и сложности диагностики: систематический обзор.

Кубанский научный медицинский вестник. 2021; 28(2): 73–89. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-73-89>

Поступила 15.12.2020

Принята после доработки 24.01.2021

Опубликована 27.04.2021

CLINICAL MIMICS AND DIAGNOSTIC CHALLENGES IN TICK-BORNE BORRELIOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

Lyudmila P. Blazhnyaya, Marina G. Avdeeva*, Dar'ya Yu. Moshkova

Kuban State Medical University,

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Ixodes tick-borne borreliosis (TBB) is a clinically multifaceted disease posing a serious threat in most territories of the Russian Federation. New TBB outbreaks emerge and spread to the country's south.

Objectives. The review highlights the TBB clinical diversity to physicians in order to improve the diagnosis quality and opportune aid. It focuses on the early and late clinical presentation of localised and disseminated polysystemic TBB.

Methods. Sources were mined in the MEDLINE, PubMed and national electronic databases (Cyberleninka, eLibrary, etc.) with keywords "tick-borne borreliosis" [клещевой боррелиоз], "Lyme disease" [болезнь Лайма], "Lyme arthritis" [Лайм-артриты], neuroborreliosis [нейроборрелиоз] for the period of 2014–2020. Selected impactful publications within 2007–2013 were also included. Research was considered eligible if borreliosis was diagnosed using specific techniques like immune-enzyme assays, immunoblotting or PCR.

Results. TBB is a common and cross-disciplinary situation. The disease may progress occult or manifest in a variety of forms, from annular erythema to cardiac, peripheral and central nervous system involvement or arthritis. The polysystemic nature of lesions, often long-term of the tick bite, forces multiple specialist visits ending with misdiagnoses, late aetiotropic therapy and transition into a chronic phase through ignorance of the patient's epidemiological record. Some patients may have the acute phase followed by irreversible neurological damage associated with memory loss, cognitive decline, arthrosis and sclerotic skin change reducing the quality of life.

Conclusion. TBB can be mimicked by therapeutic, neurological, skin and ophthalmic illnesses, which warrants the physician's attention to the epidemiological record and knowledge of specific diagnostic techniques. Further research is necessary into the pathogenesis and clinical presentation of chronic TBB and its residual manifestations.

Keywords: ixodes tick-borne borreliosis, clinical presentation, laboratory diagnosis

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

For citation: Blazhnyaya L. P., Avdeeva M. G., Moshkova D. Yu. Clinical mimics and diagnostic challenges in tick-borne borreliosis: a systematic review. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 73–89. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-73-89>

Submitted 15.12.2020

Revised 24.01.2021

Published 27.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

Клещевые инфекции широко распространены как в мире, так и в России [1–3]. Клещи могут служить резервуаром для большого числа возбудителей. Инфекции, передаваемые ими, многочисленны и разнообразны: это клещевой боррелиоз (ИКБ), клещевой вирусный энцефалит (КВЭ), крымская геморрагическая лихорадка, клещевой сыпной тиф Северной Азии, марсельская лихорадка, гранулоцитарный анаплазмоз человека, моноцитарный эрлихиоз человека, а также бабезиоз. Наиболее часто клещи инфицированы боррелиями и вирусом клещевого энцефалита [4]. Среди клещевых инфекций в России иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), впервые выявленный в 1985 году в Северо-Западном регионе, сейчас является самым распространенным природно-очаговым заболеванием. Заболеваемость ИКБ в 2–3 раза превышает уровень заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом [5]. ИКБ представляет серьезную проблему для большинства территорий субъектов Российской Федерации. В связи с повсеместным увеличением численности и активности клещей, связанным с изменением климата, ландшафта, миграцией животных и птиц, а также активным отдыхом людей, наблюдается расширение ареала возбудителей ИКБ в РФ, происходит появление новых очагов и расширение границ старых, распространение ИКБ в южные регионы [6, 7].

Цель обзора — привлечение внимания врачей к многообразным клиническим проявлениям иксодового клещевого боррелиоза для повышения качества диагностики и своевременности назначения терапии. Предмет: клиническая картина ранних и поздних проявлений ИКБ при локализованном и диссеминированном полисистемном поражении.

МЕТОДЫ

В представленном обзоре публикаций анализируются результаты наблюдения специалистов различного профиля, приводящих описание типичных и редких клинических проявлений иксодового клещевого боррелиоза. Проведен поиск статей в базах данных MEDLINE, PubMed, а так-

же через отечественные электронные ресурсы (Cyberleninka, eLibrary и др.) по термам tick-borne borreliosis (клещевой боррелиоз), Lyme disease (болезнь Лайма), Lyme arthritis (Лайм-артриты), neuroborreliosis (нейроборрелиоз). В обзор включены оригинальные исследования, описания клинических случаев, аналитические обзоры за период 2014–2020 гг. на русском и английском языках, а также отдельные значимые публикации за период 2007–2013 гг. Критерием приемлемости исследования считалось подтверждение диагноза боррелиоза специфическими методами исследования (ИФА, иммуноблот, ПЦР).

Этапы поиска по базам данных показаны в таблице и на рисунке.

Обзор проведен по материалам 13 обзоров, 40 полнотекстовых статей и 12 аннотаций. Контакт с авторами исследований не осуществлялся. Всего в списке литературы представлено 65 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), как многие заболевания с широким спектром клинических проявлений, не сразу был выделен в самостоятельную нозологию и имеет длительную историю изучения. Более 100 лет назад в качестве отдельных синдромов описаны его наиболее яркие клинические проявления: эритема Афзелиуса, поражение нервной системы — синдром Баннварта. Однако как отдельное заболевание, вероятно инфекционной природы, он впервые описан в 1975 году в США врачами-ревматологами в связи с возникшей необычной вспышкой «ювенильного ревматоидного артрита». Случаи заболевания были зарегистрированы в штате Коннектикут в небольшом городке Лайм среди взрослых, подвергшихся нападению клещей. Артритам часто сопутствовала мигрирующая кольцевидная эритема. Но только после обнаружения в 1982 году возбудителя *Borrelia burgdorferi sensu lato* ИКБ выделен в отдельную нозологическую форму. В последнее время доказано, что последствия ИКБ могут привести к длительному снижению качества жизни реконвалесцентов [8].

Таблица. Этапы отбора литературных источников
Table. Literature selection stages

База данных	Результаты начального поиска по ключевым словам	Число статей, отобранных по анализу заголовков и исключению дубликатов	Число статей, отобранных по анализу аннотаций	Число статей после окончательного отбора по содержанию
MEDLINE, PubMed	538	170	87	51
Cyberleninka	505	51	11	5
eLibrary	632	84	16	9

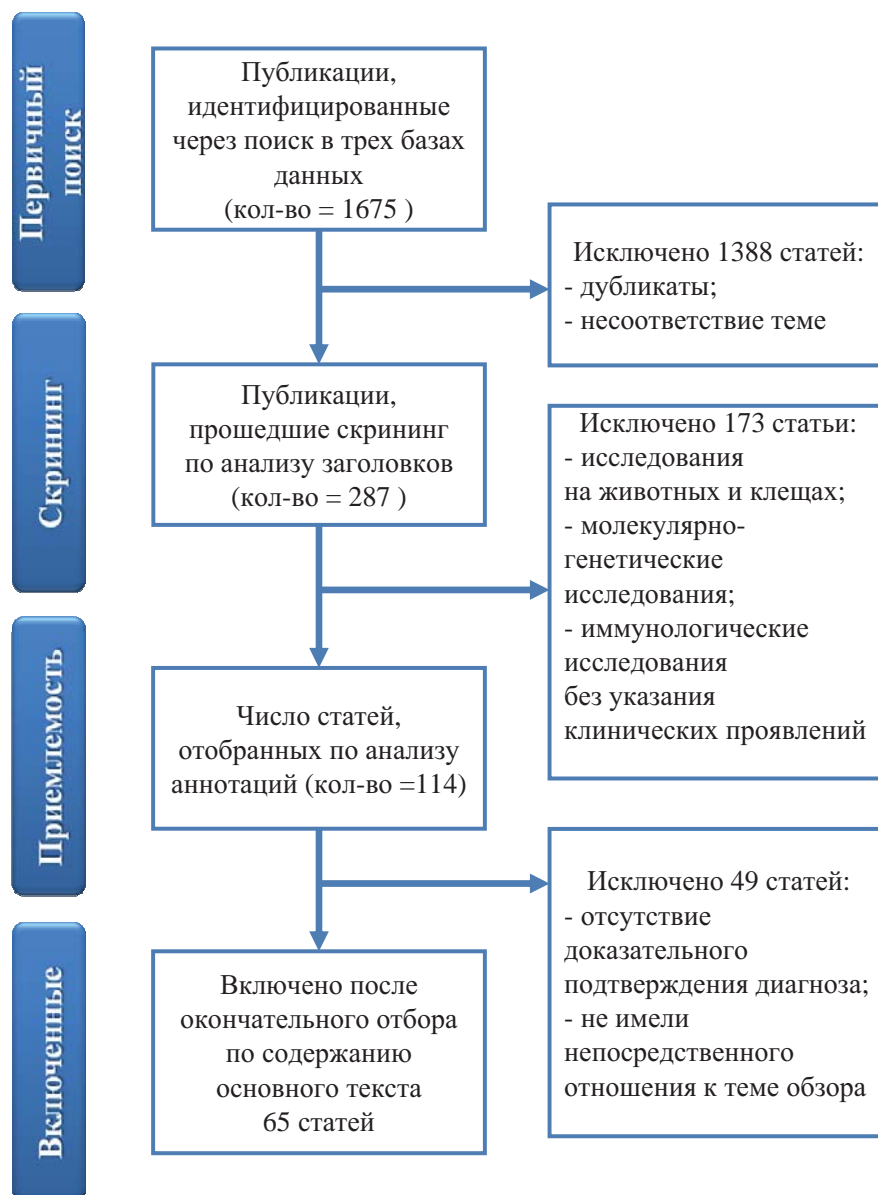


Рис. Блок-схема поиска литературных источников по базам данных.
Fig. Literature database mining workflow.

Возбудителями заболевания являются боррелии комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, 9 из 21 известных являются патогенными для человека [9]. Наиболее распространенные среди них: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii* и *B. spielmanii*, обнаруженная в клещах в Европе и Крыму. В Америке распространена *B. burgdorferi sensu stricto*, у нас в стране — *B. garinii* и *B. Afzelii*, а также *B. miyamotoi*, отнесенная к группе клещевых возвратных лихорадок, впервые обнаруженная в Японии в 1995 году, а в 2003 году — и в России. *B. miyamotoi* широко распространены среди клещей в Северном полушарии, их роль в патологии человека продолжает уточняться [10–13].

Клинические проявления заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, в нашей стране описаны впервые в Удмуртии в виде локализованной эритемной формы без признаков поражения органов и систем и в виде безэритемной генерализованной формы, клинически более сходной с возвратными лихорадками. [8].

ИКБ — природно-очаговый трансмиссивный спирохетоз, источником которого являются дикие и домашние животные — прокормители клещей, передающих возбудителя во время кровососания со слюной или с гемолимфой при его раздавливании. Возможна и алиментарная передача боррелий при употреблении некипяченого молока, а также вертикальная передача от ин-

фицированной матери плоду [14]. Иксодовые клещи — переносчики заболевания могут быть заражены не только несколькими видами боррелий, но и другими возбудителями, вызывая развитие микст-инфекций [6]. Сезонность ИКБ связана с циклом развития клеща и совпадает с периодом их активности [15]. Заболевание регистрируется во всех возрастных группах, но чаще болеют люди трудоспособного возраста, в основном городские жители.

Люди высоковосприимчивы к ИКБ. Заболевание характеризуется не только острым течением с развитием локализованной эритемной или диссеминированной безэритемной формы, но и склонностью к затяжному и хроническому течению с поражением кожи, сердца, нервной системы [1, 16].

Гетерогенность популяции боррелий в определенной мере влияет на клинические проявления болезни. С видом боррелий связывают особенности органного характера поражений [17]. Считается, что *B. Afzelii*, обладающая слабой иммуногенностью, в основном вызывает поражения кожи, *B. garinii* — воспалительные изменения со стороны нервной системы, *B. burgdorferi sensu stricto*, распространенная на Американском континенте, где и была впервые описана, вызывает антибиотико-резистентные артриты [14, 17, 18].

Течение ИКБ на территории России отличается не только видом возбудителя, но и клиническими проявлениями. Так, в Пермском крае при ИКБ, вызванном *B. Afzelii*, преобладает локализованная форма и отсутствует интоксикационный синдром у большинства пациентов, *B. Garinii* чаще вызывает диссеминированную форму с развитием у всех больных выраженной интоксикации. В Башкирии отмечают у большинства больных с локализованными формами наличие катаральных явлений в виде ринита, першения в горле, сухого кашля, гиперемии слизистой ротоглотки, более выраженные при безэритемной форме [19]. В Южно-Уральском регионе высока доля безэритемных форм с неврологическими расстройствами, доброкачественным гепатитом [20]. В Краснодарском крае ИКБ чаще протекает в эритемной форме без выраженных симптомов интоксикации, а безэритемные формы — с поражением как центральной, так и периферической нервной системы [7].

Кожные проявления иксодового клещевого боррелиоза

Поражение кожи при ИКБ является наиболее ярким и диагностически значимым признаком, определяющим эритемную форму заболевания. Появление в месте присасывания клеща пер-

вичного аффекта в виде слабозудящего или бессимптомного узелка не всегда привлекает к себе внимание больного, а при его расположении в области спины и поясницы может оставаться незамеченным в течение нескольких недель.

Для острого и подострого течения эритемной формы ИКБ характерно типичное поражение кожи с постепенным разрастанием вокруг места присасывания клеща зоны гиперемии, при этом центральная часть просветляется до восковидной бледности, а эритема приобретает вид кольца правильной или не совсем правильной формы. Кольцо эритемы медленно увеличивается в диаметре (мигрирует). Этот признак рассматривается как патогномоничный симптом ИКБ — мигрирующая кольцевидная эритема. Однако существуют атипичные формы (ложнокольцевидная, множественная, гомогенная эритема), нередко приводящие к ошибкам в диагностике, особенно при отсутствии или невыраженности интоксикационного синдрома. В этих случаях возникает необходимость в дифференциальной диагностике с контактными дерматитами, укусами насекомых, аллергическими дерматитами, рожей. Сходными признаками могут манифестировать ряд кожных заболеваний и коллагенозов: многоформная экссудативная эритема, центробежная кольцевидная эритема Дарье, кольцевидный гранулематоз [21]. Диагностика эритемных форм ИКБ облегчается при наличии сведений о присасывании клеща или нахождении больного в местах с риском нападением клещей. Кольцевидная эритема при ИКБ чаще локализуется на нижних конечностях, реже — на туловище [7].

К редким кожным проявлениям относится боррелиозная лимфоцитома, чаще встречающаяся в молодом возрасте, локализующаяся на мочке уха, молочной железе, мошонке [8]. Считается, что лимфоцитома формируется на месте присасывания клеща и представляет собой реактивный ответ Т-клеточного иммунитета и ретикулоэндотелиальной системы на укус клеща. В отличие от первичного аффекта, лимфоцитома сохраняется длительное время в виде малоблезненного или безблезненного багрового уплотнения кожи и не сопровождается кольцевой мигрирующей эритемой.

В поздний период боррелиоза описано развитие очаговой склеродермии в виде темных пятен на коже разных размеров с четкими границами, округлой или неправильной формы, часто плотных с признаками легкой атрофии [22]. У 1–3% больных, не получавших лечение, через несколько месяцев или лет после заражения наблюдается развитие хронического атрофического

акродерматита (ХААД). Обычно на нижних конечностях появляется синевато-красная окраска кожи, которая спустя годы или десятилетия может перейти в атрофическую фазу. В пораженном участке часто возникает отек или боль [14]. При этом больной может обращаться к врачу по поводу различных невралгий, парестезий, скелетно-мышечной боли либо артрита, а ХААД будет случайной находкой при осмотре [23].

Наличие атипичных кожных изменений при ИКБ затрудняет своевременную диагностику заболевания, вынуждая больных обращаться вначале к дерматологу, что удлиняет диагностический процесс.

Поражение сердечно-сосудистой системы

В ранний период болезни при диссеминированной форме больные жалуются на боли в сердце, сердцебиение, повышение артериального давления. Редким проявлением ИКБ является Лайм-кардит, [24], который, по данным немецких исследователей, в остром периоде возникает у 4–10% больных и сопровождается у 90% нарушением проводимости и у 60% — признаками перимикардита [25]. Развитие гипертрофического типа диастолической дисфункции миокарда наблюдается у 38% больных в периоде реконвалесценции [8]. У части пациентов, несмотря на отсутствие жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, нами наблюдались изменения на ЭКГ в виде нарушения проводимости [7].

Проявления Лайм-кардита варьируют от бессимптомных и электрокардиографических изменений до внезапной смерти [26, 27]. Клинические проявления Лайм-кардита включают обморок, головокружение, одышку, сердцебиение, и/или боль в груди. Наиболее распространенным нарушением проводимости при кардите Лайма является атриовентрикулярная блокада различной степени тяжести.

Миокардит, перикардит, панкардит, дилатационная кардиомиопатия и сердечная недостаточность также были описаны как возможные проявления кардита у больных ИКБ. Поражения сердца были обратимыми после адекватной этиотропной терапии [28].

Эндокардит является редким проявлением болезни Лайма, симптоматика его неспецифична. Боррелиозную природу эндокардита сложно диагностировать, когда он является единственным манифестом заболевания. В описанных нескольких случаях поражения клапанов сердца у больных ИКБ в Европе и США диагноз боррелиоза был подтвержден методом ПЦР с обнаружением ДНК боррелий в образце ткани клапана,

полученном при хирургическом лечении [29, 30]. У больных эндомиокардитом с дилатационной кардиомиопатией в биоптате ткани миокарда также обнаруживали боррелии [14]. При поражении сердца у больных боррелиозом молодого возраста возникает необходимость в дифференциальной диагностике с миокардитами различной этиологии.

При остром течении ИКБ могут наблюдаться изменения в системе гемостаза по типу латентно протекающего синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Влияние на состояние системы гемостаза присуще большинству спирохет, в том числе лептоспиром. Спирохеты способны разрушать компоненты внеклеточного матрикса (ECM), что облегчает инвазию и распространение в ткани. Индукция матричных металлопротеиназ (ММП) запускает каскад событий, усиливающий протеолитическую способность спирохет. Эти действия в сочетании с вмешательством в систему комплемента помогают бактериям уклоняться от иммунного ответа. В остром периоде ИКБ выявляются изменения гемостаза в виде повышения уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РМФК), укорочения протромбинового времени (ПТВ) и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) [31, 32].

В редких случаях могут наблюдаться клинически манифестные формы нарушения в системе гемостаза. Описан клинический случай подостро развившегося тромбоза воротной вены и ее ветвей у пациента 34 лет с серологическими признаками острого боррелиоза: трехкратное нарастание титра IgM при ИФА к *Borrelia burgdorferi*, в иммуноблоттинге обнаружены IgM к OspA, p31 и OspC, p25. Тромбоз воротной вены и ее ветвей выявлен при мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости. Клинически у пациента наблюдалась лихорадка в течение 11 дней, боли в эпигастрии и разнообразная диспептическая симптоматика, позволившая первоначально заподозрить «билиарнозависимый панкреатит». Обследование пациента по схеме длительной лихорадки неясного генеза позволило исключить онкологическую, гематологическую, ревматологическую патологию и тромбофилию [33].

Поражение нервной системы

Поражение нервной системы встречается у 10% больных ИКБ, отличается полиморфизмом и может возникать на любой стадии болезни [14, 34]. Больные жалуются на длительно сохраняющуюся головную боль, быструю утомляемость, слабость, снижение памяти, нарушение сна [35,

36]. Наблюдается прогрессирующая энцефалопатия. Могут быть преходящие расстройства сознания, эпилептические приступы [37]. В начальном периоде заболевания при диссеминации боррелий чаще поражается центральная нервная система с развитием серозного менингита. При нейроборрелиозе для ликвора характерен лимфоцитарный плеоцитоз с повышением уровня белка и нормальным уровнем глюкозы [7].

Периферическая нервная система чаще поражается при хроническом ИКБ, что проявляется развитием сенсорных полинейропатий, пареза лицевого нерва [38]. Характерно сочетание лимфоцитарного менингита, пареза лицевого нерва, радикулоневрита (симптома Баннварта). У детей чаще наблюдается парез лицевого нерва, у взрослых — радикулопатии [14]. Некоторые исследователи считают, что боррелии могут играть пусковую роль в демиелинизирующем процессе, приводя к развитию прогрессирующего многоочагового поражения головного и спинного мозга, диссеминированного энцефаломиелита [39]. Ввиду полиморфности симптомов нейроборрелиоз может протекать под маской различных нервно-мышечных и неврологических заболеваний: рассеянного склероза, антифосфолипидного синдрома, бокового амиотрофического склероза, митохондриальной энцефаломиопатии, болезни Паркинсона. Получены данные о персистенции боррелий в головном мозге в ассоциации с β -амилоидом при болезни Альцгеймера [40].

Затруднения в диагностике возникают в случаях стертого течения острого периода, без кожных проявлений с развитием первично диссеминированной формы. Диагностика боррелиоза при такой клинической картине возможна только специфическими лабораторными методами. Нейроборрелиоз следует исключать при сезонных серозных менингитах, мононеврите периферических нервов, полирадикулоневритах, нейропатиях, корешковом синдроме.

При хроническом течении возможны проявления психоорганического синдрома. На поздних стадиях ИКБ может сопровождаться когнитивными расстройствами [36, 41]. После перенесенного боррелиоза нередко наблюдается развитие астеновегетативного синдрома, тревожно-депрессивных состояний, постинфекционной соматогенной астении [42].

Среди механизмов формирования астенических расстройств при ИКБ рассматривается снижение активности церебральных серотонинэргических структур, что может служить фактором дискоординации работы головного мозга и запуска соматогенной симптоматики. В остром

периоде и периоде реконвалесценции описано снижение уровня серотонина в сыворотке и тромбоцитах пропорциональное степени астенических расстройств, тревожности, депрессивному состоянию. Считается, что сохраняющийся дисбаланс в серотонинэргической системе и дисфункция лимбико-ретикулярного комплекса ведут к нарушению процессов адаптации и лежат в основе постлаймского синдрома [42].

Поражение опорно-двигательного аппарата

ИКБ характеризуется структурным изменением коллагена, а иногда и эластических волокон. Длительное поражение суставов и опорно-двигательного аппарата при ИКБ на фоне патологии других органов и систем может протекать под маской коллагенозов, остеохондропатий, ревматического артрита. Отличием ИКБ служит частое поражение коленных суставов, страдают не только синовиальные оболочки, но и периартикулярные ткани с развитием бурситов, лигаментитов, энтезопатий, миозита. Возможны спонтанные разрывы сухожилий после небольшого напряжения, дислокация позвонков и протрузия межпозвоночных дисков, оссификация прикрепления сухожилий [43].

Описан случай спонтанного разрыва вначале переднего большеберцового и затем разгибательного сухожилий *hallucis longus* без предшествующей травмы у 23-летнего наездника менее чем через год после заболевания болезнью Лайма. Обращается внимание на проведенную дифференциальную диагностику с септическим артритом, транзиторным синовитом, растяжением связок и различными другими травматическими повреждениями [44].

В отличие от артритов другой этиологии при Лайм-артрите болезненность суставов менее выражена и отсутствует температурная реакция, артриты могут протекать с периодическими обострениями в течение нескольких месяцев или лет [14]. Даже после проведенной в остром периоде антибактериальной терапии у 10% больных ИКБ развивается артрит. Считается, что в поддержании воспаления в суставах играет роль пептидогликан боррелий, в синовиальной жидкости пораженных суставов обнаруживается повышенный уровень провоспалительных цитокинов [45].

В клинической симптоматике боррелиоза различные болевые симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата занимают значительное место. Причина их кроется в том числе в прямом повреждающем действии боррелий на мышечные волокна. При гистологическом исследовании 40 мышечных биоптатов, взятых

у больных с различной нервно-мышечной патологией неясного происхождения, в 18 случаях обнаружены спирохетозные структуры. Изучение биопсий мышечной ткани методом световой и электронной микроскопии в полутонких срезах подтвердило обнаружение боррелий внутри и внеклеточно в виде вегетативных и L-форм [46] в участках фокального некроза мышечной ткани. Специфичность исследования доказана методом непрямой реакции иммунофлюоресценции и электронной иммуноцитохимии с антителами к антигенам *Borrelia burgdorferi*. При этом в очагах разрушения мышечных волокон не отмечалась лейкоцитарная или макрофагальная инфильтрация, что демонстрирует отсутствие реакции клеточного иммунитета. Боррелии обнаруживались в просвете капилляров, эндотелии сосудистой стенки, под базальной мембраной мышечного волокна, возле отростков фибробласта, их окружали немногочисленные лимфоциты.

Длительному персистированию боррелий в организме человека способствует их внутриклеточное сохранение в L-формах, которые выявляются в виде электронно-плотных структур со вздутиями и выростами. При этом происходит утрата клеточной стенки боррелии, являющейся основным иммуногенным компонентом. Это отчасти объясняет неэффективность клеточного и гуморального звена иммунитета при ИКБ и способствует хроническому течению. Внутриклеточные L-формы боррелий, а также микроцисты способны вновь трансформироваться в подвижные организмы, вызывая обострение заболевания [42].

Редкие и малоизученные проявления

Вероятность запуска аутоиммунных механизмов воспаления под действием боррелий позволяет рассматривать их роль в качестве триггера некоторых системных заболеваний. Активно ведется изучение роли боррелий в развитии саркоидоза, характеризующегося образованием эпителиоидных гранул в различных органах и тканях [47]. Боррелий неоднократно находили в биоптатах кожи больных саркоидозом между коллагеновыми волокнами или по периферии гранулемы [43]. В результате метаанализа источников литературы обнаружена существенная связь между присутствием маркеров боррелий и развитием саркоидоза (OR 4,82; 95% ДИ 0,98, 23,81), однако авторы делают вывод, что в этиопатогенезе саркоидоза могут принимать участие различные возбудители [48].

Кроме характерных и наиболее часто встречающихся при ИКБ изменений кожи, сердечно-сосудистой и нервной систем описаны и редкие проявления боррелиоза, такие как гранулематоз-

ное поражение печени. Боррелий (*B. miyamotoi*) выделяли из печени рыжих полевок (*Myodes glareolus*) [49], у человека поражение печени является редкостью. Так, у 22-летней больной с лихорадкой, болями в спине и надчревной области обнаружены признаки нарушения функции печени, а при КТ брюшной полости в печени выявлены многочисленные узелки, с максимальным размером 17×12 мм. В биоптате печени обнаружено наличие многочисленных пителиоидных гранул с гигантскими многоядерными клетками и некрозами. При серологическом исследовании выявлены антитела к *Borrelia burgdorferi*. После проведенной специфической антибиотикотерапии наступило выздоровление [50].

В литературе представлен случай пациента с ортопоз и одышкой при физической нагрузке, у которого диагностировали болезнь Лайма, проявившуюся односторонним диафрагмальным параличом с разрешением после этиотропного лечения [51]. Описано развитие поперечного миелита у 12-летней девочки [52]. Разнообразная клиническая симптоматика наблюдается у 10–15% больных со стороны органов зрения. Описано развитие конъюнктивита, периорбитального отека, увеита, кератита, ирита, иридоциклита, панофтальмита, хориоретинита, неврита зрительного нерва [53, 54].

Поздние проявления иксодового клещевого боррелиоза

У больных, не получавших лечение в острый период, при обращении спустя 6 месяцев от начала заболевания, а зачастую в значительно более поздние сроки, диагностируется хронический боррелиоз. Хроническое течение боррелиоза проявляется у большинства поражением нервной системы и суставов, а также сердца и кожных покровов. Даже через 7 лет обследованных беспокоят одышка, перебои в сердце, артралгии, утренняя скованность [55]. При хроническом ИКБ полисиндромальный характер жалоб больных связывают с развитием аутоиммунных реакций.

Сложности диагностики подтверждает описанный в литературе клинический случай тяжелого рецидивирующего течения хронического боррелиоза, выявленный только через 6 лет после клинической манифестации. У 46-летней больной заболевание характеризовалось преимущественным поражением сердца с развитием постмиокардитического кардиосклероза с преходящей АВ блокадой 3 ст., имплантацией электрокардиостимулятора, а также поражением суставов с развитием рецидивирующего артрита коленных суставов, вторичного двустороннего гонартроза 2-й стадии в сочетании с полинейропатией конечностей с сенсорными нарушениями [56].

После лечения ИКБ больных могут беспокоить усталость, скелетно-мышечная боль, проблемы с памятью, трудности с концентрацией внимания, определяющие постлаймский синдром [57].

Лечение больных хроническим боррелиозом до конца не разработано и характеризуется принципиально различными взглядами на необходимость проведения повторных курсов антибиотикотерапии. Сторонники аутоиммунной теории не рекомендуют этиотропную терапию антибиотиками. В то же время в отдельных работах показана возможность длительного персистирования боррелий в организме человека, при этом повторные курсы антибиотикотерапии оказываются малоэффективными [55].

Известен пример наблюдения 53-летней женщины из северного округа Вестчестер штата Нью-Йорк, страдавшей болезнью Лайма на протяжении 16 лет и проходившей длительное лечение антибиотиками в течение 16-летнего периода болезни. При исследовании аутопсийных срезов тканей мозга, сердца, почек и печени гистологическими и иммуногистохимическими методами, методом конфокальной микроскопии, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и полногеномным секвенированием авторы обнаружили патологические изменения, в том числе боррелиозные спирохетальные скопления, во всех изученных органах. Обнаружена ДНК *B. burgdorferi sensu stricto*, значительное количество инфильтрирующих CD3⁺ Т-лимфоцитов в очагах воспаления, а также альгинат в качестве маркера биопленки [58].

Методы диагностики иксодового клещевого боррелиоза

В клинической диагностике ИКБ большое значение имеет правильно собранный эпиданамнез. Отсутствие анамнестических данных приводит к ошибкам в диагностике, что подтверждают данные анализа госпитализации в отделения неотложной помощи в Испании — у 63,4% больных с лихорадочным синдромом диагноз ИКБ даже не рассматривался [59].

Согласно критерию, предлагаемому Центром контроля и профилактики США (СДС), диагностика эритемных форм может быть основана на типичных клинических признаках (кольцевидная эритема более 5 см в диаметре) и эпидемиологических данных (присасывание клеща в анамнезе) без лабораторного подтверждения. В случае неспецифических проявлений болезни при ранней и поздней диссеминации большое значение имеет своевременная специфическая лабораторная диагностика заболевания.

Поскольку бактериологический метод в силу требовательности боррелий к питательным средам и длительностью их роста в клинической практике использован быть не может, в настоящее время для специфической лабораторной диагностики ИКБ рекомендуют использовать серологические методы: ИФА, ИФА и иммуноблот, ПЦР [60–62]. Проведен метаанализ 78 исследований, оценивающих ИФА или иммуноблот. Чувствительность тестов была различна в зависимости от клинических проявлений, наиболее высока при ХААД. Специфичность составила 95% в исследованиях с контролем у здоровых лиц [61]. Предлагается иммуногистологическое изучение полутонких срезов биоптатов мышечной ткани [46]. Для ИКБ характерно позднее развитие специфического гуморального ответа — к 4–6-й неделе. При переходе боррелий в L-формы серологический иммунитет может значительно снижаться. Для устранения ложноположительных или ложноотрицательных серологических реакций у больных с подозрением на ИКБ рекомендуют двухступенчатые исследования с иммуноблотом [63]. В настоящее время предложена мультикомплексная тест-система «Иммуночипборрелиоз» производства ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, позволяющая одновременно определять антитела к 4–16 антигенам *B. afzelii* и *B. garini*. Результаты, полученные с помощью иммуночипа, высоко коррелируют с результатами иммуноблота.

ОБСУЖДЕНИЕ

Иксодовый клещевой боррелиоз в настоящее время является распространенной клещевой инфекцией и представляет собой междисциплинарную проблему, актуальную не только для инфекционистов, но и врачей других специальностей: терапевтов, кардиологов, неврологов, дерматологов, окулистов. Заболевание может протекать как в латентной, так и в манифестной форме с различными проявлениями: от кольцевидной эритемы до поражения сердца, нервной системы, развития артритов. Полисистемность поражения и многообразие клинических проявлений, возникающих через продолжительный период после присасывания клеща, вынуждает больного обращаться к различным специалистам, что нередко приводит к ошибкам в диагностике заболевания. Отсутствие в анамнезе сведений о присасывании клеща не исключает диагноз ИКБ, не следует забывать о возможности алиментарного и трансплацентарного путей заражения. Недооценка сведений эпидемиологического анамнеза и недостаточная настороженность врачей в отношении клещевых инфекций ведет к позднему назначению этиотропной терапии

и способствует хронизации инфекционного процесса. У части больных после перенесенного заболевания могут остаться необратимые малоспецифические неврологические изменения, связанные со снижением памяти, когнитивных способностей, артрозами, склеротическими изменениями кожи, снижающих качество жизни.

Наиболее спорными являются поздние поражения нервной системы при хроническом течении ИКБ. Отсутствует единая точка зрения на роль боррелий в развитии демиелинизирующего процесса, психоорганического синдрома, тревожно-депрессивных состояний, когнитивных расстройств [39, 42, 57]. В отдельных работах показана длительная персистенция боррелий в организме [46]. Отмечено, что устойчивость боррелий к антибиотикам и рецидив болезни Лайма связаны с биопленкообразными агрегатами *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii* как *in vitro*, так и *in vivo*, что позволяет боррелиям противостоять неблагоприятным условиям окружающей среды и предполагает возможную роль агрегатов биопленок в развитии различных проявлений болезни Лайма, включая нейроборрелиоз [64, 58]. Другие исследователи в патогенезе этих процессов рассматривают аутоиммунные реакции, снижение активности церебральных серотонинэргических структур, приводящее к разнообразной соматогенной симптоматике [42]. Нет единой точки зрения и на природу постлаймского синдрома, предложенного для обозначения резидуальных проявлений ИКБ [57, 65].

Иммуносупрессия, характерная для ИКБ, создает трудности в использовании серологиче-

ских методов, являющихся основными в диагностике острого боррелиоза. Эти методы не всегда эффективны и при хроническом течении процесса. Динамика серологических реакций не позволяет оценить эффективность лечения у больных с хроническим течением боррелиоза, не может быть определяющей в диагностике «постлаймского синдрома». Надежная диагностика ИКБ требует усовершенствования специфических методов идентификации возбудителя в тканях.

Отсутствие понимания роли боррелий при хроническом течении процесса существенно затрудняет разработку схем лечения и делает diskutabelным назначение длительных курсов антибиотикотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИКБ может протекать под маской терапевтической, неврологической, психиатрической, дерматологической патологии, заболеваний органа зрения, что требует от специалистов внимания к эпидемиологическому анамнезу и знаний методов специфической диагностики данного заболевания. Необходимо дальнейшее изучение патогенеза клинических проявлений течения ИКБ и его резидуальных проявлений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Steere A.C., Strle F., Wormser G.P., Hu L.T., Brandt J.A., Hovius J.W., Li X., Mead P.S. Lyme borreliosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16090. DOI: 10.1038/nrdp.2016.90. Erratum in: *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017; 3: 17062.
2. Strnad M., Hönig V., Růžek D., Grubhoffer L., Rego R.O.M. Europe-wide meta-analysis of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Prevalence in Questing Ixodes ricinus ticks. *Appl. Environ. Microbiol.* 2017; 83(15): e00609–e00617. DOI: 10.1128/AEM.00609-17
3. Van den Wijngaard C.C., Hofhuis A., Simões M., Rood E., van Pelt W., Zeller H., Van Bortel W. Surveillance perspective on Lyme borreliosis across the European Union and European Economic Area. *Euro Surveill.* 2017; 22(27): 30569. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.27.30569
4. Černý J., Lynn G., Hrnková J., Golovchenko M., Rudenko N., Grubhoffer L. Management Options for Ixodes ricinus-Associated Pathogens: A Review of Prevention Strategies. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2020; 17(6): 1830. DOI: 10.3390/ijerph17061830
5. Проворова В.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Савельева М.А., Филимонова Е.С., Кузнецова В.Г. Старые и новые клещевые инфекции в России. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019; 8(2): 102–112. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12013
6. Korenberg E.I., Kovalevskii Y.V., Gorelova N.B., Nefedova V.V. Comparative analysis of the roles of Ixodes persulcatus and I. trianguliceps ticks in natural foci of ixodid tick-borne borrelioses in the Middle Urals, Russia. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015; 6(3): 316–321. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2015.02.004
7. Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г., Блажняя Л.П. Иксодовый клещевой боррелиоз в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 49–60. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-6-49-60

8. Багаутдинова Л.И., Платонов А.Е., Сарксян Д.С., Стуколова О.В., Шипулин Г.А., Малеев В.В., Дударев М.В., Стуколова О.А. Катамнез больных клещевыми боррелиозами, вызванными *Borrelia miyamotoi* или *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Терапевтический архив*. 2016; 88(11): 43–54. DOI: 10.17116/terarkh2016881143-54
9. Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Мультилокусный сиквенс-анализ «нетипичных» *Borrelia burgdorferi sensu lato*, изолированных в России. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2017; 35(4): 145–150. DOI: 10.18821/0208-0613-2017-35-4-145-150
10. Cutler S., Vayssier-Taussat M., Estrada-Peña A., Potkonjak A., Mihalca A.D., Zeller H. A new *Borrelia* on the block: *Borrelia miyamotoi* — a human health risk? *Euro. Surveill.* 2019; 24(18): 1800170. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.18.1800170
11. Szekeres S., Lakos A., Földvári G. *Borrelia miyamotoi*: egy újabb, humán patogén, kullancs által terjesztett, visszatérő lázat okozó baktérium [*Borrelia miyamotoi*: a recently identified human pathogenic tick-borne relapsing fever spirochete]. *Orv. Hetil.* 2017; 158(29): 1124–1130 (Hungarian). DOI: 10.1556/650.2017.30791
12. Brummitt S.I., Kjemtrup A.M., Harvey D.J., Petersen J.M., Sexton C., Replogle A., Packham A.E., Bloch E.M., Barbour A.G., Krause P.J., Green V., Smith W.A. *Borrelia burgdorferi* and *Borrelia miyamotoi* seroprevalence in California blood donors. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0243950. DOI: 10.1371/journal.pone.0243950
13. Boyer P.H., Koetsveld J., Zilliox L., Sprong H., Tala-grand-Reboul É., Hansmann Y., de Martino S.J., Boulanger N., Hovius J.W., Jaulhac B. Assessment of *Borrelia miyamotoi* in febrile patients and ticks in Alsace, an endemic area for Lyme borreliosis in France. *Parasit. Vectors*. 2020; 13(1): 199. DOI: 10.1186/s13071-020-04071-9
14. Kullberg B.J., Vrijmoeth H.D., van de Schoor F., Hovius J.W. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ*. 2020; 369: m1041. DOI: 10.1136/bmj.m1041
15. Sala V., De Faveri E. Epidemiology of Lyme Disease in Domestic and Wild Animals. *The Open Dermatology Journal*. 2016; 10(1): 15–26. DOI: 10.2174/1874372201610010015
16. Зверева Н.Н., Шакарян А.К., Сайфуллин Р.Ф., Россина А.Л., Ртищев А.Ю., Беялетдинова И.Х. Современное состояние проблемы иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма) у детей. *Детские инфекции*. 2017; 16(1): 27–31. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-1-27-31
17. Ružić-Sabljić E., Cerar T. *Borrelia* Genotyping in Lyme Disease. *The Open Dermatology Journal*. 2016; 10(1): 6–14. DOI: 10.2174/1874372201610010006
18. Rožič M., Lah L.L., Ružić-Sabljić E., Kastrin A., Arnež M. Lyme Neuroborreliosis in Children: Etiology and Comparison of Clinical Findings of Lyme Neuroborreliosis Caused by *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019; 38(11): e279–e284. DOI: 10.1097/INF.0000000000002415
19. Мурзабаева Р.Т., Шарифуллина Л.Д., Мавзютов А.Р., Гильманов А.Ж., Валишин Д.А., Мавзютова Г.А. Иксодовый клещевой боррелиоз: клинико-лабораторные особенности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63 (11): 711–716. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-11-711-716
20. Конькова-Рейдман А.Б., Барсукова Д.Н. Этиологическая структура и особенности современного течения иксодовых клещевых боррелиозов в Челябинской области. *Инфекционные болезни*. 2019; 17(2): 32–39. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-32-39
21. Корсунская И.М., Гусева С.Д., Невозинская З.А. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза в практике врача-дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016; 15(4): 80–87. DOI: 10.17116/klinderma201615480-86
22. Тарасенко Г.Н., Бобров А.Н., Богданова Т.В., Процюк О. Клинический случай очаговой склеродермии, ассоциированной с боррелиозной инфекцией. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20(1): 42–44. DOI: 10.18821/1560-9588-2017-20-1-42-44
23. Scott J.D. Presentation of Acrodermatitis Chronica Atrophicans Rashes on Lyme Disease Patients in Canada. *Healthcare (Basel)*. 2020; 8(2): 157. DOI: 10.3390/healthcare8020157
24. Robinson M.L., Kobayashi T., Higgins Y., Calkins H., Melia M.T. Lyme carditis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2015; 29(2): 255–268. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.003
25. Scheffold N., Herkommer B., Kandolf R., May A.E. Lyme carditis—diagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2015; 112(12): 202–208. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0202
26. Kannangara D.W., Sidra S., Pritiben P. First case report of inducible heart block in Lyme disease and an update of Lyme carditis. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19(1): 428. DOI: 10.1186/s12879-019-4025-0
27. Yoon E.C., Vail E., Kleinman G., Lento P.A., Li S., Wang G., Limberger R., Fallon J.T. Lyme disease: a case report of a 17-year-old male with fatal Lyme carditis. *Cardiovasc. Pathol.* 2015; 24(5): 317–21. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.03.003
28. Kostić T., Momčilović S., Perišić Z.D., Apostolović S.R., Cvetković J., Jovanović A., Barać A., Šalinger-Martinović S., Tasić-Otašević S. Manifestations of Lyme carditis. *Int. J. Cardiol.* 2017; 232: 24–32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.169
29. Nikolić A., Boljević D., Bojić M., Veljković S., Vuković D., Paglietti B., Micić J., Rubino S. Lyme Endocarditis as an Emerging Infectious Disease: A Review of the Literature. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 278. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00278
30. Haddad O., Gillinov M., Fraser T., Shrestha N., Pettersson G.B. Mitral Valve Endocarditis: A Rare Man-

- ifestation of Lyme Disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 108(2): e85–e86. DOI: 10.1016/j.athorac-surg.2018.12.046
31. Vieira M.L., Nascimento A.L. Interaction of spirochetes with the host fibrinolytic system and potential roles in pathogenesis. *Crit. Rev. Microbiol.* 2016; 42(4): 573–587. DOI: 10.3109/1040841X.2014.
 32. Haake D.A., Matsunaga J. Leptospiral Immunoglobulin-Like Domain Proteins: Roles in Virulence and Immunity. *Front. Immunol.* 2021; 11: 579907. DOI: 10.3389/fimmu.2020.579907
 33. Резник Е.В., Прушковская М.П., Преснова Е.Д., Новикова Н.А., Иващенко Р.А., Дедов Е.И., Никитин А.Э., Никитин И.Г. Случай тромбоза воротной вены и ее ветвей у пациента, серопозитивного по антигенам боррелий. *Терапевтический архив.* 2018; 90(11): 79–89. DOI: 10.26442/terarkh2018901179-89
 34. Rauer S., Kastenbauer S., Hofmann H., Fingerle V., Huppertz H.I., Hunfeld K.P., Krause A., Ruf B., Dersch R.; Consensus group. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology — Lyme neuroborreliosis. *Ger. Med. Sci.* 2020; 18: Doc03. DOI: 10.3205/000279
 35. Marques A.R. Lyme Neuroborreliosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2015; 21(6 Neuroinfectious Disease): 1729–1744. DOI: 10.1212/CON.0000000000000252
 36. Eckman E.A., Pacheco-Quinto J., Herdt A.R., Halperin J.J. Neuroimmunomodulators in Neuroborreliosis and Lyme Encephalopathy. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 67(1): 80–88. DOI: 10.1093/cid/ciy019
 37. Янковская Я.Д., Чернобровкина Т.Я., Кошкин М.И. Современное состояние проблемы иксодовых клещевых боррелиозов. *Архивъ внутренней медицины.* 2015; (6): 21–27. DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-6-21-27
 38. Rojko T., Bogovič P., Lotrič-Furlan S., Ogrinc K., Cerar-Kišek T., Glinšek Biškup U., Petrovec M., Ružič-Sabljic E., Kastrin A., Strle F. Borrelia burgdorferi sensu lato infection in patients with peripheral facial palsy. *Ticks. Tick. Borne. Dis.* 2019; 10(2): 398–406. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2018.11.019
 39. Егорова Т.В., Малкова Л.В., Рябова Н.В. Поражение нервной системы при клещевом боррелиозе (болезни Лайма) у детей Кировской области. *Детские инфекции.* 2017; 16(4): 36–41. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-4-36-41
 40. Fülöp T., Itzhaki R.F., Balin B.J., Miklossy J., Barron A.E. Role of Microbes in the Development of Alzheimer's Disease: State of the Art — An International Symposium Presented at the 2017 IAGG Congress in San Francisco. *Front. Genet.* 2018; 9: 362. DOI: 10.3389/fgene.2018.00362
 41. Halperin J.J. Neuroborreliosis. *Neurol. Clin.* 2018; 36(4): 821–830. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.06.006
 42. Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Каракулова Ю.В. Постинфекционный синдром у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии.* 2014; 6(4): 27–32. DOI: 10.22625/2072-6732-2014-6-4-27-32
 43. Müller K.E. Damage of collagen and elastic fibres by borrelia burgdorferi — known and new clinical and histopathological aspects. *Open Neurol. J.* 2012; 6: 179–186. DOI: 10.2174/1874205X01206010179
 44. Fiocco R., Clancy J.T. Spontaneous Rupture of Multiple Tendons in the Lower Extremity Following the Diagnosis of Lyme Disease. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2019; 109(6): 455–458. DOI: 10.7547/17-179
 45. Jutras B.L., Lochhead R.B., Kloos Z.A., Biboy J., Strle K., Booth C.J., Govers S.K., Gray J., Schumann P., Vollmer W., Bockenstedt L.K., Steere A.C., Jacobs-Wagner C. Borrelia burgdorferi peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116(27): 13498–13507. DOI: 10.1073/pnas.1904170116
 46. Сахарова А.В., Диденко Л.В., Муравина Т.И., Чайковская Р.П., Кост Е.А., Мир-Касимов М.Ф. Прямая морфологическая детекция Borrelia burgdorferi в мышечных биоптатах: возможность связи нервно-мышечной патологии с боррелиозом. *Нервно-мышечные болезни.* 2013; (1): 35–45. DOI: 10.17650/2222-8721-2013-0-1-35-45
 47. van Dee L., Stehouwer M., van Bommel T. Systemic Sarcoidosis Associated with Exposure to Borrelia burgdorferi in a 21-Year-Old Man. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2018; 5(10): 000942. DOI: 10.12890/2018_000942
 48. Esteves T., Aparicio G., Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents? A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16(1): 165. DOI: 10.1186/s12890-016-0332-z
 49. Kalmár Z., Sándor A.D., Matei I.A., Ionică A., D'Amico G., Gherman C.M., Mihalca A.D. Borrelia spp. in small mammals in Romania. *Parasit. Vectors.* 2019; 12(1): 461. DOI: 10.1186/s13071-019-3713-3
 50. Zanchi A.C., Gingold A.R., Theise N.D., Min A.D. Necrotizing granulomatous hepatitis as an unusual manifestation of Lyme disease. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52(10): 2629–2632. DOI: 10.1007/s10620-006-9405-9
 51. Aggarwal A., Reid D., Walker D. Lyme disease and hemi-diaphragmatic paralysis: A case report and review of literature. *IDCases.* 2020; 20: e00730. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00730
 52. Erol I., Kılıçarslan B., Saygi S., Demir S., Alehan F. Acute transverse myelitis in a child with Lyme disease and a review of literature. *Pediatr. Neurol.* 2013; 48(4): 325–328. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.001
 53. Murillo G., Ramírez B., Romo L.A., Muñoz-Sanz A., Hileeto D., Calonge M. Oculopalpebral borreliosis as an unusual manifestation of Lyme disease. *Cornea.* 2013; 32(1): 87–90. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318243e45c
 54. Cruz I.O., Alves Pereira S., Vieira B., Chora I., Coelho P. A Rare Cause of Optic Neuropathy. *Cureus.* 2020; 12(2): e6906. DOI: 10.7759/cureus.6906

55. Maxwell S.P. The elusive understanding of lyme disease in non-endemic geographic areas: an exploratory survey of patients with chronic symptoms in Texas. *J. Patient. Exp.* 2020; 7(6): 1621–1626. DOI: 10.1177/2374373520926821
56. Лыгина Е.В., Мирошкин С.В. Клинический случай иксодового клещевого боррелиоза с развитием А-V блокады и имплантацией электрокардиостимулятора. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2017; 25(4): 586–598. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20174586-598
57. Rebman A.W., Aucott J.N. Post-treatment Lyme Disease as a Model for Persistent Symptoms in Lyme Disease. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 57. DOI: 10.3389/fmed.2020.00057
58. Sapi E., Kasliwala R.S., Ismail H., Torres J.P., Oldakowski M., Markland S., Gaur G., Melillo A., Eisenle K., Liegner K.B., Libien J., Goldman J.E. The Long-Term Persistence of *Borrelia burgdorferi* Antigens and DNA in the Tissues of a Patient with Lyme Disease. *Antibiotics (Basel).* 2019; 8(4): 183. DOI: 10.3390/antibiotics8040183
59. Rivera-Izquierdo M., Martín-delosReyes L.M., Láinez-Ramos-Bossini A.J., Ruiz-Díaz P., Casado-Fernández E., Bueno-Cavanillas A., Martínez-Ruiz V. Hospitalisation by tick-borne diseases in the last 10 years in two hospitals in South Spain: analysis of tick exposure data collected in the Emergency Department. *Epidemiol. Infect.* 2019; 147: e255. DOI: 10.1017/S095026881900147X
60. Bonin S. Diagnostic Tools for *Borrelia* Assessment in Humans. *The Open Dermatology Journal.* 2016; 10(1): 62–69. DOI: 10.2174/1874372201610010062
61. Leeflang M.M., Ang C.W., Berkhout J., Bijlmer H.A., Van Bortel W., Brandenburg A.H., Van Burgel N.D., Van Dam A.P., Dessau R.B., Fingerle V., Hovius J.W., Jaulhac B., Meijer B., Van Pelt W., Schellekens J.F., Spijker R., Stelma F.F., Stanek G., Verduyn-Lunel F., Zeller H., Sprong H.. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 140. DOI: 10.1186/s12879-016-1468-4
62. Raffetin A., Saunier A., Bouiller K., Caraux-Paz P., El-din C., Gallien S., Jouenne R., Belkacem A., Salomon J., Patey O., Talagrand-Reboul E., Jaulhac B., Grillon A. Unconventional diagnostic tests for Lyme borreliosis: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(1): 51–59. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.06.033
63. Fingerle V., Sing A. Lyme-Borreliose: Serologische und mikrobiologische Diagnostik und Differenzialdiagnostik [Lyme Borreliosis: Serological and Microbiological Diagnostics and Differential Diagnosis]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2020; 145(1): 29–34 (German). DOI: 10.1055/a-0793-4544
64. Di Domenico E.G., Cavallo I., Bordignon V., D'Agosto G., Pontone M., Trento E., Gallo M.T., Prignano G., Pimpinelli F., Toma L., Ensoli F. The Emerging Role of Microbial Biofilm in Lyme Neuroborreliosis. *Front. Neurol.* 2018; 9: 1048. DOI: 10.3389/fneur.2018.01048
65. Geebelen L., Lernout T., Kabamba-Mukadi B., Saegeman V., Sprong H., Van Gucht S., Beutels P., Speybroeck N., Tersago K. The HUMTICK study: protocol for a prospective cohort study on post-treatment Lyme disease syndrome and the disease and cost burden of Lyme borreliosis in Belgium. *Arch. Public Health.* 2017; 75: 42. DOI: 10.1186/s13690-017-0202-z

REFERENCES

1. Steere A.C., Strle F., Wormser G.P., Hu L.T., Branda J.A., Hovius J.W., Li X., Mead P.S. Lyme borreliosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16090. DOI: 10.1038/nrdp.2016.90. Erratum in: *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 17062.
2. Strnad M., Höning V., Růžek D., Grubhoffer L., Rego R.O.M. Europe-Wide Meta-Analysis of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Prevalence in Questing Ixodes ricinus Ticks. *Appl. Environ. Microbiol.* 2017; 83(15): e00609–e00617. DOI: 10.1128/AEM.00609-17
3. Van den Wijngaard C.C., Hofhuis A., Simões M., Rood E., van Pelt W., Zeller H., Van Bortel W. Surveillance perspective on Lyme borreliosis across the European Union and European Economic Area. *Euro Surveill.* 2017; 22(27): 30569. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.27.30569
4. Černý J., Lynn G., Hrnková J., Golovchenko M., Rudenko N., Grubhoffer L. Management Options for Ixodes ricinus-Associated Pathogens: A Review of Prevention Strategies. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(6): 1830. DOI: 10.3390/ijerph17061830
5. Provorova V.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Savel'eva M.A., Filimonova E.S., Kuznetsova V.G. Old and new tick-borne infections in Russia. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2019; 8(2): 102–112 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12013
6. Korenberg E.I., Kovalevskii Y.V., Gorelova N.B., Nefedova V.V. Comparative analysis of the roles of Ixodes persulcatus and I. trianguliceps ticks in natural foci of ixodid tick-borne borrelioses in the Middle Urals, Russia. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015; 6(3): 316–321. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2015.02.004
7. Moshkova D.Yu., Avdeeva M.G., Blazhnyaya L.P. Ixodic Tick-Borne Borreliosis in the Krasnodar Krai. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2019; 26(6): 49–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-6-49-60
8. Bagautdinova L.I., Platonov A.E., Sarksyas D.S., Stukolova O.V., Shipulin G.A., Maleev V.V., Dudarev M.V. Follow-up of patients with ixodes tick-borne borrelioses caused by *borrelia miyamotoi* or *borrelia burgdorferi sensu lato*. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2016; 88(11): 43–54 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/terarkh2016881143-54
9. Nefedova V.V., Korenberg E.I., Gorelova N.B. Multilocus Sequence Analysis "Atypical" *Borrelia burgdorferi*

- Sensu Lato, Isolated In Russia. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2017; 35(4): 145–150 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0208-0613-2017-35-4-145-150
10. Cutler S., Vayssier-Taussat M., Estrada-Peña A., Potkonjak A., Mihalca A.D., Zeller H. A new *Borrelia* on the block: *Borrelia miyaumotoi* — a human health risk? *Euro. Surveill.* 2019; 24(18): 1800170. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.18.1800170
 11. Szekeres S., Lakos A., Földvári G. *Borrelia miyaumotoi*: egy újabb, humán patogén, kullancs által terjesztett, visszatérő lázat okozó baktérium [*Borrelia miyaumotoi*: a recently identified human pathogenic tick-borne relapsing fever spirochete]. *Orv. Hetil.* 2017; 158(29): 1124–1130 (Hungarian). DOI: 10.1556/650.2017.30791
 12. Brummitt S.I., Kjemtrup A.M., Harvey D.J., Petersen J.M., Sexton C., Replogle A., Packham A.E., Bloch E.M., Barbour A.G., Krause P.J., Green V., Smith W.A. *Borrelia burgdorferi* and *Borrelia miyaumotoi* seroprevalence in California blood donors. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0243950. DOI: 10.1371/journal.pone.0243950
 13. Boyer P.H., Koetsveld J., Zilliox L., Sprong H., Talagrand-Reboul É., Hansmann Y., de Martino S.J., Boulanger N., Hovius J.W., Jaulhac B. Assessment of *Borrelia miyaumotoi* in febrile patients and ticks in Alsace, an endemic area for Lyme borreliosis in France. *Parasit. Vectors*. 2020; 13(1): 199. DOI: 10.1186/s13071-020-04071-9
 14. Kullberg B.J., Vrijmoeth H.D., van de Schoor F., Hovius J.W. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ*. 2020; 369: m1041. DOI: 10.1136/bmj.m1041
 15. Sala V., De Faveri E. Epidemiology of Lyme Disease in Domestic and Wild Animals. *The Open Dermatology Journal*. 2016; 10(1): 15–26. DOI: 10.2174/1874372201610010015
 16. Zvereva N.N., Shakaryan K., Sayfullin R.F., Rossina A.L., Rtishchev Yu., Belyaetdinova K. Current state of tick-borne borreliosis (Lyme disease) in children. *Children Infections*. 2017; 16(1): 27–31 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-1-27-31
 17. Ružić-Sabljić E., Cerar T. *Borrelia* Genotyping in Lyme Disease. *The Open Dermatology Journal*. 2016; 10(1): 6–14. DOI: 10.2174/1874372201610010006
 18. Rožič M., Lah L.L., Ružić-Sabljić E., Kastrin A., Arnež M. Lyme Neuroborreliosis in Children: Etiology and Comparison of Clinical Findings of Lyme Neuroborreliosis Caused by *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019; 38(11): e279–e284. DOI: 10.1097/INF.0000000000002415
 19. Murzabayeva R.T., Sharifullina L.D., Gilmanov A.Zh., Mavzyutov A.R., Valishin D.A., Mavzyutova G.A. Ixodic tick-borne borreliosis: clinical and laboratory features. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018; 63 (11): 711–716 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-11-711-716
 20. Konkova-Reidman A.B., Barsukova D.N. The etiological structure and specificities of the current course of ixodes tick-borne borreliosis in the Chelyabinsk region. *Infekcionnye Bolezni*. 2019; 17(2): 32–39 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-32-39
 21. Korsunskaya I.M., Guseva S.D., Nevozhinskaya Z.A. Differential diagnosis of lyme borreliosis in dermatological practice. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venereologiya*. 2016; 15(4): 80–87 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/klinderma201615480-86
 22. Tarasenko G.N., Bobrov A.N., Bogdanova T.V., Protic O. Clinical case scleroderma associated with *Borrelia* infection. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017; 20(1): 42–44 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9588-2017-20-1-42-44
 23. Scott J.D. Presentation of Acrodermatitis Chronica Atrophicans Rashes on Lyme Disease Patients in Canada. *Healthcare (Basel)*. 2020; 8(2): 157. DOI: 10.3390/healthcare8020157
 24. Robinson M.L., Kobayashi T., Higgins Y., Calkins H., Melia M.T. Lyme carditis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2015; 29(2): 255–268. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.003
 25. Scheffold N., Herkommer B., Kandolf R., May A.E. Lyme carditis-diagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2015; 112(12): 202–208. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0202
 26. Kannangara D.W., Sidra S., Pritiben P. First case report of inducible heart block in Lyme disease and an update of Lyme carditis. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19(1): 428. DOI: 10.1186/s12879-019-4025-0
 27. Yoon E.C., Vail E., Kleinman G., Lento P.A., Li S., Wang G., Limberger R., Fallon J.T. Lyme disease: a case report of a 17-year-old male with fatal Lyme carditis. *Cardiovasc. Pathol.* 2015; 24(5): 317–21. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.03.003
 28. Kostić T., Momčilović S., Perišić Z.D., Apostolović S.R., Cvetković J., Jovanović A., Barać A., Šalinger-Martinović S., Tasić-Otašević S. Manifestations of Lyme carditis. *Int. J. Cardiol.* 2017; 232: 24–32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.169
 29. Nikolić A., Boljević D., Bojić M., Veljković S., Vuković D., Paglietti B., Micić J., Rubino S. Lyme Endocarditis as an Emerging Infectious Disease: A Review of the Literature. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 278. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00278
 30. Haddad O., Gillinov M., Fraser T., Shrestha N., Pettersson G.B. Mitral Valve Endocarditis: A Rare Manifestation of Lyme Disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 108(2): e85–e86. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2018.12.046
 31. Vieira M.L., Nascimento A.L. Interaction of spirochetes with the host fibrinolytic system and potential roles in pathogenesis. *Crit. Rev. Microbiol.* 2016; 42(4): 573–587. DOI: 10.3109/1040841X.2014.
 32. Haake D.A., Matsunaga J. Leptospiral Immunoglobulin-Like Domain Proteins: Roles in Virulence and Immunity. *Front. Immunol.* 2021; 11: 579907. DOI: 10.3389/fimmu.2020.579907

33. Reznik E.V., Prushkovskaya M.P., Presnova E.D., Novikova N.A., Ivaschenko R.A., Dedov E.I., Nikitin A.E., Nikitin I.G. Case of thrombosis of the portal vein and its branches in a patient seropositive for *Borrelia* antigens. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018; 90(11): 79–89 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/terarkh2018901179-89
34. Rauer S., Kastenbauer S., Hofmann H., Fingerle V., Huppertz H.I., Hunfeld K.P., Krause A., Ruf B., Dersch R.; Consensus group. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology — Lyme neuroborreliosis. *Ger. Med. Sci.* 2020; 18: Doc03. DOI: 10.3205/000279
35. Marques A.R. Lyme Neuroborreliosis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2015; 21(6 Neuroinfectious Disease): 1729–1744. DOI: 10.1212/CON.0000000000000252
36. Eckman E.A., Pacheco-Quinto J., Herdt A.R., Halperin J.J. Neuroimmunomodulators in Neuroborreliosis and Lyme Encephalopathy. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 67(1): 80–88. DOI: 10.1093/cid/ciy019
37. Yankovskaya Y.D., Chernobrovkina T.Y., Koshkin M.I. Status update on the problem of ixodic lyme disease. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015; 6: 21–27 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-6-21-27
38. Rojko T., Bogovič P., Lotrič-Furlan S., Ogrinc K., Cerar-Kišek T., Glinšek Biškup U., Petrovec M., Ružič-Sabljič E., Kastrin A., Strle F. *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in patients with peripheral facial palsy. *Ticks. Tick. Borne. Dis.* 2019; 10(2): 398–406. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2018.11.019
39. Egorova T.V., Malkova L.V., Ryabova N.V. Damage of nervous system in tick-bite borreliosis (Lyme disease) in children in the kirov region. *Children Infectious*. 2017; 16(4): 36–41 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-4-36-41
40. Fülöp T., Itzhaki R.F., Balin B.J., Miklossy J., Barron A.E. Role of Microbes in the Development of Alzheimer's Disease: State of the Art — An International Symposium Presented at the 2017 IAGG Congress in San Francisco. *Front. Genet.* 2018; 9: 362. DOI: 10.3389/fgene.2018.00362
41. Halperin J.J. Neuroborreliosis. *Neurol. Clin.* 2018; 36(4): 821–830. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.06.006
42. Sumlivaya O.N., Vorobyeva N.N., Karakulova Y.V. Postinfectious syndrome of convalescents ixodes tick-borne borreliosis. *Journal Infectology*. 2014; 6(4): 27–32 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22625/2072-6732-2014-6-4-27-32
43. Müller K.E. Damage of collagen and elastic fibres by *borrelia burgdorferi* — known and new clinical and histopathological aspects. *Open Neurol. J.* 2012; 6: 179–186. DOI: 10.2174/1874205X01206010179
44. Fiacco R., Clancy J.T. Spontaneous Rupture of Multiple Tendons in the Lower Extremity Following the Diagnosis of Lyme Disease. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2019; 109(6): 455–458. DOI: 10.7547/17-179
45. Jutras B.L., Lochhead R.B., Kloos Z.A., Biboy J., Strle K., Booth C.J., Govers S.K., Gray J., Schumann P., Vollmer W., Bockenstedt L.K., Steere A.C., Jacobs-Wagner C. *Borrelia burgdorferi* peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116(27): 13498–13507. DOI: 10.1073/pnas.1904170116
46. Sakharova A.V., Didenko L.V., Muravina T.I., Chaikovskaya R.P., Kost E.A., Mir-Kasimov M.F. Direct morphological identification of *Borrelia burgdorferi* in the muscle biopsies: the possibility of association of the neuromuscular abnormalities with Borreliosis. *Neuromuscular Diseases*. 2013; 1: 35–45 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2222-8721-2013-0-1-35-45
47. van Dee L., Stehouwer M., van Bommel T. Systemic Sarcoidosis Associated with Exposure to *Borrelia burgdorferi* in a 21-Year-Old Man. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2018; 5(10): 000942. DOI: 10.12890/2018_000942
48. Esteves T., Aparicio G., Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents? A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16(1): 165. DOI: 10.1186/s12890-016-0332-z
49. Kalmár Z., Sándor A.D., Matei I.A., Ionică A., D'Amico G., Gherman C.M., Mihalca A.D. *Borrelia* spp. in small mammals in Romania. *Parasit. Vectors*. 2019; 12(1): 461. DOI: 10.1186/s13071-019-3713-3
50. Zanchi A.C., Gingold A.R., Theise N.D., Min A.D. Necrotizing granulomatous hepatitis as an unusual manifestation of Lyme disease. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52(10): 2629–2632. DOI: 10.1007/s10620-006-9405-9
51. Aggarwal A., Reid D., Walker D. Lyme disease and hemi-diaphragmatic paralysis: A case report and review of literature. *IDCases*. 2020; 20: e00730. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00730
52. Erol I., Kılıçarslan B., Saygi S., Demir S., Alehan F. Acute transverse myelitis in a child with Lyme disease and a review of literature. *Pediatr. Neurol.* 2013; 48(4): 325–328. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.001
53. Murillo G., Ramírez B., Romo L.A., Muñoz-Sanz A., Hileeto D., Calonge M. Oculopalpebral borreliosis as an unusual manifestation of Lyme disease. *Cornea*. 2013; 32(1): 87–90. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318243e45c
54. Cruz I.O., Alves Pereira S., Vieira B., Chora I., Coelho P. A Rare Cause of Optic Neuropathy. *Cureus*. 2020; 12(2): e6906. DOI: 10.7759/cureus.6906
55. Maxwell S.P. The elusive understanding of lyme disease in non-endemic geographic areas: an exploratory survey of patients with chronic symptoms in Texas. *J. Patient. Exp.* 2020; 7(6): 1621–1626. DOI: 10.1177/2374373520926821
56. Lygina E.V., Miroshkin S.V. Clinical case of ixodes tick-borne borreliosis with development A-V blockade and implantation of the pacemaker. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017; 25(4):

- 586–598 (In Russ., In English). DOI: 10.23888/PAV-LOVJ20174586-598
57. Rebman A.W., Aucott J.N. Post-treatment Lyme Disease as a Model for Persistent Symptoms in Lyme Disease. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020; 7: 57. DOI: 10.3389/fmed.2020.00057
58. Sapi E., Kasliwala R.S., Ismail H., Torres J.P., Oldakowski M., Markland S., Gaur G., Melillo A., Eisendle K., Liegner K.B., Libien J., Goldman J.E. The Long-Term Persistence of *Borrelia burgdorferi* Antigens and DNA in the Tissues of a Patient with Lyme Disease. *Antibiotics (Basel)*. 2019; 8(4): 183. DOI: 10.3390/antibiotics8040183
59. Rivera-Izquierdo M., Martín-delosReyes L.M., Láinez-Ramos-Bossini A.J., Ruiz-Díaz P., Casado-Fernández E., Bueno-Cavanillas A., Martínez-Ruiz V. Hospitalisation by tick-borne diseases in the last 10 years in two hospitals in South Spain: analysis of tick exposure data collected in the Emergency Department. *Epidemiol. Infect.* 2019; 147: e255. DOI: 10.1017/S095026881900147X
60. Bonin S. Diagnostic Tools for *Borrelia* Assessment in Humans. *The Open Dermatology Journal*. 2016; 10(1): 62–69. DOI: 10.2174/1874372201610010062
61. Leeflang M.M., Ang C.W., Berkhout J., Bijlmer H.A., Van Bortel W., Brandenburg A.H., Van Burgel N.D., Van Dam A.P., Dessau R.B., Fingerle V., Hovius J.W., Jaulhac B., Meijer B., Van Pelt W., Schellekens J.F., Spijker R., Stelma F.F., Stanek G., Verduyn-Lunel F., Zeller H., Sprong H.. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 140. DOI: 10.1186/s12879-016-1468-4
62. Raffetin A., Saunier A., Bouiller K., Caraux-Paz P., Eldin C., Gallien S., Jouenne R., Belkacem A., Salomon J., Patey O., Talagrand-Reboul E., Jaulhac B., Grillon A. Unconventional diagnostic tests for Lyme borreliosis: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(1): 51–59. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.06.033
63. Fingerle V., Sing A. Lyme-Borreliose: Serologische und mikrobiologische Diagnostik und Differenzialdiagnostik [Lyme Borreliosis: Serological and Microbiological Diagnostics and Differential Diagnosis]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2020; 145(1): 29–34 (German). DOI: 10.1055/a-0793-4544
64. Di Domenico E.G., Cavallo I., Bordinon V., D'Agosto G., Pontone M., Trento E., Gallo M.T., Prignano G., Pimpinelli F., Toma L., Ensoli F. The Emerging Role of Microbial Biofilm in Lyme Neuroborreliosis. *Front. Neurol.* 2018; 9: 1048. DOI: 10.3389/fneur.2018.01048
65. Geebelen L., Lernout T., Kabamba-Mukadi B., Saegeman V., Sprong H., Van Gucht S., Beutels P., Speybroeck N., Tersago K. The HUMTICK study: protocol for a prospective cohort study on post-treatment Lyme disease syndrome and the disease and cost burden of Lyme borreliosis in Belgium. *Arch. Public Health.* 2017; 75: 42. DOI: 10.1186/s13690-017-0202-z

ВКЛАД АВТОРОВ

Блажняя Л.П.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Авдеева М.Г.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного

интеллектуального содержания; составление научного дизайна; подготовка и презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Мошкова Д.Ю.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр; составление научного дизайна; подготовка и презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Blazhnyaya L.P.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Avdeeva M.G.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment;

design of scientific layout; creation and presentation of published work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Moshkova D.Yu.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, critical draft revision; design of scientific layout; creation and presentation of published work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Блажная Людмила Павловна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0055-1764>

Авдеева Марина Геннадьевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Контактная информация: e-mail: avdeevam@mail.ru;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Мошкова Дарья Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1401-6970>

Lyudmila P. Blazhnyaya — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0055-1764>

Marina G. Avdeeva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Corresponding author: e-mail: avdeevam@mail.ru;
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Dar'ya Yu. Moshkova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1401-6970>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБМЕННЫЕ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

А. В. Бурлуцкая, Н. С. Коваленко*, А.В. Статова

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

Введение. В настоящее время происходит рост числа метаболических заболеваний, в том числе и в педиатрической практике. Обменная нефропатия приобретает все большую распространенность, на долю которой, по данным источников литературы разных авторов, приходится от 27 до 64% в структуре нефрологической патологии детского населения. В связи с этим проблема правильной постановки диагноза, назначение диетической и медикаментозной терапии имеют особую значимость.

Цель обзора — предоставить информацию последних лет о методах лабораторной и инструментальной диагностики и тактике лечения детей с обменными нефропатиями.

Методы. Проведен анализ российской и зарубежной литературы в базах РИНЦ, ВАР, Scopus, Web of Science, Pubmed, The Cochrane Library, eLIBRARY. Глубина поиска по временному параметру ограничивалась семью годами. В качестве маркеров поиска были использованы такие ключевые слова, как «exchange nephropathy», «children», «calcium oxalate crystalluria», «therapy», «обменная нефропатия», «дети», «оксалатно-кальциевая кристаллурия», «терапия». Методы исследования, которые были использованы в процессе анализа: контент-анализ, описательно-аналитический.

Результаты. В данном обзоре было проанализировано 74 источника литературы. Для дальнейшего анализа было отобрано 50 статей.

Обсуждение. Приведены современные представления об обменных нефропатиях: классификация, особенности клинического течения, методы диагностики, лечения и профилактики. В наши дни наблюдается тенденция в сторону более раннего возраста заболеваемости обменными нефропатиями. Наиболее изученной из всех обменных нефропатий является так называемая обменная нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. В статье также показана роль такого микроорганизма, как *Oxalobacter formigenes*, в развитии вторичной оксалатной нефропатии.

Заключение. Лечение обменных нефропатий как полиэтиологических заболеваний представляет собой комплекс, который должен воздействовать и на причинный фактор, и на механизмы, способствующие процессу литогенеза. В статье на основании анализа данных литературы представлены современные подходы к терапии обменных нефропатий у детей.

Ключевые слова: обменная нефропатия, дети, оксалатно-кальциевая кристаллурия, терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бурлуцкая А.В., Коваленко Н.С., Статова А.В. Обменные нефропатии у детей: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 90–103. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-90-103>

Поступила 31.12.2020

Принята после доработки 24.01.2021

Опубликована 27.04.2021

METABOLIC INFANT NEPHROPATHIES: A SYSTEMATIC REVIEW

Alla V. Burlutskaya, Natalya S. Kovalenko*, Anastasia V. Statova

Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Metabolic diseases are growing, also in paediatric practice. Metabolic nephropathy is becoming more prevalent comprising 27–64% total paediatric nephrological cases, according to various published evidence. In this concern, the correct diagnosis, dietary and drug therapy acquire particular importance.

Objectives. An overview of current methods for laboratory and instrumental diagnosis and treatment of metabolic nephropathies in children.

Methods. National and foreign literature sources were mined in the RSCI, VAK, Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane Library and eLibrary databases at a search depth limited to seven years. The query keywords were: metabolic nephropathy [обменная нефропатия], children [дети], calcium oxalate crystalluria [оксалатно-кальциевая кристаллурия], therapy [терапия]. Content and descriptive analyses were used as research tools.

Results. The review surveyed 74 literature sources, with 50 selected for further analysis.

Discussion. Modern views on metabolic nephropathies are highlighted in terms of classification, clinical progression, methods of diagnosis, treatment and prevention. A current trend in these diseases is earlier-age morbidity. The most studied metabolic nephropathy is calcium oxalate crystalluria. The article also discusses the role of *Oxalobacter formigenes* bacteria in secondary oxalate nephropathy.

Conclusion. Therapies for metabolic nephropathies as polyetiologic diseases are multicomponent to target both a causal factor and lithogenesis-contributing mechanisms. Current treatment approaches to metabolic nephropathies in children are highlighted in the light of published knowledge.

Keywords: metabolic nephropathy, children, calcium oxalate crystalluria, therapy

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

For citation: Burlutskaya A.V., Kovalenko N.S., Statova A.V. Metabolic infant nephropathies: a systematic review. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 90–103. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-90-103>

Поступила 31.12.2020

Принята после доработки 24.01.2021

Опубликована 27.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается рост метаболических заболеваний, в том числе у детей. Среди них все большую распространенность приобретает обменная нефропатия (ОН). В структуре заболеваемости мочевыделительной системы (МВС) у детей на ее долю приходится от 27 до 64% [1].

При ОН в основе поражения почек лежат нарушения обменного характера, и их классифицируют в соответствии с видом мочевого осадка и традиционно обозначают как оксалатный (щавелевокислый), фосфатный, уратный (моче-

кислый), цистиновый вид кристаллурии. В педиатрической практике большинство ОН связаны с кальцием 70–90%, из них 85–90% — с оксалатами (в виде оксалата кальция), остальные 3–10% — с фосфатами или являются смешанными, которые объединяют три разновидности ОН: оксалатно-кальциевую, фосфатную и уратную. В 5% случаев говорят об уратной, в 3% случаев речь идет о цистиновой кристаллурии. У 5–15% детей выявляются трипельфосфаты — это фосфатные кристаллы, которые содержат ион NH_4^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} [1].

ОН — это большая группа заболеваний почек полиэтиологического характера, связанных с на-

рушениями обмена наследственного, врожденного, приобретенного характера, которые приводят к изменению функционального состояния почек или к структурным сдвигам на уровне различных элементов нефрона [1].

В узком смысле своего значения ОН представляет полигенно-наследуемую нефропатию, которая связана с патологией обмена щавелевой кислоты (ЩК). Клинически — это ОН с оксалатно-кальцевой кристаллурией, которая включает в себя перечень таких заболеваний, как вторичная тубулопатия с минимальными клинико-морфологическими проявлениями, интерстициальный нефрит, который развивается из-за нарушения метаболизма оксалатов, и мочекаменная болезнь (МКБ) [1, 2].

ОН с оксалатно-кальцевой кристаллурией в зависимости от причины делятся на первичные и вторичные.

Первичный вариант развития связан с генетическими нарушениями, влияющими на ферменты, участвующие в печеночном метаболизме гликозилата. Прогрессирующее течение, раннее развитие нефролитиаза и хронической болезни почек (ХБП) характерно для первичной гипероксалурии [1, 3].

Вторичные ОН представлены вторичными тубулярными синдромами, которые могут быть полигенно-наследуемыми или мультифакторными. Причиной вторичных ОН может быть генетическая предрасположенность, а также повышенное поступление в организм или с лекарственными препаратами аскорбиновой кислоты, дефицит витаминов В₆, Е, А, применение лекарственных средств (глюкокортикоидов в больших дозах), гипervитаминоз D. Необходимо контролировать поступление витамина D в организм у маленьких детей. Мы знаем, что всем детям с 1-го месяца для профилактики рахита назначается витамин D. И если ребенок находится на искусственном вскармливании, надо учитывать, что профилактическая доза уже может входить в состав смеси. Дети на искусственном вскармливании также получают дополнительную нагрузку белком (оптимальное содержание 1,2–1,4 г / 100 мл смеси). Именно такое количество белка способствует снижению концентрации мочевины и других конечных продуктов обмена белков в крови, снижает метаболическую нагрузку на незрелые почки [3, 4].

К первичным уратным нефропатиям относится синдром Леша — Нихана, встречается исключительно у мальчиков, характеризуется гиперурикемией, образованием мочекислых камней в почках, психоневрологическими симптомами (умственная отсталость, агрессивность), ранним

развитием ХБП. Вторичные уратурии обусловлены пищевой перегрузкой (мясо и бульон птицы), поражением печени. Большое значение имеют внешние факторы: высокая инсоляция, радиация, отравление солями тяжелых металлов (Pb, Be, Mo), длительное применение лекарственных средств (тиазидные диуретики, салицилаты, цитостатики) [4].

Цель обзора — предоставить информацию последних лет о методах лабораторной и инструментальной диагностики и тактике в лечении детей с обменными нефропатиями.

МЕТОДЫ

Поиск публикаций данных российской и зарубежной литературы осуществлялся в базах РИНЦ, BAK, Scopus, Web of Science, Pubmed, The Cochrane Library, Elibrary. Глубина поиска по временному параметру ограничивалась 7-ю годами. В качестве маркеров поиска были использованы такие ключевые слова, как «exchange nephropathy», «children», «calcium oxalate crystalluria», «therapy», «обменная нефропатия», «дети», «оксалатно-кальцевая кристаллурия», «терапия». Отбор научных работ проведен в зависимости от их научной ценности касаясь темы исследования. Методы исследования, использованные в процессе анализа: контент-анализ, описательно-аналитический.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данном обзоре было проанализировано 74 источника литературы. Для дальнейшего анализа было отобрано 50 статей, где было представлено обсуждение различных видов нефропатий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностические критерии обменных нефропатий

Оксалатно-кальцевая кристаллурия

Одной из наиболее распространенных кристаллурий у детей в наше время остается оксалатно-кальцевая кристаллурия. В среднем по России частота ОН с оксалатно-кальцевой кристаллурией составляет 1,4:1000 детского населения [1]. Следует помнить, что не всякая оксалатная кристаллурия является ОН. Очень важно тщательно и подробно собрать анамнез заболевания, уточнить данные о наследственности (наличие у родственников обменных нарушений, аллергических реакций, МКБ, остеохондроза, сахарного диабета, ожирения, заболеваний ЖКТ), выявить возможную причину обнаружения оксалатов в моче, оценить характер и длительность мочевого синдрома, назначить необходи-



Рис. 1. Схема оценки литературных источников.
Fig. 1. Literature analysis workflow.

мые лабораторные анализы. Важно не забывать, что оксалатная кристаллурия является группой риска по развитию ОН [5–7].

Такой признак, как гиперкальциурия, определяемый в общем анализе мочи (ОАМ), обнаруживается, даже если не выявляется нарушений в метаболизме оксалатов или повышенной их экскреции с мочой.

Оксалат вырабатывается эндогенно в результате процессов метаболизма глиоксиловой и аскорбиновой кислот или всасывается из пищевых источников в ЖКТ. На всасывание пищевого оксалата в кишечнике в значительной степени

влияет его растворимость (биодоступность). Поглощенный пищевой оксалат поступает в почки, где он фильтруется и либо секретируется, либо реабсорбируется. При условии повышения оксалатов в моче в незначительном количестве появляется очень высокая вероятность выпадения в осадок кристаллов CaOx [1, 4, 8].

При увеличенном всасывании оксалатов в пищеварительном тракте или при повышенном эндогенном синтезе возникают гипероксалурические состояния (рис. 2) [4, 5, 8].

Кишечная гипероксалурия (вариант вторичной гипероксалурии) встречается при таких заболе-

Экзогенные причины	Эндогенные причины
Повышенное поступление с пищей продуктов, богатых ЩК Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) Кишечные анастомозы Нарушения микрофлоры кишечника	Воспалительные процессы в почках и по ходу мочевых путей Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (МВП), особенно с нарушением оттока мочи, что приводит к повышению концентрации веществ, из которых образуются мочевые камни (оксалаты, кальций, мочевая кислота, молекулы цистина)

Рис. 2. Причины гипероксалурии.

Fig. 2. Causes of hyperoxaluria.

ваниях, как синдром слепой кишки, энтерит, болезнь Крона, и возникает, когда имеются нарушения в работе ЖКТ, которые характеризуются усиленным всасыванием оксалатов [1, 3]. У таких детей будет наблюдаться стеаторея, а затем разовьется и гипероксалурия. Эти нарушения возникают вследствие повышенного количества жирных кислот в содержимом толстого кишечника [4, 5, 9].

Воздействие алиментарных оксалатов на уровень экскреции ЩК с мочой зависит от количества кальция, который мы употребляем с пищей. Чрезмерное потребление оксалатов и низкое потребление кальция за один прием пищи может временно увеличить абсорбцию оксалатов и повлиять на перенасыщение мочи CaOx [4, 5, 10].

Кишечной микробиоте в последнее время отводится большое внимание, так как она занимает немаловажную роль в генезе ОН с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

Oxalobacter formigenes — это грамотрицательный облигатный анаэроб, местом обитания которого является толстая кишка и который использует оксалаты в качестве исключительного источника энергии [11, 12]. Заселение кишечника бактерией происходит далеко не с первых минут появления ребенка на свет и продолжается в течение всей его жизни. У 6–8-летних мальчиков почти всегда анализ кала дает положительный результат на *O. formigenes*. В более зрелом возрасте наблюдается снижение колонизации этой бактерией. Она образует симбиотическую связь с организмом человека и использует оксалаты как источник питания, таким образом, у ребенка в просвете кишечника снижается абсорбция оксалатов. *O. formigenes* — это защитный фактор, снижающий концентрацию оксалатов в плазме крови в 3 раза и тем самым способствующий уменьшению развития рецидивов образования оксалатных камней. Ежедневно этот грамотрицательный микроорганизм катаболизирует от 70 до 100 мг оксалатов, которые поступают с пищей [1]. Фактором, который предрасполагает к образованию кальций-оксалатных камней, является

гипероксалурия. Она образуется, когда при отсутствии или низкой колонизации *O. formigenes* создаются подходящие условия для повышенной абсорбции алиментарного оксалата в просвете толстого кишечника. На колонизацию этого анаэроба в толстой кишке влияет использование антибиотиков. Известно, что применение антибактериальных лекарств приводит к снижению колонизации кишечника этим микроорганизмом [1, 4, 12–16].

Первые признаки ОН с оксалатно-кальциевой кристаллурией являются чаще всего случайной находкой и выявляются в возрасте 1–6 лет [1]. Клиническая картина развития данной патологии проявляется интоксикацией, головной болью, лабильностью пульса и артериального давления, рецидивирующими болями в животе. Как правило, эти дети склонны к развитию аллергических реакций и ожирению. Иногда жалуются на боль при мочеиспускании, особенно если имеет место присоединение инфекции мочевой системы. Обострения заболевания наблюдаются в периоды интенсивного роста и полового созревания. Но чаще всего клинические признаки заболевания у детей протекают латентно и выявляются уже у лиц трудоспособного возраста [2, 5, 17, 18].

Для ОН с оксалатно-кальциевой кристаллурией характерен смешанный мочевой синдром — осадок серо-желтого цвета, pH — 5,0–7,0 (этот показатель не так важен для оксалатов — важна концентрация, если моча концентрирована, то выпадет осадок), гематурия, микропротеинурия, лейкоцитурия, гиперстенурия (повышение удельного веса мочи до 1030 г/л и более). Абактериальный характер лейкоцитурии имеет эта ОН. Микроскопически в моче определяют кристаллы оксалатов. Также характерна и гипероксалурия, повышенная экскреция с мочой этаноламина и липидов и снижение антикристаллообразующей способности (АКОСМ), которая связана с уменьшением в моче естественных стабилизаторов (пирофосфатов, полифосфатов, АТФ). Практически у каждого ребенка имеет место никтурия [2, 4, 7, 10].

Такой метод, как биохимическое исследование, мы используем, когда обнаруживаем кристаллы в ОАМ. При данном анализе определяются оксалаты, мочевая кислота, кальций, фосфор, глюкоза, титруемая кислотность, аммиак, pH. Тест на кальцифилаксию позволит выявить имеющееся нарушение в клеточном гомеостазе кальция, приводящее к процессу патологической кальцификации клеток и тканей.

Еще одним методом, используемым при оксалурии, является тест на перекиси в моче, который оценивает активность процессов перекисного окисления липидов цитомембран. Признаком нестабильности цитомембран будет являться обнаруженное в результате проведенного теста повышение уровня перекисей.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) характеризуется малой специфичностью. На УЗИ-картине мы можем увидеть признаки очагового или диффузного повышения эхогенности паренхимы почек за счет отложения в ней кристаллов. КТ проводится, когда по результатам УЗИ обнаруживаются микролиты или включения, которые дают эффект эхонегативной дорожки [1, 5, 19, 20].

Фосфатная нефропатия (фосфатурия)

Фосфатурия чаще наблюдается у детей при хроническом протекании инфекции МВС. Бактерии, обладающие уреазной активностью, играют огромную роль в этом процессе. При воздействии уреазы на мочевину происходит ощелачивание мочи с последующим перенасыщением ее фосфатами магния и аммония. Для дальнейшего формирования камней необходима щелочная реакция мочи. Очень опасными являются фосфатные камни с гладкой поверхностью, склонные увеличиваться в размерах. Наиболее крупные из них называются коралловыми, и они являются главной причиной проведения операций по удалению почки [10, 21].

Первичная фосфатурия (истинная) встречается при заболеваниях ЦНС. Фосфатно-кальциевая и оксалатно-кальциевая кристаллурии зачастую встречаются вместе, но степень выраженности первой значительно меньше.

Лабораторная картина представлена помутнением мочи с выпадением осадка молочно-белого цвета, pH мочи выше 7,0, лейкоцитурией, микропротеинурией, кристаллами трипельфосфатов, суточной экскрецией фосфатов >2,5–4,0 мг, увеличением индекса фосфор/креатинин, наличием в моче микроорганизмов с уреазной активностью (*Proteus*, *Pseudomonas*) [10, 21].

Уратная нефропатия (уратурия)

Об уратной подагрической нефропатии стоит говорить, когда речь идет о нарушениях в обмене пуринов или наблюдается избыточное выведение солей мочевой кислоты почками. Вследствие этих процессов развивается уратный нефролитиаз или тубулоинтерстициальный нефрит [4].

У детей и их родственников в результате обследования была выявлена закономерность, которая связана с семейным характером выявленных нарушений обмена. Уратная нефропатия, которая протекает на фоне таких болезней, как ожирение, инсулинорезистентный сахарный диабет, представляет собой метаболический синдром, носящий семейный характер. Развитие гиперурикозурии может послужить также прием таких лекарственных препаратов, как диуретики, анальгетики, цитостатики [1, 22, 23].

Клиническая симптоматика уратных нефропатий схожа с оксалатно-кальциевой кристаллурией и будет представлена дизурическими проявлениями, рецидивирующими болями в животе, в поясничной области. В случае развития уролитиаза (5–41%) разовьется клиническая картина почечной колики, вплоть до развития подагры в особо тяжелых случаях [22, 23].

В лабораторной диагностике мочевой синдром представлен выпадением осадка кирпичного цвета; кислой реакцией мочи (pH 5,5–5,7); гиперстенурией (1028–1030 г/л и выше); умеренной протеинурией; микроальбуминурией; гематурией; лейкоцитурией абактериального характера; уратурией; кристаллами бочкообразной формы; повышенной экскрецией Na с мочой (10–115 ммоль/л сут.); гиперурикемией (более 0,37 ммоль/л); гиперурикозурией (более 0,4 ммоль/л); увеличением индекса мочевая кислота/креатинин.

По УЗИ-картине — очаговое повышение эхогенности почечной паренхимы, уплотнение стенок лоханок [22, 23].

Цистиновая нефропатия (цистинурия)

Цистинурия — это заболевание, носящее наследственный характер с аутосомно-рецессивным типом, которое характеризуется нарушением реабсорбции 4 аминокислот в канальцах почки и тощей кишке (цистина, лизина, орнитина и аргинина). Хотя все эти аминокислоты достигают высоких концентраций в моче, но из них только цистин не растворяется в моче, поэтому камни в почках и мочевом пузыре образуются, когда почечные канальцы не могут реабсорбировать аминокислоту обратно в кровоток [4,

24–27]. Распространенность данной патологии среди детского населения составляет 1 случай на 7000 новорожденных [24]. Генетический вариант не определяет тяжесть проявления заболевания.

Хотя камни могут образовываться в любом возрасте, цистинурия чаще выявляется в грудном и раннем возрасте, характеризуется отставанием в физическом развитии, повышением температуры, дизурическими расстройствами, болями в животе, рецидивирующими инфекциями мочевой системы. Примерно у 50% пациентов их первый камень развивается в первое десятилетие жизни и у 25–40% в подростковом возрасте. Около 75% из них будут иметь двусторонние камни. Если у ребенка имеется отягощенный семейный анамнез, специфический янтарный окрас мочи, гематурия, то необходимо заподозрить цистинурию. Важно понимать, что наличие цистина в моче — это признак явной патологии. И прогноз при данном заболевании весьма неблагоприятный в связи с прогрессированием в ХБП [27–29].

При микроскопическом исследовании мочи можно увидеть характерные для цистинурии гексогональные кристаллы, не имеющие цвета, с равными или неодинаковыми сторонами. Поскольку никакой другой кристалл мочи не имеет этой характеристики, это открытие является патогномоничным для цистинурии; однако кристаллы можно пропустить, если моча остается при комнатной температуре и подщелачивается бактериальной уреазой [24].

Цистинурию можно определить химически с помощью цианид-нитропруссидного теста — он позволяет определять дефекты обмена серосодержащих аминокислот (качественное определение цистина и гомоцистина). К 0,5 мл мочи добавляется 200 мкл 5% цианида натрия. Через 10 минут добавляют 2 капли 5% раствора нитропруссиды натрия. Реакция будет считаться положительной при проявлении различной степени окрашивания зеленого цвета. Если этот качественный тест на цистинурию положительный, это предполагает выделение цистина >75 мг/л. Затем следует количественно определить экскрецию цистина с мочой. Можно провести генетическое обследование у ребенка, когда в семье известен случай развития цистинурии, чтобы как можно раньше назначить диету и лечение [29–34]. При рентгенологическом обследовании цистиновые камни имеют однородную структуру и вид «матового стекла» [24].

Контроль процессов уродинамики

Нарушение уродинамики играет существенную роль в развитии ОН и ее последующей транс-

формации в МКБ. Отсутствие навыка регулярного мочеиспускания является важным моментом, приводящим к развитию расстройств мочеиспускания.

Инфекция мочевой системы часто является сопутствующей в развитии ОН. Развитие мочевой инфекции либо является фактором кристаллообразования (уреазная активность микроорганизмов повышает pH мочи и приводит к снижению растворимости и выпадению кристаллов солей), либо его следствием (вторичный пиелонефрит на фоне ОН) [10, 30–39].

Диета при обменных нефропатиях

Нерациональное питание занимает приоритетное место в образовании метаболических расстройств. У детей чаще всего школьного возраста питание не сбалансировано по пищевым ингредиентам и по режиму питания, однообразное, гиповитаминозированное. Немаловажным является то, что большинство школьников употребляют высокоуглеводные напитки и не соблюдают регулярность водного режима. Смена вкусовых привычек в семье, организация правильного сбалансированного питания являются важными составляющими по поддержанию здорового образа жизни.

Важными факторами реализации ОН являются характер питания и питьевой режим. При оксалурии, цистинурии, уратурии дополнительно назначается до 0,5–2,0 л жидкости в сутки к показателям возрастной потребности (диурез более 40 мл/кг/сут.). Пить желательно натощак и поддерживать высокожидкостный режим в ночные часы, так как ночью моча более концентрирована, что создает условия для кристаллизации солей. Рекомендовано использовать минеральные воды низкой или средней минерализации с ощелачивающим эффектом. При фосфатурии, наоборот, ограничивается диурез (менее 25 мл/кг/сут.) и используются минеральные воды с подкисляющим эффектом [10]. Назначаются дифференцированные диеты, учитывающие роль характера питания для коррекции биохимических сдвигов [21, 40].

Учет содержащейся в продуктах питания ЩК очень важен в лечении оксалатной нефропатии. Содержащиеся в рационе ребенка оксалаты в количестве более 50 мг необходимо исключить, а содержание ЩК уменьшить до 50 мг на 100 г продукта (рис. 3).

Положительный эффект при оксалурии имеет назначение диеты на основе продуктов с высоким содержанием кальция и низким содержанием ЩК (капуста, картофель). Оксалаты вы-

водятся с каловыми массами, в этом процессе принимает участие Ca^{2+} .

Следует отметить, что чрезмерное потребление оксалатов и низкое потребление кальция за один прием пищи может временно увеличить абсорбцию оксалатов и повлиять на перенасыщение мочи оксалатами. Ограничение потребления продуктов с высоким содержанием оксалатов и нормальное потребление кальция в рационе питания ограничивает риск образования камней в почках [5, 10, 35, 36, 41, 42].

Такие витамины, как B_6 и А, в рационе питания рекомендуется увеличить, так как первый из них нормализует обмен ЩК, а второму принадлежит важная роль в поддержании нормального состояния слизистых оболочек мочевых путей.

Что касается витамина С, то его употребление в сутки с продуктами и лекарственными средствами не должно превышать 150–200 мг, поскольку при избыточном употреблении этого витамина растёт образование ЩК [35, 43, 44].

Необходим контроль и других пищевых компонентов, способных оказать существенное влияние на эндогенное производство оксалатов, например гидроксипролина. [2, 10]. Количество *O. formigenes* при оксалурии в кишечнике снижается, но при помощи капустной клетчатки удаётся нормализовать жизнедеятельность кишечной микрофлоры и стабилизировать двигательную функцию [15].

При фосфатной кристаллурии в диете необходимо ограничить продукты, богатые фосфором и кальцием (стол № 14 по Певзнеру) [10, 21, 50].

Продукты, которые содержат повышенное количество пуриновых веществ, при уратной нефропатии исключаются (стол № 6 по Певзнеру).

Детям предпочтительно употреблять в пищу отварное мясо, так как во время приготовления оно теряет около 50% пуринов. Животные белки употребляют в первую половину дня — 100–150 мг в сутки 3 раза в неделю.

Использовать в рационе питания копченые и жареные мясные продукты не рекомендуется, потому что по содержанию в них пуриновых оснований и их абсорбции в пищеварительном тракте они значительно превосходят мясо в отварном виде. Пищевой рацион у ребенка с уратурией должен включать овощи (капуста, картофель, кабачки, морковь, свекла) и фрукты (груши, яблоки, сливы, виноград, цитрусовые) [10, 22, 23].

Диета при цистинурии заключается в исключении продуктов, богатых метионином и другими серосодержащими аминокислотами. Суточная

Продукты	Содержание щавелевой кислоты (мг/100г)
<i>Крупы и мучные продукты</i>	
Рис	0,0
Белый хлеб	4,9
Овсяная крупа	41,0
Крекер	207,0
Пророщенные зерна пшеницы	269,0
<i>Молочные продукты</i>	
Сливочное масло	0,0
Молоко	0,15
<i>Мясо, рыба, яйца</i>	
Морская рыба	0,3
Свинина	1,7
Сардины	4,8
Печень	7,1
<i>Фрукты</i>	
Яблоко	3,0
Апельсин	4,0
Персик	5,0
Виноград	25,0

Рис. 3. Содержание щавелевой кислоты в некоторых продуктах питания.

Fig. 3. Oxalic acid content in selected foodstuffs.

потребность в аминокислоте при такой диете сокращается до 0,7 г. Длительное применение диеты нельзя допускать из-за потребностей в метионине для растущего организма, и уже через один месяц диетотерапии рацион питания необходимо вернуть к обычному, но со строгим исключением таких продуктов как рыба, творог, яйца.

Медикаментозное лечение обменных нефропатий

Показано применение средств, которые стабилизируют клеточные мембраны: антиоксиданты, димефосфон, ксидифон, соли калия, повторяющиеся курсы витаминов B_6 , А, Е [36, 45, 46].

Препараты магния у детей применяются с особой осторожностью, так как может произойти выпадение солей Mg при их чрезмерном употреблении. Необходимость назначения этого лекарственного средства заключается в том, что он препятствует накоплению кальция в тканях и жидкостях, поскольку является его естественным физиологическим антагонистом [40, 47–49].

Алгедрат + магния гидроксид назначается для того, чтобы снизить всасывание P и Ca в кишечнике. При обнаружении трипельфосфатов в моче обязательным компонентом лечения является антибактериальная терапия и санация хронических очагов МБС [10, 21, 50].

Методом лечения цистинурии является подщелачивание мочи до показателей pH 7,5–8,0 с помощью цитратных смесей, блемарена. Повышают растворимость и предупреждают образование кристаллов цистина с помощью D-пенициллина и тиопроина. Хотя эти лекарства не изменяют основной дефект цистинурии, но способствуют уменьшению процессов камнеобразования на 32–65% [24, 25, 27, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика поражения почек обменного характера возможна при правильной интерпретации клинических, лабораторных

и инструментальных данных. Важно обращать внимание на изменения в ОАМ, так как клиническая картина в большинстве случаев протекает скрыто. В наши дни роли микрофлоры кишечника уделяется большое внимание как одному из главных звеньев патогенеза в развитии вторичной гипероксалурии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Обухова А.Н., Халецкая О.В., Туш Е.В. Роль кишечной микрофлоры в патогенезе вторичной гипероксалурии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65(4): 41–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-41-46
2. Colliou E., Mari A., Delas A., Delarche A., Faguer S. Oxalate nephropathy following vitamin C intake within intensive care unit. *Clin. Nephrol.* 2017; 88(12): 354–358. DOI: 10.5414/CN109118
3. Liu M., Nazzari L. Enteric hyperoxaluria: role of microbiota and antibiotics. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2019; 28(4): 352–359. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000518
4. Чугунова О.Л., Шумихина М.В., Павлушкина Л.В. Основные факторы риска развития мочекаменной болезни у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018; 97(5): 93–101. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-93-103
5. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В., Новикова Н.Н., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н., Князева Д.Л. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинико-лабораторные проявления. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(2): 28–34. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-28-34
6. Batagello C.A., Monga M., Miller A.W. Calcium Oxalate Urolithiasis: A Case of Missing Microbes? *J. Endourol.* 2018; 32(11): 995–1005. DOI: 10.1089/end.2018.0294
7. Fargue S., Milliner D.S., Knight J., Olson J.B., Lowther W.T., Holmes R.P. Hydroxyproline metabolism and oxalate synthesis in primary hyperoxaluria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29(6): 1615–1623. DOI: 10.1681/ASN.2017040390
8. Mitchell T., Kumar P., Reddy T., Wood K.D., Knight J., Assimios D.G., Holmes R.P. Dietary oxalate and kidney stone formation. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2019; 316(3): F409–F413. DOI: 10.1152/ajprenal.00373.2018
9. Siener R., Hoppe B., Löhr P., Müller S.C., Latz S. Metabolic profile and impact of diet in patients with primary hyperoxaluria. *Int. Urol. Nephrol.* 2018; 50(9): 1583–1589. DOI: 10.1007/s11255-018-1939-1
10. Daudon M., Frochot V. Crystalluria. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53 Suppl 2: s1479–s1487. DOI: 10.1515/cclm-2015-0860
11. Arvans D., Jung Y.C., Antonopoulos D., Koval J., Granja I., Bashir M., Karrar E., Roy-Chowdhury J., Musch M., Asplin J., Chang E., Hassan H. Oxalobacter formigenes-derived bioactive factors stimulate oxalate transport by intestinal epithelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28(3): 876–887. DOI: 10.1681/ASN.2016020132
12. Hoppe B., Niaudet P., Salomon R., Harambat J., Hulton S.A., Van't Hoff W., Moochhala S.H., Deschênes G., Lindner E., Sjögren A., Cochat P. A randomized phase I/II trial to evaluate the efficacy and safety of orally administered Oxalobacter formigenes to treat primary hyperoxaluria. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(5): 781–790. DOI: 10.1007/s00467-016-3553-8
13. Liu M., Koh H., Kurtz Z.D., Battaglia T., PeBenito A., Li H., Nazzari L., Blaser M.J. Oxalobacter formigenes-associated host features and microbial community structures examined using the American Gut Project. *Microbiome*. 2017; 5(1): 108. DOI: 10.1186/s40168-017-0316-0
14. Miller A.W., Oakeson K.F., Dale C., Dearing M.D. Effect of dietary oxalate on the gut microbiota of the mammalian herbivore neotoma albigula. *Appl. Environ. Microbiol.* 2016 Apr 18; 82(9): 2669–2675. DOI: 10.1128/AEM.00216-16
15. Canales B.K., Hatch M. Oxalobacter formigenes colonization normalizes oxalate excretion in a gastric bypass model of hyperoxaluria. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2017; 13(7): 1152–1157. DOI: 10.1016/j.soard.2017.03.014
16. Canales B.K., Hatch M. Oxalobacter formigenes colonization normalizes oxalate excretion in a gas-

- tric bypass model of hyperoxaluria. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2017; 13(7): 1152–1157. DOI: 10.1016/j.soard.2017.03.014
17. Bamberger J.N., Blum K.A., Kan K.M., Parkhomenko E., Gallante B., Gupta M. Clinical and metabolic correlates of calcium oxalate stone subtypes: implications for etiology and management. *J. Endourol.* 2019; 33(9): 755–760. DOI: 10.1089/end.2019.0245
18. Roodnat J.I., de Mik-van Egmond A.M.E., Visser W.J., Berger S.P., van der Meijden W.A.G., Knauf F., van Agteren M., Betjes M.G.H., Hoorn E.J. A Successful approach to kidney transplantation in patients with enteric (secondary) hyperoxaluria. *Transplant. Direct.* 2017; 3(12): e331. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000748
19. Knight J., Madduma-Liyanage K., Mobley J.A., Assimos D.G., Holmes R.P. Ascorbic acid intake and oxalate synthesis. *Urolithiasis.* 2016; 44(4): 289–97. DOI: 10.1007/s00240-016-0868-7
20. Ermer T., Eckardt K.U., Aronson P.S., Knauf F. Oxalate, inflammasome, and progression of kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016; 25(4): 363–371. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000229
21. Krieger N.S., Asplin J.R., Frick K.K., Granja I., Culbertson C.D., Ng A., Grynpas M.D., Bushinsky D.A. Effect of potassium citrate on calcium phosphate stones in a model of hypercalciuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26(12): 3001–3008. DOI: 10.1681/ASN.2014121223
22. Klimesova K., Whittamore J.M., Hatch M. Bifidobacterium animalis subsp. lactis decreases urinary oxalate excretion in a mouse model of primary hyperoxaluria. *Urolithiasis.* 2015; 43(2): 107–117. DOI: 10.1007/s00240-014-0728-2
23. Lieske J.C. Probiotics for prevention of urinary stones. *Ann. Transl. Med.* 2017; 5(2): 29. DOI: 10.21037/atm.2016.11.86
24. Pereira D.J., Schoolwerth A.C., Pais V.M. Cystinuria: current concepts and future directions. *Clin. Nephrol.* 2015; 83(3): 138–146. DOI: 10.5414/cn108514
25. Woodard L.E., Welch R.C., Veach R.A., Beckermann T.M., Sha F., Weinman E.J., Ikizler T.A., Tischfield J.A., Sahota A., Wilson M.H. Metabolic consequences of cystinuria. *BMC Nephrol.* 2019; 20(1): 227. DOI: 10.1186/s12882-019-1417-8
26. Moussa M., Papatsoris A.G., Abou Chakra M., Mousa Y. Update on cystine stones: current and future concepts in treatment. *Intractable Rare. Dis. Res.* 2020; 9(2): 71–78. DOI: 10.5582/irdr.2020.03006
27. Usawachintachit M., Sherer B., Hudnall M., Tzou D.T., Taguchi K., Hsi R.S., Stoller M., Chi T. Clinical outcomes for cystinuria patients with unilateral versus bilateral cystine stone disease. *J. Endourol.* 2018; 32(2): 148–153. DOI: 10.1089/end.2017.0335
28. Obaid A., Nashabat M., Al Fakeeh K., Al Qahtani A.T., Alfadhel M. Delineation of cystinuria in Saudi Arabia: A case series. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1): 50. DOI: 10.1186/s12882-017-0469-x
29. Andreassen K.H., Pedersen K.V., Osther S.S., Jung H.U., Lildal S.K., Osther P.J. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? *Urolithiasis.* 2016; 44(1): 65–76. DOI: 10.1007/s00240-015-0841-x
30. Yang Y., Albanyan H., Lee S., Aloysius H., Liang J.J., Kholodovych V., Sahota A., Hu L. Design, synthesis, and evaluation of l-cystine diamides as l-cystine crystallization inhibitors for cystinuria. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018; 28(8): 1303–1308. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.03.024
31. Fattah H., Hambaroush Y., Goldfarb D.S. Cystine nephrolithiasis. *Transl. Androl. Urol.* 2014; 3(3): 228–233. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.07.04
32. Sumorok N., Goldfarb D.S. Update on cystinuria. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013; 22(4): 427–31. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283621c5d
33. Sahota A., Tischfield J.A., Goldfarb D.S., Ward M.D., Hu L. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. *Urolithiasis.* 2019; 47(1): 57–66. DOI: 10.1007/s00240-018-1101-7
34. Wong K.A., Pardy C., Pillay S., Athanasiou T., Rottenberg G., Bultitude M., Chandra A., Thomas K. Can the presence of crystalluria predict stone formation in patients with cystinuria? *J. Endourol.* 2016; 30(5): 609–614. DOI: 10.1089/end.2015.0692
35. Burns Z., Knight J., Fargue S., Holmes R., Assimos D., Wood K. Future treatments for hyperoxaluria. *Curr. Opin. Urol.* 2020; 30(2): 171–176. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000709
36. Letavernier E., Daudon M. Stiripentol identifies a therapeutic target to reduce oxaluria. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2020; 29(4): 394–399. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000621
37. Clark B., Baqdues M.W., Kunkel G.M. Diet-induced oxalate nephropathy. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(9): e231284. DOI: 10.1136/bcr-2019-231284
38. Asplin J.R. The management of patients with enteric hyperoxaluria. *Urolithiasis.* 2016; 44(1): 33–43. DOI: 10.1007/s00240-015-0846-5
39. Holmes R.P., Knight J., Assimos D.G. Lowering urinary oxalate excretion to decrease calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis.* 2016; 44(1): 27–32. DOI: 10.1007/s00240-015-0839-4
40. Assadi F., Moghtaderi M. Preventive kidney stones: continue medical education. *Int. J. Prev. Med.* 2017; 8: 67. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_17_17
41. Boushey C.J., Spoden M., Zhu F.M., Delp E.J., Kerr D.A. New mobile methods for dietary assessment: review of image-assisted and image-based dietary assessment methods. *Proc. Nutr. Soc.* 2017; 76(3): 283–294. DOI: 10.1017/S0029665116002913
42. Ellis D., Lieb J. Hyperoxaluria and genitourinary disorders in children ingesting almond milk products. *J. Pediatr.* 2015; 167(5): 1155–1158. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.08.029

43. Gao J., Xue J.-F., Xu M., Gui B.-S., Wang F.-X., Ouyang J.-M. Comparison of physicochemical properties of nano- and micro-sized crystals in the urine of calcium oxalate stone patients and control subjects. *Journal of Nanomaterials*. 2014; 2014: 1–9. DOI: 10.1155/2014/790473
44. Crivelli J.J., Mitchell T., Knight J., Wood K.D., Assimmos D.G., Holmes R.P., Fargue S. Contribution of dietary oxalate and oxalate precursors to urinary oxalate excretion. *Nutrients*. 2020; 13(1): 62. DOI: 10.3390/nu13010062
45. Langman C.B., Grujic D., Pease R.M., Easter L., Nezzar J., Margolin A., Brettman L. A Double-blind, placebo controlled, randomized phase 1 cross-over study with ALLN-177, an orally administered oxalate degrading enzyme. *Am. J. Nephrol.* 2016;44(2):150–158. DOI: 10.1159/000448766
46. Noori N., Honarkar E., Goldfarb D.S., Kalantar-Zadeh K., Taheri M., Shakhssalim N., Parvin M., Basiri A. Urinary lithogenic risk profile in recurrent stone formers with hyperoxaluria: a randomized controlled trial comparing DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-style and low-oxalate diets. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 63(3): 456–463. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.11.022
47. Patel M., Yarlagadda V., Adedoyin O., Saini V., Assimmos D.G., Holmes R.P., Mitchell T. Oxalate induces mitochondrial dysfunction and disrupts redox homeostasis in a human monocyte derived cell line. *Redox Biol.* 2018; 15: 207–215. DOI: 10.1016/j.redox.2017.12.003
48. Robertson W.G. Potential role of fluctuations in the composition of renal tubular fluid through the nephron in the initiation of Randall's plugs and calcium oxalate crystalluria in a computer model of renal function. *Urolithiasis*. 2015; 43 Suppl 1: 93–107. DOI: 10.1007/s00240-014-0737-1
49. Williams J., Holmes R.P., Assimmos D.G., Mitchell T. Monocyte mitochondrial function in calcium oxalate stone formers. *Urology*. 2016; 93: 224.e1–224.e6. DOI: 10.1016/j.urology.2016.03.004
50. Prochaska M., Taylor E., Ferraro P.M., Curhan G. Relative supersaturation of 24-hour urine and likelihood of kidney stones. *J. Urol.* 2018; 199(5): 1262–1266. DOI: 10.1016/j.juro.2017.10.046

REFERENCES

1. Obukhova A.N., Khaletskaya O.V., Tush E.V. Intestinal micro biota and its role in the pathogenesis of secondary hyperoxaluria in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020; 65(4): 41–46 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-41-46
2. Colliou E., Mari A., Delas A., Delarche A., Faguer S. Oxalate nephropathy following vitamin C intake within intensive care unit. *Clin. Nephrol.* 2017; 88(12): 354–358. DOI: 10.5414/CN109118
3. Liu M., Nazzal L. Enteric hyperoxaluria: role of microbiota and antibiotics. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2019; 28(4): 352–359. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000518
4. Chugunova O.L., Shumikhina M.V., Pavlushkina L.V. The main risk factors for urolithiasis in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2018; 97(5): 93–101 (In Russ., English abstract). DOI:10.24110/0031-403X-2018-97-5-93-103
5. Yuryeva E.A., Dlin V.V., Kudin M.V., Novikova N.N., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N., Knyazeva D.L. Metabolic nephropathies in children: Causes, clinical and laboratory manifestations. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016; 61(2): 28–34 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-28-34
6. Batagello C.A., Monga M., Miller A.W. Calcium Oxalate Urolithiasis: A Case of Missing Microbes? *J. Endourol.* 2018; 32(11): 995–1005. DOI: 10.1089/end.2018.0294
7. Fargue S., Milliner D.S., Knight J., Olson J.B., Lowther W.T., Holmes R.P. Hydroxyproline metabolism and oxalate synthesis in primary hyperoxaluria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29(6): 1615–1623. DOI: 10.1681/ASN.2017040390
8. Mitchell T., Kumar P., Reddy T., Wood K.D., Knight J., Assimmos D.G., Holmes R.P. Dietary oxalate and kidney stone formation. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2019; 316(3): F409–F413. DOI: 10.1152/ajprenal.00373.2018
9. Siener R., Hoppe B., Löhr P., Müller S.C., Latz S. Metabolic profile and impact of diet in patients with primary hyperoxaluria. *Int. Urol. Nephrol.* 2018; 50(9): 1583–1589. DOI: 10.1007/s11255-018-1939-1
10. Daudon M., Frochot V. Crystalluria. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53 Suppl 2: s1479–s1487. DOI: 10.1515/cclm-2015-0860
11. Arvans D., Jung Y.C., Antonopoulos D., Koval J., Granja I., Bashir M., Karrar E., Roy-Chowdhury J., Musch M., Asplin J., Chang E., Hassan H. Oxalobacter formigenes-derived bioactive factors stimulate oxalate transport by intestinal epithelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28(3): 876–887. DOI: 10.1681/ASN.2016020132
12. Hoppe B., Niaudet P., Salomon R., Harambat J., Hulton S.A., Van't Hoff W., Mochchala S.H., Deschênes G., Lindner E., Sjögren A., Cochat P. A randomised phase I/II trial to evaluate the efficacy and safety of orally administered Oxalobacter formigenes to treat primary hyperoxaluria. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(5): 781–790. DOI: 10.1007/s00467-016-3553-8
13. Liu M., Koh H., Kurtz Z.D., Battaglia T., PeBenito A., Li H., Nazzal L., Blaser M.J. Oxalobacter formigenes-associated host features and microbial community

- structures examined using the American Gut Project. *Microbiome*. 2017; 5(1): 108. DOI: 10.1186/s40168-017-0316-0
14. Miller A.W., Oakeson K.F., Dale C., Dearing M.D. Effect of dietary oxalate on the gut microbiota of the mammalian herbivore *Neotoma albigula*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2016 Apr 18;82(9):2669–2675. DOI: 10.1128/AEM.00216-16
15. Canales B.K., Hatch M. Oxalobacter formigenes colonization normalizes oxalate excretion in a gastric bypass model of hyperoxaluria. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2017; 13(7): 1152–1157. DOI: 10.1016/j.soard.2017.03.014
16. Canales B.K., Hatch M. Oxalobacter formigenes colonization normalizes oxalate excretion in a gastric bypass model of hyperoxaluria. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2017; 13(7): 1152–1157. DOI: 10.1016/j.soard.2017.03.014
17. Bamberger J.N., Blum K.A., Kan K.M., Parkhomenko E., Gallante B., Gupta M. Clinical and metabolic correlates of calcium oxalate stone subtypes: implications for etiology and management. *J. Endourol.* 2019; 33(9): 755–760. DOI: 10.1089/end.2019.0245
18. Roodnat J.I., de Mik-van Egmond A.M.E., Visser W.J., Berger S.P., van der Meijden W.A.G., Knauf F., van Agteren M., Betjes M.G.H., Hoorn E.J. A Successful approach to kidney transplantation in patients with enteric (secondary) hyperoxaluria. *Transplant. Direct.* 2017; 3(12): e331. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000748
19. Knight J., Madduma-Liyanage K., Mobley J.A., Assimos D.G., Holmes R.P. Ascorbic acid intake and oxalate synthesis. *Urolithiasis*. 2016; 44(4): 289–97. DOI: 10.1007/s00240-016-0868-7
20. Ermer T., Eckardt K.U., Aronson P.S., Knauf F. Oxalate, inflammasome, and progression of kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016; 25(4): 363–371. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000229
21. Krieger N.S., Asplin J.R., Frick K.K., Granja I., Culbertson C.D., Ng A., Grynpas M.D., Bushinsky D.A. Effect of potassium citrate on calcium phosphate stones in a model of hypercalciuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26(12): 3001–3008. DOI: 10.1681/ASN.2014121223
22. Klimesova K., Whittamore J.M., Hatch M. Bifidobacterium animalis subsp. lactis decreases urinary oxalate excretion in a mouse model of primary hyperoxaluria. *Urolithiasis*. 2015; 43(2): 107–117. DOI: 10.1007/s00240-014-0728-2
23. Lieske J.C. Probiotics for prevention of urinary stones. *Ann. Transl. Med.* 2017; 5(2): 29. DOI: 10.21037/atm.2016.11.86
24. Pereira D.J., Schoolwerth A.C., Pais V.M. Cystinuria: current concepts and future directions. *Clin. Nephrol.* 2015; 83(3): 138–146. DOI: 10.5414/cn108514
25. Woodard L.E., Welch R.C., Veach R.A., Beckermann T.M., Sha F., Weinman E.J., Ikizler T.A., Tischfield J.A., Sahota A., Wilson M.H. Metabolic consequences of cystinuria. *BMC Nephrol.* 2019; 20(1): 227. DOI: 10.1186/s12882-019-1417-8
26. Moussa M., Papatsoris A.G., Abou Chakra M., Mousa Y. Update on cystine stones: current and future concepts in treatment. *Intractable Rare. Dis. Res.* 2020; 9(2): 71–78. DOI: 10.5582/irdr.2020.03006
27. Usawachintachit M., Sherer B., Hudnall M., Tzou D.T., Taguchi K., Hsi R.S., Stoller M., Chi T. Clinical outcomes for cystinuria patients with unilateral versus bilateral cystine stone disease. *J. Endourol.* 2018; 32(2): 148–153. DOI: 10.1089/end.2017.0335
28. Obaid A., Nashabat M., Al Fakeeh K., Al Qahtani A.T., Alfadhel M. Delineation of cystinuria in Saudi Arabia: A case series. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1): 50. DOI: 10.1186/s12882-017-0469-x
29. Andreassen K.H., Pedersen K.V., Osther S.S., Jung H.U., Lildal S.K., Osther P.J. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? *Urolithiasis*. 2016; 44(1): 65–76. DOI: 10.1007/s00240-015-0841-x
30. Yang Y., Albanyan H., Lee S., Aloysius H., Liang J.J., Kholodovych V., Sahota A., Hu L. Design, synthesis, and evaluation of L-cystine diamides as L-cystine crystallization inhibitors for cystinuria. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018; 28(8): 1303–1308. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.03.024
31. Fattah H., Hambaroush Y., Goldfarb D.S. Cystine nephrolithiasis. *Transl. Androl. Urol.* 2014; 3(3): 228–233. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.07.04
32. Sumorok N., Goldfarb D.S. Update on cystinuria. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013; 22(4): 427–31. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283621c5d
33. Sahota A., Tischfield J.A., Goldfarb D.S., Ward M.D., Hu L. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. *Urolithiasis*. 2019; 47(1): 57–66. DOI: 10.1007/s00240-018-1101-7
34. Wong K.A., Pardy C., Pillay S., Athanasios T., Rottenberg G., Bultitude M., Chandra A., Thomas K. Can the presence of crystalluria predict stone formation in patients with cystinuria? *J. Endourol.* 2016; 30(5): 609–614. DOI: 10.1089/end.2015.0692
35. Burns Z., Knight J., Fargue S., Holmes R., Assimos D., Wood K. Future treatments for hyperoxaluria. *Curr. Opin. Urol.* 2020; 30(2): 171–176. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000709
36. Letavernier E., Daudon M. Stiripentol identifies a therapeutic target to reduce oxaluria. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2020; 29(4): 394–399. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000621
37. Clark B., Baqdunes M.W., Kunkel G.M. Diet-induced oxalate nephropathy. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(9): e231284. DOI: 10.1136/bcr-2019-231284
38. Asplin J.R. The management of patients with enteric hyperoxaluria. *Urolithiasis*. 2016; 44(1): 33–43. DOI: 10.1007/s00240-015-0846-5
39. Holmes R.P., Knight J., Assimos D.G. Lowering urinary oxalate excretion to decrease calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis*. 2016; 44(1): 27–32. DOI: 10.1007/s00240-015-0839-4

40. Assadi F., Moghtaderi M. Preventive kidney stones: continue medical education. *Int. J. Prev. Med.* 2017; 8: 67. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_17_17
41. Boushey C.J., Spoden M., Zhu F.M., Delp E.J., Kerr D.A. New mobile methods for dietary assessment: review of image-assisted and image-based dietary assessment methods. *Proc. Nutr. Soc.* 2017; 76(3): 283–294. DOI: 10.1017/S0029665116002913
42. Ellis D., Lieb J. Hyperoxaluria and genitourinary disorders in children ingesting almond milk products. *J. Pediatr.* 2015; 167(5): 1155–1158. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.08.029
43. Gao J., Xue J.-F., Xu M., Gui B.-S., Wang F.-X., Ouyang J.-M. Comparison of physicochemical properties of nano- and micro-sized crystals in the urine of calcium oxalate stone patients and control subjects. *Journal of Nanomaterials.* 2014; 2014: 1–9. DOI: 10.1155/2014/790473
44. Crivelli J.J., Mitchell T., Knight J., Wood K.D., Assimos D.G., Holmes R.P., Fargue S. Contribution of dietary oxalate and oxalate precursors to urinary oxalate excretion. *Nutrients.* 2020; 13(1): 62. DOI: 10.3390/nu13010062
45. Langman C.B., Grujic D., Pease R.M., Easter L., Nezer J., Margolin A., Brettman L. A Double-blind, placebo controlled, randomized phase 1 cross-over study with ALLN-177, an orally administered oxalate degrading enzyme. *Am. J. Nephrol.* 2016;44(2):150–158. DOI: 10.1159/000448766
46. Noori N., Honarkar E., Goldfarb D.S., Kalantar-Zadeh K., Taheri M., Shakhssalim N., Parvin M., Basiri A. Urinary lithogenic risk profile in recurrent stone formers with hyperoxaluria: a randomized controlled trial comparing DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-style and low-oxalate diets. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 63(3): 456–463. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.11.022
47. Patel M., Yarlagadda V., Adedoyin O., Saini V., Assimos D.G., Holmes R.P., Mitchell T. Oxalate induces mitochondrial dysfunction and disrupts redox homeostasis in a human monocyte derived cell line. *Redox Biol.* 2018; 15: 207–215. DOI: 10.1016/j.redox.2017.12.003
48. Robertson W.G. Potential role of fluctuations in the composition of renal tubular fluid through the nephron in the initiation of Randall's plugs and calcium oxalate crystalluria in a computer model of renal function. *Urolithiasis.* 2015; 43 Suppl 1: 93–107. DOI: 10.1007/s00240-014-0737-1
49. Williams J., Holmes R.P., Assimos D.G., Mitchell T. Monocyte mitochondrial function in calcium oxalate stone formers. *Urology.* 2016; 93: 224.e1–224.e6. DOI: 10.1016/j.urology.2016.03.004
50. Prochaska M., Taylor E., Ferraro P.M., Curhan G. Relative supersaturation of 24-hour urine and likelihood of kidney stones. *J. Urol.* 2018; 199(5): 1262–1266. DOI: 10.1016/j.juro.2017.10.046

ВКЛАД АВТОРОВ

Бурлуцкая А.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Коваленко Н.С.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Статова А.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Burlutskaya A.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Kovalenko N.S.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and presentation of the published work with data visualisation and display.

Statova A.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Коваленко Наталья Станиславовна* — ординатор второго года обучения кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4321-6149>

Контактная информация: e-mail: KovalenkoNS94@yandex.ru, тел.: +7(918) 938-00-75;

пл. Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия.

Статова Анастасия Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Natalya S. Kovalenko* — Clinical Resident (2nd year), Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4321-6149>

Contact information: e-mail: KovalenkoNS94@yandex.ru, тел.: +7(918) 938-00-75;

Pobedy sq., 1, Krasnodar, 350007, Russia.

Anastasia V. Statova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

М. М. Тлиш, П. С. Осмоловская*

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

Введение. Красный плоский лишай — распространенное воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, резистентностью к традиционной терапии, полиморфизмом клинических проявлений и возможностью опухолевой трансформации. Дерматоз часто протекает на фоне различных патологий желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, эндокринопатий. У женщин встречается чаще, чем у мужчин (в соотношении 1,4:1). Продолжительность заболевания варьирует от 5 до 40 лет.

Цель обзора — проанализировать эффективность и безопасность современных вариантов терапии красного плоского лишая.

Методы. Поиск исследовательских работ по лечению данного дерматоза осуществлялся с помощью следующих баз данных: PubMed, Web of Science, Medline, elibrary.ru, Scopus для выявления рандомизированных контролируемых исследований, выполненных в период с 2014 по 2020 год, а также в обзор включены отдельные значимые публикации за период с 1991 по 2012 год. Были использованы следующие ключевые слова: англоязычные — «lichen planus», «systemic and local drugs», «phototherapy», «physiotherapeutic methods of treatment»; русскоязычные — «красный плоский лишай», «системные и местные препараты», «фототерапия», «физиотерапевтические методы лечения». Особое внимание уделялось статьям, опубликованным в рецензируемых научных изданиях. Методы исследования, использованные в процессе анализа: контент-анализ и описательно-аналитический.

Результаты. Терапия красного плоского лишая является комплексной и включает в себя широкий спектр терапевтических методик, большинство из которых обладает иммуномодулирующим действием, но эффективность и безопасность многих из них еще не доказаны. Часть работ имеют небольшой размер выборки. В данной статье представлено описание возможных фармакологических и физиотерапевтических методов лечения красного плоского лишая, их применение в зависимости от клинической формы дерматоза, его распространенности, выраженности субъективных ощущений, особенностей психоэмоционального статуса пациента и сопутствующей патологии. Описаны механизмы действия, клиническая эффективность, способы применения, нежелательные явления существующих вариантов терапии, назначение части которых в настоящее время остается весьма спорным.

Заключение. Необходим дальнейший поиск хорошо спланированных исследований, которые будут отвечать всем требованиям эффективности, безопасности и обеспечивать продолжительную ремиссию при лечении красного плоского лишая.

Ключевые слова: красный плоский лишай, системные и местные препараты, фототерапия, физиотерапевтические методы лечения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тлиш М.М., Осмоловская П.С. Красный плоский лишай. Современные методы терапии: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 104–119. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-104-119>

Поступила 14.01.2021

Принята после доработки 24.02.2021

Опубликована 27.04.2021

LICHEN PLANUS RUBER, CURRENT THERAPY: A SYSTEMATIC REVIEW

Marina M. Tlish, Polina S. Osmolovskaya*

Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Lichen planus ruber is a common inflammatory disease of skin and mucous membranes with a chronic relapsing course, resistance to conventional therapy, diverse clinical manifestations and capacity of tumourisation. Dermatoses are often comorbid with various underlying gastrointestinal, cardiovascular illnesses and endocrinopathies. Women are more impacted than men (ratio 1.4:1), the disease lasts from 5 to 40 years.

Objectives. Assessment of the efficacy and safety of current therapies for lichen planus ruber.

Methods. The PubMed, Web of Science, Medline, eLibrary and Scopus databases were mined for randomised controlled studies on treatment of this dermatosis in the period of 2014–2020, and selected impactful publications within 1991–2012 were also included in the review. The following keywords were used: lichen planus [красный плоский лишай], systemic and local drugs [системные и местные препараты], phototherapy [фототерапия], physiotherapeutic methods of treatment [физиотерапевтические методы лечения]. Publications in peer-reviewed journals had priority. Content and descriptive analyses were used as research tools.

Results. Therapy for lichen planus ruber is multicomponent including a wide range of techniques, mostly immune-stimulating but often unproved for efficacy and safety. Selected studies are small-sample. The review presents feasible drug-based and physiotherapeutic methods to tackle lichen planus ruber, their application by the disease clinical presentation and prevalence, patient's personal discomfort, psycho-emotional status and comorbidity. We describe the mechanisms of action, clinical efficacy, application types and noxious side effects in practiced albeit sometimes contentious therapies.

Conclusion. Further well-designed research is warranted to aim at enhanced efficacy, safety and long-term remission in therapy for lichen planus ruber.

Keywords: lichen planus ruber, systemic and topical agents, phototherapy, physiotherapy

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

For citation: Tlish M.M., Osmolovskaya P.S. Lichen planus ruber, current therapy: a systematic review. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 104–119. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-104-119>

Submitted 14.01.2021

Revised 24.02.2021

Published 27.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

Красный плоский лишай (КПЛ) — распространенное воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, резистентностью к традиционной терапии, полиморфизмом клинических проявлений и возможностью опухолевой трансформации¹ [1–5]. На сегодняшний день этиология и патогенез дерматоза остаются изученными не до конца. В современной литературе КПЛ рассматривается как иммуноопосредованное заболевание [1]. В то же время некоторые авторы предполагают, что решающим в манифестации данного заболевания является психогенный фактор, с чем, возможно, связан рост заболеваемости в последние годы [6]. В общей структуре дерматологических болезней КПЛ составляет от 0,5 до 5%, а среди болезней слизистой оболочки полости рта — 32,0%. У мужчин дерматоз чаще регистрируется в молодом возрасте, а у женщин — после 50 лет [7]. При этом у женщин КПЛ встречается чаще, чем у мужчин (в соотношении 1,4:1). Продолжительность заболевания варьирует от 5 до 40 лет [8].

Для КПЛ характерно наличие как типичных, так и атипичных клинических проявлений вплоть до развития тяжелых распространенных форм, сопровождающихся определенными субъективными ощущениями. В типичных случаях дерматоз проявляется зудящей папулезной сыпью, располагающейся симметрично, преимущественно на сгибательных поверхностях верхних конечностей, передней поверхности голеней, половых органах и слизистых ротовой полости. Дерматоз часто протекает на фоне различных патологий желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, эндокринопатий [9].

Лечение КПЛ является комплексным и включает в себя широкий спектр терапевтических методик, однако эффективность и безопасность многих из них еще не доказаны. При назначении препаратов учитывают клиническую форму дерматоза, его распространенность, выраженность субъективных ощущений, возраст и психоэмоциональный статус пациента, а также сопутствующую патологию. Так, согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2020) при КПЛ назначают топические и системные глюкокортикостероиды, антималарийные препараты, физиотерапевтические методы, а также, в случае их неэффективности, ацитретин и циклоспорин. Для купирования зуда предлагается использование антигистаминных средств первого поко-

ления или анксиолитика с H₁-антигистаминной активностью (гидроксизин).

Кроме того, для лечения резистентных, генерализованных и ограниченных форм КПЛ в зарубежной и отечественной литературе описывают использование азатиоприна, дапсона, метотрексата, гризеофульвина, микофенолат мофетила и метранидазола. При этом, по мнению ряда авторов, назначение некоторых из них в настоящее время остается весьма спорным [1].

Цель обзора — проанализировать эффективность и безопасность современных вариантов терапии красного плоского лишая.

МЕТОДЫ

Проведен обзор литературы с использованием следующих баз данных: PubMed, Web of Science, Medline, elibrary.ru., Scopus для выявления рандомизированных контролируемых исследований, выполненных в период с 2014 по 2020 год, а также в обзор включены отдельные значимые публикации за период с 1991 по 2012 год. Были использованы следующие ключевые слова: англоязычные — lichen planus, systemic and local drugs, phototherapy, physiotherapeutic methods of treatment; русскоязычные — красный плоский лишай, системные и местные препараты, фототерапия, физиотерапевтические методы лечения. Особое внимание уделялось статьям, опубликованным в рецензируемых научных изданиях. Методы исследования, использованные в процессе анализа: контент-анализ и описательно-аналитический. Результаты поиска исследовательских работ представлены на рисунке.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Системные препараты для лечения красного плоского лишая

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) показаны при распространенных высыпаниях КПЛ или в случае отсутствия эффекта от наружной терапии. Их назначение ограничено из-за большого количества нежелательных эффектов (повышение артериального и внутриглазного давления, гипергликемия, остеопороз и других). После прекращения приема пероральных стероидов довольно часто отмечаются рецидивы заболевания. При сравнительной оценке перорального преднизолона и метотрексата у пациентов с генерализованным КПЛ S. Sachan et al. (2017) пришли к заключению, что метотрексат является более эффективным, так как после его отмены отсутствовали рецидивы заболева-

¹ Кубанов А. А., Перламутров Ю. Н., Олисова О. Ю., Чикин В. В., Минеева А. А., Ольховская К. Б. *Федеральные клинические рекомендации. РОДБК. 2020.* Available: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic,_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/

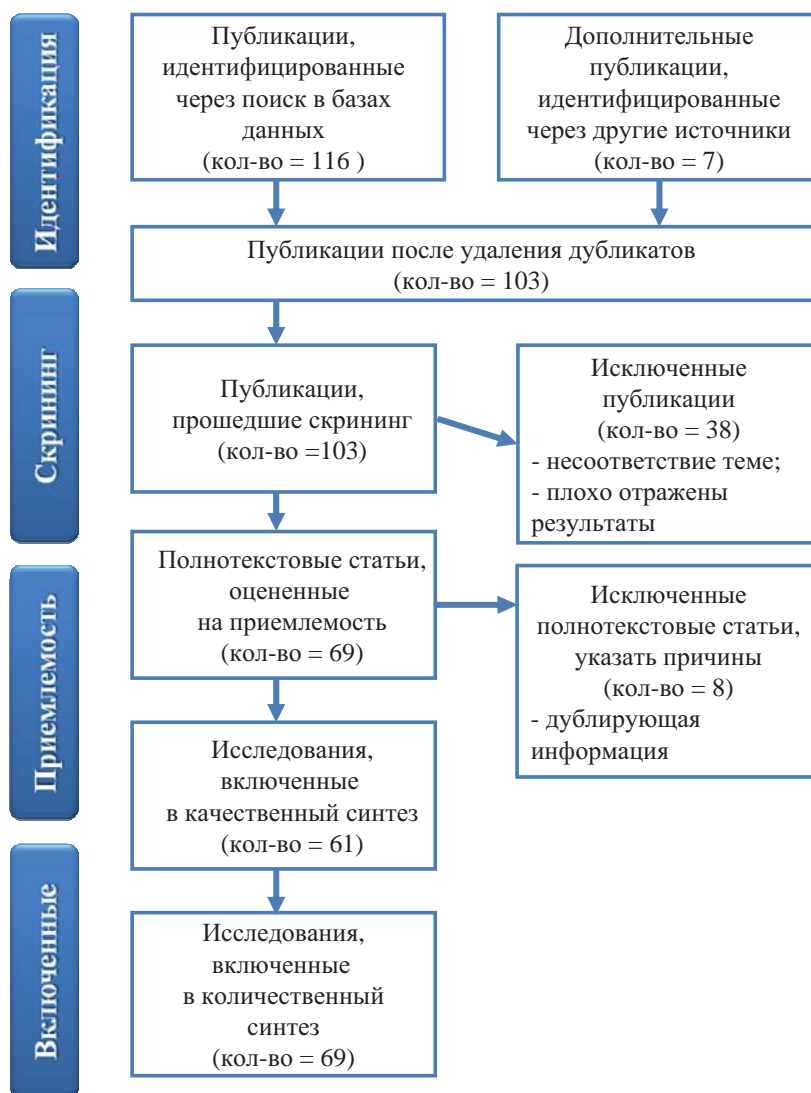


Рис. Схема оценки литературных источников.
Fig. Literature analysis workflow.

ния, а у больных, принимавших преднизолон, наблюдались рецидивы после прекращения его приема [10].

К.К. Verma et al. в своем небольшом исследовании 10 пациентов отметили, что применение пероральной мини-пульс-терапии бетаметазоном по 5 мг 2 дня подряд в неделю в течение 3 месяцев может быть безопасной и эффективной терапевтической альтернативой для лечения КПЛ (цитируется по Y. More et. al (2017)) [11].

Внутриочаговые инъекции ГКС (триамцинолона ацетонид, гидрокортизон, дексаметазон, метилпреднизолон) могут назначаться в виде инъекций в область поражения [1]. Однако эта процедура является болезненной и не всегда эффективной. Возможно также развитие атрофии в месте введения препарата. Y.C. Lee et. al. (2018) в проспективном когортном исследовании

с участием 62 пациентов с оральным КПЛ, получавших внутриочаговые инъекции триамцинолона ацетонида (40 мг/мл) 1 раз в неделю в течение 4–6 недель, отметили, что улучшение симптомов наблюдалось у 50 из них, а у 12 — отсутствовало. При этом у 29 из 50 больных, которые положительно отреагировали на терапию, был выявлен рецидив, а у исследуемых при поражении еще и красной каймы губ инъекции данного препарата были неэффективны. Авторы пришли к заключению, что пациентам с поражением губ, страдающим КПЛ, может быть неэффективно лечение внутриочаговыми инъекциями кортикостероидов [12].

Антималарийные препараты (гидроксихлорохин и хлорохин) обладают иммуномодулирующими, противовоспалительными и антипролиферативными свойствами. Они имеют сложный

механизм действия и ряд побочных эффектов. Чаще назначаются в комбинации с системными ГКС при распространенных формах КПЛ. В работе J. T. Euler et al. (2017) была выявлена положительная динамика лечения актинической и кольцевидной атрофической форм КПЛ при комбинированном назначении гидроксихлорохина и ацитретина [13]. В то же время в литературе встречаются сообщения, что препараты данной группы могут спровоцировать развитие КПЛ [1, 14].

Системные ретиноиды. Ацитретин является активным метаболитом этретината и оказывает антипролиферативное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действия, в связи с чем широко используется для лечения тяжелых форм КПЛ. Так, в исследовании G. Laurberg et al. (1991) с участием 65 пациентов, получавших ацитретин в дозировке 30 мг/день, у (64%) больных наблюдалась положительная динамика по сравнению с группой плацебо (13%) [15]. В другой работе L. Atzmony et al. (2016) оценивали эффективность доступных методов терапии КПЛ, где отметили повышение общей скорости ответа на лечение ацитретином [16]. Данный препарат зарубежные авторы с успехом применяли при гипертрофическом, пемфигоидном, актиническом, ладонно-подошвенном, кольцевидном атрофическом КПЛ, а также при КПЛ генитальной области и поражении слизистой оболочки полости рта [17–20]. Ацитретин назначается в дозировке по 0,5–0,7 мг/кг до полного разрешения элементов, затем по 0,3–0,5 мг/кг, в качестве монотерапии или в сочетании с местными или системными ГКС. Такой метод показан при тяжелых формах заболевания, сопровождающихся выраженными субъективными ощущениями. По мнению ряда авторов, ацитретин является средством второй линии и рекомендован при неэффективности системных ГКС. Этот препарат обладает тератогенным эффектом независимо от длительности лечения и используемой дозировки, не применяется в комбинации с тетрациклинами, метотрексатом, циклоспорином, противодиабетическими препаратами, кортикостероидами и витамином (А), а также имеет ряд нежелательных эффектов: фотосенсибилизация, сухость слизистых оболочек, шелушение кожи, гиперлипидемия и гепатотоксичность [21].

В ряде работ сообщается об эффективности изотретиноина в дозе по 0,3–0,5 мг/кг в лечении КПЛ кожи и слизистых оболочек. Хорошие результаты были получены в исследовании S. K. Muthu et al. (2016), при лечении пигментной КПЛ у 27 пациентов [22]. Несколько позже P. Shah et al. (2020) также продемонстрировали случай

успешной терапии пигментной формы КПЛ в области лица у 46-летней пациентки, которой был назначен изотретиноин в дозе 20 мг/день на протяжении 12 месяцев. Затем прием препарата осуществлялся в той же дозе, но через день. Отмечено, что терапия низкими дозами хорошо переносится, а нежелательные эффекты в виде ксероза и хейлита минимальны [23]. По сравнению с ацитретином препарат имеет меньше побочных явлений.

Метотрексат — антиметаболит группы структурных аналогов фолиевой кислоты, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Результаты небольших ретроспективных исследований подтверждают его роль в лечении КПЛ. Есть сообщение о применении перорального метотрексата у 11 пациентов в дозе (15–20 мг) с генерализованной формой КПЛ, в среднем длительность терапии составила 9,6 недели. Практически у всех пациентов наблюдалась полная ремиссия спустя месяц после начала лечения, и только у 1 больного выявлен рецидив через 2,5 месяца в течение 6 месяцев последующего наблюдения [1]. По мнению ряда авторов, метотрексат в низких дозах (7,5–10 мг в неделю) является эффективным и безопасным, особенно когда нет ответа от ГКС. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании у 158 пациентов с распространенным КПЛ сравнивали эффективность перорального метотрексата в дозе 10 мг в неделю с системным ГКС в дозе 40 мг в сутки. Пациенты были разделены на 2 равные группы, одни из которых получали метотрексат (группа А), а другие — пероральные ГКС (группа В). В результате в группе А 80% больных положительно отреагировали на лечение метотрексатом, а в группе В 72% исследуемых — на пероральные ГКС [24]. Также отмечена положительная динамика при лечении ладонно-подошвенной формы КПЛ метотрексатом в дозе 25 мг в неделю на протяжении 2 месяцев [25].

Дапсон (4,4-Сульфонилбис [бензоламин]) является одним из первых препаратов, одобренных в лечении рефрактерных форм КПЛ. Он оказывает антибактериальное и противовоспалительное действие. Его эффективность была подтверждена в лечении пемфигоидного КПЛ у взрослых и детей. В клиническом исследовании с участием 75 пациентов было показано, что дапсон эффективнее топических стероидов на 18% [26]. При этом другое исследование выявило, что дапсон и топический триамцинолон имеют равную эффективность [27]. P. Verma et al. (2015) с успехом применяли дапсон в комбинации с топическим такролимусом у 5 больных с пигментной формой КПЛ [28]. В лечении эро-

живного КПЛ у 74-летней пациентки дапсон также показал хорошие результаты [1]. К наиболее часто встречающимся побочным явлениям относят дозозависимый гемолиз и метгемоглобинемию. Такие нежелательные эффекты чаще встречаются у пациентов с дефицитом глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы, поэтому уровень этого фермента необходимо исследовать у пациентов до начала терапии.

Сульфасалазин (2-Гидрокси-5-[[4-[2-пиридиламино) сульфонил] азо] бензойная кислота) продемонстрировал свою эффективность и безопасность в лечении резистентных форм КПЛ. Впервые это было показано в исследовании A. Bauza et al. (2005), которое включало 20 пациентов, при этом полная ремиссия наблюдалась у 13 из них [29]. Кроме этого, хорошие результаты были получены при лечении генерализованной формы КПЛ у 52 пациентов. Сульфасалазин назначался в дозе 2,5 г в день на протяжении 6 недель [1]. Также положительная динамика выявлена при его использовании в виде полосканий у больных с поражением слизистой оболочки полости рта [30]. Препарат обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными, антибактериальными и антипролиферативными свойствами. Из нежелательных явлений чаще встречаются тошнота, рвота, головная боль и головокружение.

Противогрибковые препараты (Гризеофульвин, Итраконазол, Тербинафин). Описано не так много работ, которые демонстрируют незначительные клинические улучшения КПЛ кожи и слизистых оболочек в ответ на данные лекарственные средства. Зарубежные авторы склоняются к их иммуномодулирующим свойствам. D.A. Mehregan et al. в своем небольшом исследовании наблюдали положительную динамику только у 50% пациентов с КПЛ в ответ на прием перорального гризеофульвина (цитируется по E. Errichetti et al. (2018)) [31]. S. Khandpur et al. 16 больным с распространенным КПЛ назначали итраконазол по 200 мг 2 раза в день в течение 1 недели каждый месяц. Через 3 месяца только у 33,33% пациентов отмечалось полное уплощение элементов (цитируется по Y. C. Tsai et al. (2019)) [32].

Метронидазол может использоваться как альтернативный препарат в терапии КПЛ, о чем свидетельствуют несколько зарубежных работ. Так, A. Rasi et al. наблюдали положительный эффект у 49 пациентов, получавших метронидазол по 250 мг каждые 8 часов на протяжении 3 месяцев (цитируется по D. Ioannides et al. (2020)) [1]. В другом исследовании (19 пациентов) были получены аналогичные результаты [33].

Микофенолата мофетил является сильным иммуносупрессивным препаратом с цитостатическим механизмом действия. В литературе встречаются единичные работы, подтверждающие его успешное применение у пациентов с тяжелыми формами КПЛ, в том числе с поражением слизистой оболочки полости рта. L.N. Guo et al. (2020) описали редкий случай распространенного КПЛ с поражением слухового прохода (гистологически подтвержденного) у пациентки 73 лет. При этом высыпания на коже и слизистых оболочках хорошо контролировались гидроксихлорохином, доксициклином и другими препаратами, а ушные проявления заболевания часто рецидивировали. Учитывая это, к основной терапии был добавлен микофенолата мофетил по 1000 мг 2 раза в день. После 6 месяцев лечения у пациентки значительно уменьшилось двустороннее воспаление уха и оторея [34]. Препарат назначается в дозировке от 500 до 2000 мг, обычно по схеме 2 раза в сутки (в таблетированной форме или в виде порошка для приготовления суспензии). Также N. Samiee et al. (2020) в рандомизированном клиническом исследовании отметили эффективное использование мукоадгезивного пластыря на основе микофенолата мофетила у 27 пациентов с язвенной формой КПЛ слизистой оболочки полости рта [35]. Из нежелательных явлений чаще регистрируются желудочно-кишечные расстройства: тошнота, диарея, реже — лимфопения, анемия.

Азатиоприн обладает иммунодепрессивным действием, блокирует клеточное деление и пролиферацию тканей. Так, например, R.R. Riahi et al. (2018) сообщили о двух пациентах с тяжелым КПЛ, которые положительно отреагировали на лечение азатиоприном [36]. На современном этапе отсутствуют достоверные данные о его безопасности. Кроме того, препарат ограниченно назначается при резистентных формах КПЛ (уровень достоверности доказательств C) [37].

Генно-инженерные биологические препараты относительно недавно применяются в дерматологической практике для лечения КПЛ. Механизм их действия заключается в том, что они специфически связываются с белковыми структурами, которые экспрессируются на активированных Т-лимфоцитах. Учитывая, что IL-17 может принимать участие в патогенезе КПЛ, F. Solimani et al. (2019) впервые воздействовали на клетки Th17/Tc17 посредством блокирования IL-17A с помощью моноклонального антитела секукинумабом у 3 пациентов с КПЛ, путем ингибирования оси Th17/Tc17 устекинумабом — у 1 больного (анти-IL-12/IL-23) и гуселкумабом у еще 1 исследуемого (анти-IL-23). Такое лече-

ние привело к заметному и длительному клиническому улучшению слизистой оболочки полости рта и кожи у больных КПЛ. Несмотря на полученные результаты, необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности профиля безопасности данных препаратов [38]. Учитывая важную роль фактора некроза опухоли (TNF- α) в патогенезе КПЛ, целесообразным является назначение препаратов, блокирующих его активность (адалимумаб, этанерцепт). Однако в литературе представлены противоречивые данные в отношении его применения при данной патологии. В частности, описаны многочисленные случаи КПЛ, возникшего в результате приема ингибиторов TNF- α . В то же время несколько сообщений свидетельствуют об их эффективности в отношении данного дерматоза [39].

Алитретиноин (9-цис-ретиноевая кислота) с успехом назначается зарубежными авторами при лечении тяжелых форм КПЛ, в том числе с поражением пищевода. Так, например, M. Kunz et al. (2016) с положительным эффектом применяли алитретиноин у 10 пациентов с КПЛ слизистой оболочки полости рта, не отвечающим на стандартную топическую терапию. Препарат назначался по 30 мг в сутки в течение 6 месяцев. Из побочных эффектов были отмечены: головная боль, сухость слизистых оболочек, боль в мышцах, повышение уровня тиреотропного гормона и дислипидемия [40]. A. Alsenaid et al. (2014) успешно назначали алитретиноин 2 пациентам с КПЛ ногтевых пластин по 30 мг в день, в результате чего отметили, что средство является эффективным вариантом лечения при данной патологии [41]. Препарат оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное действие, а также участвует в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток.

Низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия) — антикоагулянт, широко применяемый в медицинской практике, может назначаться при КПЛ как метод альтернативной терапии. Имеются данные, что эноксапарин натрия обладает противовоспалительным действием, подавляет производство TNF- α . Впервые положительный эффект наблюдали E. Hodak et al. (цитируется по С.А. Масюкова и соавт. (2019)) 11 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом КПЛ. Исследуемым подкожно вводили 3 мг эноксапарина натрия 1 раз в неделю в течение 4–6 недель, что в результате привело к полному регрессу кожного патологического процесса у 70% пациентов [37]. Чуть позже в других работах ученые продемонстрировали также положительный ответ на эноксапарин натрия при лечении различных форм этого дерматоза. В то же

время имеются и неутешительные результаты, когда после окончания терапии ни у одного из 10 больных КПЛ положительная клиническая динамика не наблюдалась [42].

Антигистаминные и седативные препараты входят в комплексную терапию КПЛ. Так, для купирования зуда при данном дерматозе Федеральными клиническими рекомендациями (2020) предусмотрено назначение антигистаминных препаратов 1-го поколения, таких как мебгидролин, клемастин, и анксиолитического средства с Н-антигистаминной активностью: гидроксизина. Кроме этого, зуд может являться значимым фактором, поддерживающим стрессовую реакцию у данной категории пациентов, поэтому им могут назначаться также анксиолитики (гидроксизин), седативные препараты (калия бромид), ноотропы (тенотен и др.) [43].

Циклоспорин А (ЦсА). Исследования зарубежных авторов подтверждают эффективность циклоспорина в лечении тяжелых форм КПЛ, резистентных к другим методам лечения. ЦсА является сильнодействующим иммунодепрессивным средством, может назначаться как системно, так и местно. Средство избирательно действует на CD4⁺ Т-лимфоциты. В терапевтических дозах ЦсА не обладает цитотоксичностью и не влияет на репликацию ДНК. Препарат подавляет высвобождение гистамина из тучных клеток, угнетает антигенпредставляющие клетки. К основным побочным эффектам относятся нефротоксичность и гипертоническая болезнь, ограничивающие его широкое применение. S. Malakar и A. Saha (2016), с успехом использовали ЦсА в лечении КПЛ у 35-летнего мужчины, резистентного к системным ГКС и метотрексату. Препарат назначался по 200 мг в 2 приема в течение 2 недель, затем по 100 мг через день на протяжении 3 месяцев. После лечения рецидивов не наблюдалось [44]. Также хорошие результаты были получены F. Hübner et al. (2019), при комбинированном лечении низкими дозами ЦсА с преднизолоном [45].

Наружные средства для лечения красного плоского лишая

Местные ГКС средней и высокой степени активности являются препаратами первой линии при локальных высыпаниях дерматоза на коже, слизистых оболочках полости рта и в области гениталий. Однако до настоящего времени нет убедительных клинических исследований, подтверждающих их эффективность. Имеющиеся работы демонстрируют предпочтительное использование топических ГКС в лечении орального КПЛ. Их назначение обосновано способностью моду-

лизовать воспалительную реакцию и иммунный ответ. В исследовании L. Piñas et al. (2017), было отмечено, что при КПЛ с поражением полости рта наиболее часто используются триамцинолона ацетонид, флуамцинолона ацетонид и клобетазола пропионат [46]. A. A. Ramadas et al. (2016) в своей работе на 20 пациентах показали безопасность и отсутствие системной абсорбции 0,1% триамцинолона ацетонида при длительном использовании на слизистой оболочке полости рта [47].

ЦсА. При его местном использовании возникновение нежелательных эффектов сводится к минимуму за счет ограниченного всасывания препарата. Многие зарубежные авторы находят перспективным его топическое назначение при резистентных тяжелых формах КПЛ слизистой оболочки полости рта (эрозивно-язвенная, буллезная, экссудативно-гиперемическая). Несмотря на это рандомизированное контролируемое исследование с участием 13 пациентов показало, что 0,1% триамцинолона ацетонид оказался более эффективным, чем топический ЦсА, в лечении КПЛ слизистой оболочки полости рта. В другом исследовании разница между топическим ЦсА и триамцинолона ацетонидом не была статистически значимой [48].

Топические ретиноиды (изотретиноин 0,05–0,1% и другие производные витамина А) редко назначаются при КПЛ слизистой оболочки полости рта из-за нежелательного эффекта в виде ее раздражения. Имеются сведения о частых рецидивах заболевания, обычно через 2–5 недель после прекращения терапии [1]. На сегодняшний день встречаются противоречивые данные по применению местных ретиноидов. Одни авторы указывают на их эффективность, другие отрицают это [49].

Топические ингибиторы кальциневрина (такролимус 0,03% и 0,1% мазь, пимекролимус 1% крем) применяются в качестве альтернативы местным ГКС и относятся к препаратам второй линии в терапии КПЛ. Эта группа препаратов чаще назначается при лечении КПЛ с поражением полости рта и гениталий. Так, M. de Paola et al. (2018) с успехом применяли пимекролимус 1% крем при лечении гипертрофической формы КПЛ в области половых органов [50]. По результатам рандомизированного двойного слепого исследования (68 пациентов), проведенного P. V. K. S. Hettiarachchi et al. (2017), было показано, что 0,1% крем такролимуса практически в несколько раз превзошел 0,05% крем клобетазола пропионата в отношении времени наступления клинического улучшения у пациентов с оральным КПЛ [51]. Тем не менее другое ис-

следование, проведенное E. Özkur et al. (2019), показало, что 0,1% крем такролимуса оказался менее эффективным, чем 0,05% крем клобетазола пропионат в лечении типичной, гипертрофической, актинической, пигментной форм КПЛ [52]. Еще в одном рандомизированном тройном слепом исследовании показано, что 0,05% мазь клобетазола пропионата имеет более высокую эффективность по сравнению с 0,1% мазью триамцинолона ацетонида и 0,03% мазью такролимуса при лечении орального КПЛ. Был сделан вывод, что 0,1% триамцинолона ацетонид имеет лучшие клинические результаты, чем 0,03% такролимус [53]. Оба препарата при нанесении на кожу и слизистые оболочки достигают системного кровотока, при этом никаких значимых токсических эффектов не зарегистрировано. Из наиболее часто встречаемых нежелательных явлений описаны локальные реакции в виде жжения, покалывания, зуда и появления эритемы. В некоторых работах показано, что лечение было эффективным в течение короткого периода времени и после отмены препаратов наблюдались рецидивы. Также у пациентов, получавших терапию местными ингибиторами кальциневрина, зарегистрированы редкие случаи развития злокачественных новообразований (в т.ч. лимфомы), несмотря на отсутствие причинно-следственной связи. В результате споры по поводу безопасности и кратности применения данной группы препаратов у больных КПЛ продолжаются.

Кальципотриол — аналог витамина D, который влияет на дифференцировку и пролиферацию кератиноцитов, обладает иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. В научной литературе представлено мало сведений о применении этого препарата в лечении КПЛ. Например, M. de Paola et al. (2014) с успехом назначали кальципотриол в лечении гипертрофической формы КПЛ [54]. D. Bayramgürler et al. (2002), изучая терапевтическую эффективность местного использования кальципотриола у 16 пациентов с кожными проявлениями КПЛ, отметили, что из исследуемой популяции только 9 из них ответили на терапию. На основании этого авторы сделали вывод о возможности использования препарата в лечении данного заболевания, но не как средства первой линии [55].

Физические методы лечения красного плоского лишая

ПУВА-терапия и фотохимиотерапия 8-метоксипсораленом может быть пероральной, местной и в виде ванн в зависимости от пути приема псоралена. Механизм действия ПУВА-терапии направлен на подавление

иммунокомпетентных клеток кожи, в результате чего исчезает воспалительный инфильтрат в дерме и нормализуется клеточный состав эпидермиса. Описаны примеры успешного использования данного метода в лечении локализованных форм КПЛ на слизистой оболочке полости рта и коже. A. Alsenaid et al. (2016) с положительным клиническим результатом использовали крем псорален и фотохимиотерапию ультрафиолетом (А) как альтернативный терапевтический вариант в лечении ограниченного КПЛ с локализацией процесса на коже нижних конечностей [56]. В то же время некоторые исследования подтверждают его недостаточную эффективность при распространенных кожных формах этого дерматоза. Кроме этого, применение высоких доз ультрафиолетового излучения, в свою очередь, ведет к риску канцерогенеза. S. Nanda et al. описали случай ПУВА-индуцированного КПЛ, который возник после 45 сеансов лечения псориаза, с кумулятивной дозой 156 Дж/см² (цитируется по С.А. Масюкова и соавт. (2019)). [37]. В литературе встречаются сообщения о возникновении вторичной гиперпигментации после назначения ре-ПУВА-терапии при генерализованном КПЛ. К частым побочным явлениям относят головокружение, тошноту, фототоксические реакции и развитие катаракты. Перед назначением процедуры необходима обязательная консультация офтальмолога.

Узкополосная УФВ-терапия имеет определенные преимущества по сравнению с ПУВА-терапией. Она не требует назначения фотосенсибилизаторов, которые иногда противопоказаны пациентам. Низкие кумулятивные дозы снижают риск онкогенеза, однако убедительных данных наличия канцерогенного эффекта при использовании УФВ-терапии нет. В проспективном клиническом исследовании M. Fernández-Guarino et al. (2019) были получены положительные результаты от УФВ-терапии у 8 из 10 пациентов с генерализованным КПЛ [57]. B. Solak et al. (2016), также сообщили, что в исследуемой популяции (24 пациента с распространенным КПЛ) положительно отреагировали на лечение УФВ-терапии 2/3 больных, без каких-либо значимых побочных явлений [58].

Экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ) сочетает в себе лейкофerez и фототерапию с длиной волны 60–420 нм и экспозицией 1,5–2 Дж/см². Метод обладает иммуномодулирующим действием. Применяется для лечения аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний (системная красная волчанка, склеродермия, пузырчатка, атопический дерматит, псориаз, КПЛ). Сведения об эффективности ЭФХТ

при КПЛ основаны на единичных сообщениях. Зарубежные авторы в своих исследованиях выявили высокую клиническую эффективность данного метода при лечении распространенного типичного КПЛ кожи и эрозивного КПЛ полости рта. А.В. Молочков и соавт. (2016) отметили положительную динамику кожного патологического процесса и длительную ремиссию у 33 пациентов с КПЛ, получавших ЭФХТ. Через 4–7 дней после 4-х сеансов были зарегистрированы положительные клинико-иммунопатологические показатели [59].

Низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ) обладает фотохимическими и фотофизическими эффектами, возникающими при поглощении света биологическими тканями, и оказывает следующие положительные эффекты: улучшает микроциркуляцию, нормализует общий иммунитет, стимулирует восстановительные процессы и повышает резистентность организма. По данным H.M. Elshenawy et al. (2015), использование диодного лазера с длиной волны 970 нм является эффективным симптоматическим способом лечения эрозивных форм КПЛ [60]. Эти данные также были подтверждены и в других работах. A. Safaro et al. (2010), пролечив 13 пациентов с КПЛ на слизистой оболочке полости рта с помощью импульсного диодного лазера, установили значительное уменьшение поражений и уменьшение боли без каких-либо побочных эффектов [61].

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье были проанализированы возможные способы терапии различных клинических форм КПЛ, при этом в большей части исследований отмечалась небольшая выборка. Мы отметили, что в опубликованных работах самое большое исследование включает 158 пациентов. Обзор показывает отсутствие четких результатов лечения даже для тех препаратов, которые входят в классические стандарты. Достаточно трудно сравнить все исследования, так как для определения положительного клинического эффекта или его отсутствия использовались различные критерии. Во многих исследованиях отсутствуют точные клинические данные дерматоза, а именно: оценка степени поражения кожного патологического процесса, продолжительность заболевания до включения в исследование. Несмотря на это, по мнению ряда авторов, препаратами первой линии остаются топические ГКС (особенно при ограниченных формах КПЛ). В отношении других методов терапии сила рекомендаций не столь очевидна, поскольку в настоящее время отсутствуют более крупные рандомизированные контролируемые исследования, подтверждаю-

щие их безопасность, эффективность и переносимость. Топические ингибиторы кальциневрина используются в качестве альтернативы местным ГКС, их относят к препаратам второй линии. Метотрексат при назначении у пациентов с КПЛ оказался эффективнее перорального преднизолона, так как после его отмены отсутствовали рецидивы заболевания. Также отмечено, что назначение его в низких дозах (7,5–10 мг в неделю) является эффективным и безопасным, особенно когда нет ответа от ГКС. При назначении ацитретина, ЦсА, сульфасалазина, дапсона, микофенолата мофетила, метронидазола отмечены хорошие результаты у пациентов с КПЛ. Назначение гризеофульвина и низкомолекулярного гепарина весьма спорно. Достаточно перспективными и интересными средствами в лечении КПЛ являются биологические препараты. Однако необходимы дальнейшие исследования их долгосрочных профилей безопасности. УФВ-терапия показала определенные преимущества по сравнению с ПУВА-терапией, так как не требует назначения фотосенсибилизаторов, которые иногда противопоказаны пациентам. Отмечена высокая клиническая эффективность ЭФХТ у больных КПЛ, однако эти данные основаны на единичных работах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди широкого спектра разнообразных вариантов лечения КПЛ, описанных в зарубежной и отечественной литературе, все же отсутствует единый общепринятый подход к терапии данной патологии. Поэтому проблема совершенствования лечения КПЛ сохраняет свою актуальность и остается комплексной задачей, для решения которой необходимо учитывать клиническую форму дерматоза, его распространенность, длительность существования, выраженность субъективных ощущений, возраст и психоэмоциональный статус больного, сопутствующую патологию. Учитывая это, необходим дальнейший поиск хорошо спланированных исследований, которые будут отвечать всем требованиям эффективности, безопасности и обеспечивать продолжительную ремиссию у больных КПЛ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ioannides D., Vakirlis E., Kemeny L., Marinovic B., Massone C., Murphy R., Nast A., Ronnevig J., Ruzicka T., Cooper S.M., Trüeb R.M., Pujol Vallverdú R.M., Wolf R., Neumann M. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34(7): 1403–1414. DOI: 10.1111/jdv.16464
2. Giuliani M., Troiano G., Cordaro M., Corsalini M., Gioia G., Lo Muzio L., Pignatelli P., Lajolo C. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral. Dis.* 2019; 25(3): 693–709. DOI: 10.1111/odi.12885
3. Guan G., Mei L., Polonowita A., Hussaini H., Seo B., Rich A.M. Malignant transformation in oral lichen planus and lichenoid lesions: a 14-year longitudinal retrospective cohort study of 829 patients in New Zealand. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* 2020; 130(4): 411–418. DOI: 10.1016/j.oooo.2020.07.002
4. Hwang E.C., Choi S.-Y., Kim J.H. Malignant transformation of oral lichen planus and related genetic factors. *International Journal of Oral Biology.* 2020; 45(1): 1–7. DOI: 10.11620/ijob.2020.45.1.1
5. Седова Л.А., Перламутров Ю.Н., Терещенко А.В., Ольховская К.Б. Оптимизация терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2012; 6: 56–59. DOI: 10.25208/vdv755
6. Дороженко И.Ю., Снарская Е.С., Шенберг В.Г. Красный плоский лишай и ассоциированные психосоматические расстройства. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016; 92(4): 27–32. DOI: 10.25208/0042-4609-2016-92-4-27-32
7. Молочкова Ю.В., Молочков В.А., Гринев Н.К. Частота и особенности различных форм красного плоского лишая в Московской области. *Альманах клинической медицины.* 2018; 46(1): 82–87. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-82-87
8. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. Клинический случай красного плоского лишая. *Вятский медицинский вестник.* 2019; 4(64): 100–104. DOI: 10.24411/2220-7880-2019-10046
9. Анисимова И.В., Симонян Л.А. Частота сочетания красного плоского лишая с соматической патологией и местными неблагоприятными факторами полости рта. *Проблемы стоматологии.* 2019; 15(1): 16–22. DOI: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-16-22
10. Sachan S., Chaudhary S.S., Prateek K., Jose M. A prospective study comparing therapeutic efficacy and safety of oral methotrexate and oral prednisone in the

- treatment of generalized cutaneous lichen planus. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. 2017; 16(5): 143–147. DOI: 10.9790/0853-160502143147
11. More Y., Khatu S., Chavan D., Mahajan P., Pawar S., Gokhale N. Evaluation of safety and efficacy of low-dose methotrexate as an alternative treatment option to systemic corticosteroids in generalized lichen planus. *Medical Journal of Dr DY Patil University*. 2017; 10(2): 149. DOI: 10.4103/0975-2870.202094
 12. Lee Y.C., Lee J.S., Jung A.R., Park J.M., Eun Y.G. Factors affecting the result of intralesional corticosteroid injection in patients with oral lichen planus. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol*. 2018; 11(3): 205–209. DOI: 10.21053/ceo.2017.01319
 13. Eyler J.T., Garib G., Thompson K.R., Dahiya M., Swan J.W. Annular atrophic lichen planus responds to hydroxychloroquine and acitretin. *Cutis*. 2017; 100(2): 119–122.
 14. Akram Z., Javed F., Hosein M., Al-Qahtani M.A., Alshehri F., Alzahrani A.I., Vohra F. Photodynamic therapy in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a systematic review. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 2018; 34(3): 167–174. DOI: 10.1111/phpp.12371
 15. Laurberg G., Geiger J.M., Hjorth N., Holm P., Hou-Jensen K., Jacobsen K.U., Nielsen A.O., Pichard J., Serup J., Sparre-Jorgensen A., Sorensen D., Thestrup-Pedersen K., Thomsen K., Unna P., Urup J. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1991; 24(3): 434–437. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70067-c
 16. Atzmony L., Reiter O., Hodak E., Gdalevich M., Mimouni D. Treatments for cutaneous lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Dermatol*. 2016; 17(1): 11–22. DOI: 10.1007/s40257-015-0160-6
 17. Alamri A., Alsenaid A., Ruzicka T., Wolf R. Hypertrophic lichen planus — successful treatment with acitretin. *Dermatol. Ther*. 2016; 29(3): 173–176. DOI: 10.1111/dth.12337
 18. Rallis E., Liakopoulou A., Christodouloupoulos C., Kattoulis A. Successful treatment of bullous lichen planus with acitretin monotherapy. Review of treatment options for bullous lichen planus and case report. *J. Dermatol. Case. Rep*. 2016; 10(4): 62–64. DOI: 10.3315/jdcrr.2016.1235
 19. Deshpande A. Successful use of oral acitretin in oral lichen planus. *Indian Journal of Drugs in Dermatology*. 2017; 3(1): 24. DOI: 10.4103/ijdd.ijdd_9_17
 20. Poon F., De Cruz R., Hall A. Acitretin in erosive penile lichen planus. *Australas J. Dermatol*. 2017; 58(3): e87–e90. DOI: 10.1111/ajd.12506
 21. Guenther L.C., Kunyetz R., Lynde C.W., Sibbald R.G., Toole J., Vender R., Zip C. Acitretin use in dermatology. *J. Cutan. Med. Surg*. 2017; 21(3_suppl): 2S–12S. DOI: 10.1177/1203475417733414
 22. Muthu S.K., Narang T., Saikia U.N., Kanwar A.J., Parsad D., Dogra S. Low-dose oral isotretinoin therapy in lichen planus pigmentosus: an open-label non-randomized prospective pilot study. *Int. J. Dermatol*. 2016; 55(9):1048–1054. DOI: 10.1111/ijd.13293
 23. Shah P., Ugonabo N., Liebman T.N. A case of recalcitrant lichen planus pigmentosus treated by oral isotretinoin. *JAAD Case Rep*. 2020; 6(9): 812–814. DOI: 10.1016/j.jdcrr.2020.06.037
 24. Bakhtiar R., Noor S.M., Paracha M.M. Effectiveness of oral methotrexate therapy versus systemic corticosteroid therapy in treatment of generalised lichen planus. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak*. 2018; 28(7): 505–508. DOI: 10.29271/jcpsp.2018.07.505
 25. Covington M., Roman C., Abdulla F.R. Methotrexate as a treatment of palmoplantar lichen planus. *Cutis*. 2020; 106(2): E5–E7. DOI: 10.12788/cutis.0068
 26. Chopra A., Mittal R.R., Kaur B. Dapsone versus corticosteroids in lichen planus. *Indian J. Dermatol Venereol. Leprol*. 1999; 65(2): 66–68.
 27. Singh A.R., Rai A., Aftab M., Jain S., Singh M. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study. *J. Laryngol. Otol*. 2017; 131(1): 69–76. DOI: 10.1017/S0022215116009658
 28. Verma P., Pandhi D. Topical tacrolimus and oral dapsone combination regimen in lichen planus pigmentosus. *Skinmed*. 2015; 13(5): 351–354.
 29. Bauzá A., España A., Gil P., Lloret P., Vázquez Doval F.J. Successful treatment of lichen planus with sulfasalazine in 20 patients. *Int. J. Dermatol*. 2005; 44(2): 158–162. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2005.02070.x
 30. Jeong S.H., Na H.S., Park S.H., Ahn Y.W., Chung J. Topical sulfasalazine for unresponsive oral lichen planus. *Quintessence Int*. 2016; 47(4): 319–327. DOI: 10.3290/j.qi.a34974
 31. Errichetti E., Figini M., Croatto M., Stinco G. Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. 2018; 11: 91–102. DOI: 10.2147/CCID.S137870
 32. Tsai Y.C., Tsai T.F. Itraconazole in the Treatment of Nonfungal Cutaneous Diseases: A Review. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2019; 9(2): 271–280. DOI: 10.1007/s13555-019-0299-9
 33. Büyük A.Y., Kavala M. Oral metronidazole treatment of lichen planus. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2000; 43(2 Pt 1): 260–262. DOI: 10.1067/mjd.2000.104683
 34. Guo L.N., Shin J.J., Schulte S., Merola J.F. Severe recalcitrant otic lichen planus treated with mycophenolate mofetil. *JAAD Case Rep*. 2020; 8: 1–3. DOI: 10.1016/j.jdcrr.2020.11.023
 35. Samiee N., Taghavi Zenuz A., Mehdipour M., Shokri J. Treatment of oral lichen planus with mucoadhesive mycophenolate mofetil patch: A randomized clinical trial. *Clin. Exp. Dent. Res*. 2020; 6(5): 506–511. DOI: 10.1002/cre2.302
 36. Riahi R.R., Cohen P.R. Hypertrophic Lichen Planus Mimicking Verrucous Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2018; 10(11): e3555. DOI: 10.7759/cureus.3555

37. Масюкова, С. А., Землякова, С. С., Ильина, И. В., Гладько, В. В. Современные подходы к лечению красного плоского лишая. *Health, Food & Biotechnology*. 2019; 1(2): 17–40. DOI: 10.36107/hfb.2019.i2.s162
38. Solimani F., Pollmann R., Schmidt T., Schmidt A., Zheng X., Savai R., Mühlenbein S., Pickert J., Eubel V., Möbs C., Eming R., Hertl M. Therapeutic Targeting of Th17/Tc17 Cells Leads to Clinical Improvement of Lichen Planus. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1808. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01808
39. Niebel D., Wilsmann-Theis D., Wenzel J. Successful treatment of psoriatic arthritis and comorbid annular atrophic lichen planus with etanercept. *J. Dermatol.* 2020; 47(4): 397–401. DOI: 10.1111/1346-8138.15222
40. Kunz M., Urosevic-Maiwald M., Goldinger S.M., Frauchiger A.L., Dreier J., Belloni B., Mangana J., Jenni D., Dippel M., Cozzio A., Guenova E., Kamarachev J., French L.E., Dummer R. Efficacy and safety of oral alitretinoin in severe oral lichen planus—results of a prospective pilot study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30(2): 293–298. DOI: 10.1111/jdv.13444
41. Alsenaid A., Eder I., Ruzicka T., Braun-Falco M., Wolf R. Successful treatment of nail lichen planus with alitretinoin: report of 2 cases and review of the literature. *Dermatology*. 2014; 229(4): 293–296. DOI: 10.1159/000365655
42. Rai R., Kaur I., Kumar B. Low-dose low-molecular-weight heparin in lichen planus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46: 141–143. DOI: 10.4103/2277-9175.115798
43. Орехова Л.Ю., Осипова М.В., Ладыко А.А. Модель развития, профилактики и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Часть II. *Пародонтология*. 2019; 24(1): 57–62. DOI: 10.25636/PMP.1.2019.1.10
44. Malakar S., Saha A. Successful Treatment of Resistant Lichen Planus Pemphigoides with Cyclosporine: A New Hope. *Indian J. Dermatol.* 2016; 61(1): 112–114. DOI: 10.4103/0019-5154.174067
45. Hübner F., Langan E.A., Recke A. Lichen Planus Pemphigoides: From Lichenoid Inflammation to Auto-antibody-Mediated Blistering. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1389. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01389
46. Piñas L., García-García A., Pérez-Sayáns M., Suárez-Fernández R., Alkhraisat M.H., Anitua E. The use of topical corticosteroides in the treatment of oral lichen planus in Spain: A national survey. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal*. 2017; 22(3): e264–e269. DOI: 10.4317/medoral.21435
47. Ramadas A.A., Jose R., Arathy S.L., Kurup S., Chandy M.L., Kumar S.P. Systemic absorption of 0.1% triamcinolone acetonide as topical application in management of oral lichen planus. *Indian J. Dent. Res.* 2016; 27(3): 230–235. DOI: 10.4103/0970-9290.186237
48. Suresh S.S., Chokshi K., Desai S., Malu R., Chokshi A. Medical Management of Oral Lichen Planus: A Systematic Review. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10(2): ZE10–ZE15. DOI: 10.7860/JCDR/2016/16715.7225
49. Iqbal M.A., Yesmin S., Maaisha F., Ibrahim S., Gotame P. Oral lichen planus and its recent management: A review. *Update Dental College Journal*. 2020; 10(2): 29–34. DOI: 10.3329/updcj.v10i2.50179
50. DE Paola M., DE Piano E., Pisani C., Mallarini M., Bilenchi R. Genital hypertrophic lichen planus successfully treated with topical pimecrolimus. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2018; 153(2): 296–298. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05492-X
51. Hettiarachchi P.V.K.S., Hettiarachchi R.M., Jayasinghe R.D., Sitheequ M. Comparison of topical tacrolimus and clobetasol in the management of symptomatic oral lichen planus: A double-blinded, randomized clinical trial in Sri Lanka. *J. Investig. Clin. Dent.* 2017; 8(4): e12237. DOI: 10.1111/jicd.12237
52. Özkur E., Aksu E.K., Gürel M.S., Savaş S. Comparison of topical clobetasol propionate 0.05% and topical tacrolimus 0.1% in the treatment of cutaneous lichen planus. *Postepy. Dermatol. Alergol.* 2019; 36(6): 722–726. DOI: 10.5114/ada.2019.91423
53. Sivaraman S., Santham K., Nelson A., Laliytha B., Azhalvel P., Deepak J.H. A randomized triple-blind clinical trial to compare the effectiveness of topical triamcinolone acetonate (0.1%), clobetasol propionate (0.05%), and tacrolimus orabase (0.03%) in the management of oral lichen planus. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2016; 8(Suppl 1): S86–S89. DOI: 10.4103/0975-7406.191976
54. De Paola M., Fimiani M., Batsikosta A., Pisani C., Bilenchi R. Unilateral hypertrophic lichen planus successfully treated with topical calcipotriol. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2014; 149(2): 274–276.
55. Bayramgürle D., Apaydin R., Bilen N. Limited benefit of topical calcipotriol in lichen planus treatment: A preliminary study. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2002; 13(3): 129–132. DOI: 10.1080/09546630260199497
56. Alsenaid A., Alamri A., Prinz J.C., Ruzicka T., Wolf R. Lichen planus of the lower limbs: successful treatment with psoralen cream plus ultraviolet A photochemotherapy. *Dermatol. Ther.* 2016; 29(2): 109–113. DOI: 10.1111/dth.12321
57. Fernández-Guarino M., Aboín S., Barchino L., Arsua-ga C., Lázaro Ochaita P. Generalized Lichen Planus Treated With Narrowband UV-B Phototherapy: Results From 10 Patients and a Review of the Literature. *Actas. Dermosifiliogr.* 2019; 110(6): 490–493. DOI: 10.1016/j.ad.2018.01.015
58. Solak B., Sevimli Dikicier B., Erdem T. Narrow band ultraviolet B for the treatment of generalized lichen planus. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2016; 35(3): 190–193. DOI: 10.3109/15569527.2015.1074587
59. Молочков А.В., Кильдюшевский А.В., Молочкова Ю.В. Экстракорпоральная фотохимиотерапия типичного и атипичного красного плоского лишая. *Альманах клинической медицины*. 2016; 44(2): 213–220. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-213-220

60. Elshenawy H.M., Eldin A.M., Abdelmonem M.A. Clinical assessment of the efficiency of low level laser therapy in the treatment of oral lichen planus. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2015; 3(4): 717–721. DOI: 10.3889/oamjms.2015.112
61. Cafaro A, Albanese G, Arduino PG, Brocchetto R. Effect of low-level laser irradiation on unresponsive oral lichen planus: early preliminary results in 13 patients. *Photomed. Laser Surg.* 2010; 28(2): 99–103. DOI:10.1089/pho.2009.2655

REFERENCES

1. Ioannides D., Vakirlis E., Kemeny L., Marinovic B., Massone C., Murphy R., Nast A., Ronnevig J., Ruzicka T., Cooper S.M., Trüeb R.M., Pujol Vallverdú R.M., Wolf R., Neumann M. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34(7): 1403–1414. DOI: 10.1111/jdv.16464
2. Giuliani M., Troiano G., Cordaro M., Corsalini M., Gioeco G., Lo Muzio L., Pignatelli P., Lajolo C. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral. Dis.* 2019; 25(3): 693–709. DOI: 10.1111/odi.12885
3. Guan G., Mei L., Polonowita A., Hussaini H., Seo B., Rich A.M. Malignant transformation in oral lichen planus and lichenoid lesions: a 14-year longitudinal retrospective cohort study of 829 patients in New Zealand. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* 2020; 130(4): 411–418. DOI: 10.1016/j.oooo.2020.07.002
4. Hwang E.C., Choi S.-Y., Kim J.H. Malignant transformation of oral lichen planus and related genetic factors. *International Journal of Oral Biology.* 2020; 45(1): 1–7. DOI: 10.11620/ijob.2020.45.1.1
5. Sedova L.A., Perlamutrov Yu.N., Tereshchenko A.V., Ol'hovskaya K.B. Optimization of therapy for erosive and ulcerative lichen planus of the oral mucosa. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2012; 6: 56–59 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25208/vdv755
6. Dorozhenok I.Yu., Snarskaya E.S., Shenberg V.G. Lichen planus and associated psychosomatic disorders. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2016; 92(4): 27–32 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25208/0042-4609-2016-92-4-27-32
7. Molochkova Yu.V., Molochkov V.A., Grineva N.K. Prevalence and characteristics of various types of lichen planus in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018; 46(1): 82–87 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-82-87
8. Zakhur I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A. Clinical case of lichen planus. *Medical Newsletter of Vyatka.* 2019; 4(64): 100–104 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2220-7880-2019-10046
9. Anisimova I.V., Simonyan L.A. The frequency of combination of oral lichen planus with somatic pathology and local unfavorable factors of the oral cavity. *Actual Problems in Dentistry.* 2019; 15(1): 16–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-16-22
10. Sachan S., Chaudhary S.S., Prateek K., Jose M. A prospective study comparing therapeutic efficacy and safety of oral methotrexate and oral prednisone in the treatment of generalized cutaneous lichen planus. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS).* 2017; 16(5): 143–147. DOI: 10.9790/0853-160502143147
11. More Y., Khatu S., Chavan D., Mahajan P., Pawar S., Gokhale N. Evaluation of safety and efficacy of low-dose methotrexate as an alternative treatment option to systemic corticosteroids in generalized lichen planus. *Medical Journal of Dr DY Patil University.* 2017; 10(2): 149. DOI: 10.4103/0975-2870.202094
12. Lee Y.C., Lee J.S., Jung A.R., Park J.M., Eun Y.G. Factors affecting the result of intralesional corticosteroid injection in patients with oral lichen planus. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2018; 11(3): 205–209. DOI: 10.21053/ceo.2017.01319
13. Eyler, J.T., Garib, G., Thompson, K.R., Dahiya, M., Swan, J.W. Annular atrophic lichen planus responds to hydroxychloroquine and acitretin. *Cutis.* 2017; 100(2): 119–122.
14. Akram Z., Javed F., Hosein M., Al-Qahtani M.A., Alshehri F., Alzahrani A.I., Vohra F. Photodynamic therapy in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a systematic review. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2018; 34(3): 167–174. DOI: 10.1111/phpp.12371
15. Laurberg G., Geiger J.M., Hjorth N., Holm P., Hou-Jensen K., Jacobsen K.U., Nielsen A.O., Pichard J., Serup J., Sparre-Jorgensen A., et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 24(3): 434–437. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70067-c
16. Atzmony L., Reiter O., Hodak E., Gdalevich M., Mirmouni D. Treatments for cutaneous lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2016; 17(1): 11–22. DOI: 10.1007/s40257-015-0160-6
17. Alamri A., Alsenaid A., Ruzicka T., Wolf R. Hypertrophic lichen planus — successful treatment with acitretin. *Dermatol. Ther.* 2016; 29(3): 173–176. DOI: 10.1111/dth.12337
18. Rallis E., Liakopoulou A., Christodouloupoulos C., Katoulis A. Successful treatment of bullous lichen planus with acitretin monotherapy. Review of treatment options for bullous lichen planus and case report. *J. Dermatol. Case. Rep.* 2016; 10(4): 62–64. DOI: 10.3315/jdcr.2016.1235
19. Deshpande A. Successful use of oral acitretin in oral lichen planus. *Indian Journal of Drugs in Dermatology.* 2017; 3(1): 24. DOI: 10.4103/ijdd.ijdd_9_17

20. Poon F., De Cruz R., Hall A. Acitretin in erosive penile lichen planus. *Australas J. Dermatol.* 2017; 58(3): e87–e90. DOI: 10.1111/ajd.12506
21. Guenther L.C., Kunyetz R., Lynde C.W., Sibbald R.G., Toole J., Vender R., Zip C. Acitretin use in dermatology. *J. Cutan. Med. Surg.* 2017; 21(3_suppl): 2S–12S. DOI: 10.1177/1203475417733414
22. Muthu S.K., Narang T., Saikia U.N., Kanwar A.J., Parsad D., Dogra S. Low-dose oral isotretinoin therapy in lichen planus pigmentosus: an open-label non-randomized prospective pilot study. *Int. J. Dermatol.* 2016; 55(9):1048–1054. DOI: 10.1111/ijd.13293
23. Shah P., Ugonabo N., Liebman T.N. A case of recalcitrant lichen planus pigmentosus treated by oral isotretinoin. *JAAD Case Rep.* 2020; 6(9): 812–814. DOI: 10.1016/j.jdc.2020.06.037
24. Bakhtiar R., Noor S.M., Paracha M.M. Effectiveness of oral methotrexate therapy versus systemic corticosteroid therapy in treatment of generalised lichen planus. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* 2018; 28(7): 505–508. DOI: 10.29271/jcpsp.2018.07.505
25. Covington M., Roman C., Abdulla F.R. Methotrexate as a treatment of palmoplantar lichen planus. *Cutis.* 2020; 106(2): E5–E7. DOI: 10.12788/cutis.0068
26. Chopra A., Mittal R.R., Kaur B. Dapsone versus corticosteroids in lichen planus. *Indian J. Dermatol Venereol. Leprol.* 1999; 65(2): 66–68.
27. Singh A.R., Rai A., Aftab M., Jain S., Singh M. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study. *J. Laryngol. Otol.* 2017; 131(1): 69–76. DOI: 10.1017/S0022215116009658
28. Verma P., Pandhi D. Topical tacrolimus and oral dapsone combination regimen in lichen planus pigmentosus. *Skinmed.* 2015; 13(5): 351–354.
29. Bauzá A., España A., Gil P., Lloret P., Vázquez Doval F.J. Successful treatment of lichen planus with sulfasalazine in 20 patients. *Int. J. Dermatol.* 2005; 44(2): 158–162. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2005.02070.x
30. Jeong S.H., Na H.S., Park S.H., Ahn Y.W., Chung J. Topical sulfasalazine for unresponsive oral lichen planus. *Quintessence Int.* 2016; 47(4): 319–327. DOI: 10.3290/j.qi.a34974
31. Errichetti E., Figini M., Croatto M., Stinco G. Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2018; 11: 91–102. DOI: 10.2147/CCID.S137870
32. Tsai Y.C., Tsai T.F. Itraconazole in the Treatment of Nonfungal Cutaneous Diseases: A Review. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 2019; 9(2): 271–280. DOI: 10.1007/s13555-019-0299-9
33. Büyük A.Y., Kavala M. Oral metronidazole treatment of lichen planus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43(2 Pt 1): 260–262. DOI: 10.1067/mjd.2000.104683
34. Guo L.N., Shin J.J., Schulte S., Merola J.F. Severe recalcitrant otic lichen planus treated with mycophenolate mofetil. *JAAD Case Rep.* 2020; 8: 1–3. DOI: 10.1016/j.jdc.2020.11.023
35. Samiee N., Taghavi Zenuz A., Mehdipour M., Shokri J. Treatment of oral lichen planus with mucoadhesive mycophenolate mofetil patch: A randomized clinical trial. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2020; 6(5): 506–511. DOI: 10.1002/cre2.302
36. Riahi R.R., Cohen P.R. Hypertrophic Lichen Planus Mimicking Verrucous Lupus Erythematosus. *Cureus.* 2018; 10(11): e3555. DOI: 10.7759/cureus.3555
37. Masyukova, S.A., Zemlyakova, S.S., Ilyina, I.V., Gladko, V.V. Modern approaches to the treatment of lichen planus. *Health, Food & Biotechnology.* 2019; 1(2): 17–40 (In Russ., English abstract). DOI: 10.36107/hfb.2019.i2.s162
38. Solimani F., Pollmann R., Schmidt T., Schmidt A., Zheng X., Savai R., Mühlenbein S., Pickert J., Eubel V., Möbs C., Eming R., Hertl M. Therapeutic Targeting of Th17/Tc17 Cells Leads to Clinical Improvement of Lichen Planus. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1808. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01808
39. Niebel D., Wilsmann-Theis D., Wenzel J. Successful treatment of psoriatic arthritis and comorbid annular atrophic lichen planus with etanercept. *J. Dermatol.* 2020; 47(4): 397–401. DOI: 10.1111/1346-8138.15222
40. Kunz M., Urosevic-Maiwald M., Goldinger S.M., Frauchiger A.L., Dreier J., Belloni B., Mangana J., Jenni D., Dippel M., Cozzio A., Guenova E., Karamachev J., French L.E., Dummer R. Efficacy and safety of oral alitretinoin in severe oral lichen planus-results of a prospective pilot study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30(2): 293–298. DOI: 10.1111/jdv.13444
41. Alsenaid A., Eder I., Ruzicka T., Braun-Falco M., Wolf R. Successful treatment of nail lichen planus with alitretinoin: report of 2 cases and review of the literature. *Dermatology.* 2014; 229(4): 293–296. DOI: 10.1159/000365655
42. Rai R., Kaur I., Kumar B. Low-dose low-molecular-weight heparin in lichen planus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46: 141–143. DOI: 10.4103/2277-9175.115798
43. Orekhova L.Yu., Osipova M.V., Ladyko A.A. Model of development, prevention and treatment of oral lichen planus. Part II. *Parodontologiya.* 2019; 24(1): 57–62 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25636/PMP.1.2019.1.10
44. Malakar S., Saha A. Successful Treatment of Resistant Lichen Planus Pemphigoides with Cyclosporine: A New Hope. *Indian J. Dermatol.* 2016; 61(1): 112–114. DOI: 10.4103/0019-5154.174067
45. Hübner F., Langan E.A., Recke A. Lichen Planus Pemphigoides: From Lichenoid Inflammation to Autoantibody-Mediated Blistering. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1389. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01389
46. Piñas L., García-García A., Pérez-Sayáns M., Suárez-Fernández R., Alkhraisat M.H., Anitua E. The use of topical corticosteroids in the treatment of oral

- lichen planus in Spain: A national survey. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* 2017; 22(3): e264–e269. DOI: 10.4317/medoral.21435
47. Ramadas A.A., Jose R., Arathy S.L., Kurup S., Chandy M.L., Kumar S.P. Systemic absorption of 0.1% triamcinolone acetonide as topical application in management of oral lichen planus. *Indian J. Dent. Res.* 2016; 27(3): 230–235. DOI: 10.4103/0970-9290.186237
 48. Suresh S.S., Chokshi K., Desai S., Malu R., Chokshi A. Medical Management of Oral Lichen Planus: A Systematic Review. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10(2): ZE10–ZE15. DOI: 10.7860/JCDR/2016/16715.7225
 49. Iqbal M.A., Yesmin S., Maaisha F., Ibrahim S., Gotame P. Oral lichen planus and its recent management: A review. *Update Dental College Journal.* 2020; 10(2): 29–34. DOI: 10.3329/updcj.v10i2.50179
 50. DE Paola M., DE Piano E., Pisani C., Mallarini M., Bilenchi R. Genital hypertrophic lichen planus successfully treated with topical pimecrolimus. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2018; 153(2): 296–298. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05492-X
 51. Hettiarachchi P.V.K.S., Hettiarachchi R.M., Jayasinghe R.D., Sitheequ M. Comparison of topical tacrolimus and clobetasol in the management of symptomatic oral lichen planus: A double-blinded, randomized clinical trial in Sri Lanka. *J. Investig. Clin. Dent.* 2017; 8(4): e12237. DOI: 10.1111/jicd.12237
 52. Özkur E., Aksu E.K., Gürel M.S., Savaş S. Comparison of topical clobetasol propionate 0.05% and topical tacrolimus 0.1% in the treatment of cutaneous lichen planus. *Postepy. Dermatol. Alergol.* 2019; 36(6): 722–726. DOI: 10.5114/ada.2019.91423
 53. Sivaraman S., Santham K., Nelson A., Laliytha B., Azhalvel P., Deepak J.H. A randomized triple-blind clinical trial to compare the effectiveness of topical triamcinolone acetonate (0.1%), clobetasol propionate (0.05%), and tacrolimus orabase (0.03%) in the management of oral lichen planus. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2016; 8(Suppl 1): S86–S89. DOI: 10.4103/0975-7406.191976
 54. De Paola M., Fimiani M., Batsikosta A., Pisani C., Bilenchi R. Unilateral hypertrophic lichen planus successfully treated with topical calcipotriol. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2014; 149(2): 274–276.
 55. Bayramgürle D., Apaydin R., Bilen N. Limited benefit of topical calcipotriol in lichen planus treatment: A preliminary study. *The Journal of Dermatological Treatment.* 2002; 13(3): 129–132. DOI: 10.1080/09546630260199497
 56. Alsenaid A., Alamri A., Prinz J.C., Ruzicka T., Wolf R. Lichen planus of the lower limbs: successful treatment with psoralen cream plus ultraviolet A photochemotherapy. *Dermatol. Ther.* 2016; 29(2): 109–113. DOI: 10.1111/dth.12321
 57. Fernández-Guarino M., Aboín S., Barchino L., Arsua-ga C., Lázaro Ochaita P. Generalized Lichen Planus Treated With Narrowband UV-B Phototherapy: Results From 10 Patients and a Review of the Literature. *Actas. Dermosifiliogr.* 2019; 110(6): 490–493. DOI: 10.1016/j.ad.2018.01.015
 58. Solak B., Sevimli Dikicier B., Erdem T. Narrow band ultraviolet B for the treatment of generalized lichen planus. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2016; 35(3): 190–193. DOI: 10.3109/15569527.2015.1074587
 59. Solak B., Sevimli Dikicier B., Erdem T. Narrow band ultraviolet B for the treatment of generalized lichen planus. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2016; 35(3): 190–193. DOI: 10.3109/15569527.2015.1074587
 60. Molochkov A.V., Kil'dyushevskiy A.V., Molochkova Yu.V. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of typical and atypical lichen planus rubrum. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016; 44(2): 213–220 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-213-220
 61. Elshenawy H.M., Eldin A.M., Abdelmonem M.A. Clinical assessment of the efficiency of low level laser therapy in the treatment of oral lichen planus. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2015; 3(4): 717–721. DOI: 10.3889/oamjms.2015.112
 62. Cafaro A., Albanese G., Arduino PG, Broccoletti R. Effect of low-level laser irradiation on unresponsive oral lichen planus: early preliminary results in 13 patients. *Photomed. Laser Surg.* 2010; 28(2): 99–103. DOI: 10.1089/pho.2009.2655.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тлиш М.М.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; составление научного дизайна; подготовка и презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Осмоловская П.С.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tlish M.M.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; design of scientific layout; creation and presentation of published work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Osmolovskaya P.S.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

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

<https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>

Осмоловская Полина Сергеевна* — ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6764-0796>

Контактная информация: e-mail: osmolovskaya_polina@mail.ru; тел.: +7(961) 818-13-97;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

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

<https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>

Polina S. Osmolovskaya* — Research Assistant, Chair of Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6764-0796>

Contact information: e-mail: osmolovskaya_polina@mail.ru, tel.: +7(961) 818-13-97;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫЙ ТРАНСФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ ПРИ БИХОРИАЛЬНОЙ БИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е. К. Гордеева^{1,2,*}, А. В. Поморцев¹, И. Б. Васина², М. А. Асриянц¹,
Т. А. Садовникова²

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

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Ведение многоплодной беременности, осложненной развитием фето-фетального трансфузионного синдрома, является одной из наиболее сложных задач современного акушерства. Данный синдром развивается у 10–20% монохориальных биамниотических двоен, и при отсутствии коррекции этого состояния в 80–100% случаев отмечается гибель одного или обоих плодов, особенно при раннем развитии данного синдрома. Несмотря на то что фето-фетальный трансфузионный синдром, как правило, наблюдается у пациенток с монохориальной плацентой, необходимо помнить о важных исключениях: сосудистые плацентарные анастомозы описаны и у пациенток с бихориальной монозиготной двойней. Предполагается, что заболевание развивается вследствие дисбаланса кровотока между двумя бихориальными близнецами из-за наличия плацентарных сосудистых анастомозов.

Описание клинического случая. Пациентка С., 32 года, обратилась в кабинет перинатальной диагностики Краевого перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края с предварительным диагнозом: беременность 22 недели 5 дней. Двойня бихориальная биамниотическая. Угрожающие очень ранние преждевременные роды. Два рубца на матке после двух операций кесарева сечения. Гестационный сахарный диабет.

Изучены медицинские документы: история болезни, индивидуальная карта течения беременности. На протяжении беременности проводились регулярные ультразвуковые исследования с оценкой основных фетометрических параметров плодов, оценкой динамики развития фето-фетального трансфузионного синдрома, проведением доплерометрии.

Ультразвуковые проявления гемодинамических нарушений, лежащих в основе развития фето-фетального трансфузионного синдрома, были выявлены на первом скрининговом ультразвуковом исследовании в 11–13 недель 6 дней беременности в виде увеличения толщины воротникового пространства у одного из плодов. При обследовании плодов в 28 недель был выявлен ключевой диагностический критерий фето-фетального трансфузионного синдрома — многоводие у одного плода и маловодие у другого плода. Эти данные позволили предположить наличие анастомозов в плаценте, что и было подтверждено при морфологическом исследовании плаценты.

Заключение. В результате своевременной диагностики и коррекции возникших осложнений удалось пролонгировать беременность в условиях стационара до 33–34 недель. Родились двое живых мальчиков с оценкой по шкале Апгар на 7–8 баллов у каждого ребенка.

Ключевые слова: бихориальная биамниотическая двойня, фето-фетальный трансфузионный синдром, ультразвуковая диагностика, послед

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гордеева Е.К., Поморцев А.В., Васина И.Б., Асриянц М.А., Садовникова Т.А. Фето-фетальный трансфузионный синдром при бихориальной биамниотической двойне: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 120–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-120-134>

Поступила 18.09.2020

Принята после доработки 11.02.2021

Опубликована 27.04.2021

FOETO-FOETAL TRANSFUSION SYNDROME IN DICHORIONIC DIAMNIOTIC TWINS: A CLINICAL CASE

Elena K. Gordeeva^{1,2,*}, Alexey V. Pomortsev¹, Irina B. Vasina², Maria A. Asriants¹, Tatyana A. Sadovnikova²

¹ Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Children's Territorial Clinical Hospital

Pobedy sq., 1, Krasnodar, 350007, Russia

ABSTRACT

Background. Management of multiple gestation complicated by the foeto-foetal transfusion syndrome is among most intricate modern obstetric issues. The syndrome develops in 10–20% of monochorionic diamniotic twins leading to 80–100% mortality in one or both twins if left uncorrected, especially in early syndrome cases. Although foeto-foetal transfusion usually develops with monochorionic placentae, there are notable exceptions of vascular placental anastomoses reported with dichorionic monozygotic twins. The disease supposedly entails from an imbalanced blood interflow between dichorionic twins due to placental vascular anastomoses.

Clinical Case Description. Patient S., 32 yo, visited perinatal diagnostics at the Territorial Perinatal Centre of the Children's Territorial Clinical Hospital with a preliminary diagnosis: 22 weeks and 5 days' pregnancy. Dichorionic diamniotic twins. Threat of extremely preterm birth. Two caesarean uterine scars. Gestational diabetes mellitus.

Medical files: patient history, pregnancy calendar. Pregnancy was regularly monitored with main ultrasound foetometry, foeto-foetal transfusion dynamics control and Doppler velocimetry.

Ultrasonographic signs of abnormal haemodynamics underlying the foeto-foetal transfusion syndrome were detected at the first scan at 11–13 weeks 6 days' term as collar space thickening in one foetus. Hydramnios in one foetus and oligohydramnios in the other were diagnosed at 28 weeks' gestation conclusively indicating the foeto-foetal transfusion syndrome. This evidence suggested the formation of placental anastomoses, which was confirmed morphologically in placenta examination.

Conclusion. A timely diagnosis and correction of emerging complications allowed prolongation of pregnancy in hospital conditions to 33–34 weeks. Both boys were live-born with Apgar score 7–8.

Keywords: dichorionic diamniotic twins, foeto-foetal transfusion syndrome, ultrasonic diagnosis, placenta

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

For citation: Gordeeva E.K., Pmortsev A.V., Vasina I.B., Asriants M.A., Sadovnikova T.A. Foeto-foetal transfusion syndrome in dichorionic diamniotic twins: a clinical case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 120–134. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-120-134>

Submitted 18.09.2020

Revised 11.02.2021

Published 27.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается увеличение количества многоплодных беременностей, что связано с активным внедрением вспомогательных репродуктивных технологий, поэтому изучение данной проблемы является крайне актуальным [1, 2]. Но рост числа многоплодных беременностей приводит также и к увеличению количества осложнений беременности [3]. Именно поэтому необходимо более тщательное изучение эхографических признаков нормально-го течения, а также особенностей и осложнений течения многоплодной беременности.

При многоплодной беременности возможно развитие специфических, нехарактерных для одноплодной беременности осложнений, основными из которых являются синдром фето-фетальной гемотрансфузии, синдром обратной артериальной перфузии (синдром акардии), внутриутробная гибель одного из плодов [1–3]. Ведение многоплодной беременности, осложненной развитием фето-фетального трансфузионного синдрома, является одной из наиболее сложных задач современного акушерства. Данный синдром развивается у 10–20% монохориальных биамниотических двоен, и при отсутствии коррекции этого состояния в 80–100% случаев отмечается гибель одного или обоих плодов, особенно при раннем развитии данного синдрома. Несмотря на то что фето-фетальный трансфузионный синдром, как правило, наблюдается у пациенток с монохориальной плацентой, необходимо помнить о важных исключениях: сосудистые плацентарные анастомозы описаны и у пациенток с бихориальной монозиготной двойней [4–6]. Предполагается, что заболевание развивается вследствие дисбаланса кровотока между двумя бихориальными близнецами из-за наличия плацентарных сосудистых анастомозов. Повышение периферической резистентности плацентарного кровотока способствует шунтированию крови к другому плоду — реципиенту. Таким образом, состояние плода-донора нарушается в результате гиповолемии, которая возникает вследствие потери крови и гипоксии на фоне плацентарной недостаточности, у него развивается анурия и, как правило, задержка роста. К плоду-реци-

пиенту поступает избыточное количество крови из анастомозов в плаценте, и у него наблюдается гипervолемия. Плод-реципиент компенсирует увеличение объема циркулирующей крови полиурией, состояние его нарушается вследствие сердечной недостаточности, которая развивается в связи с увеличением пред- и постнагрузки на сердце.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Пациентка С., 32 года, беременность 22 недели 5 дней, госпитализирована в отделение патологии беременных Краевого перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ) с жалобами на тянущие боли внизу живота нерегулярного характера. Пациентка была направлена в кабинет перинатальной диагностики Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ для проведения ультразвукового исследования и находилась под нашим наблюдением с момента ее поступления в стационар до родоразрешения.

Акушерско-гинекологический анамнез (источник — обменная карта беременной, медицинская карта стационарного больного). Менструальный цикл — 28 дней, регулярный, менструальные кровотечения 5–6 дней. Начало половой жизни с 18 лет в официально зарегистрированном браке. Предыдущие беременности: 2010 г. — роды срочные, родоразрешение путем кесарева сечения, один плод мужского пола, вес 3730 г, гипоксия плода; 2014 г. — роды срочные, плановое кесарево сечение, один плод женского пола, вес 3570 г, без особенностей; 2015 г. — искусственный аборт, срок 5 недель; 2017 г. — две замершие беременности, вакуум-аспирация полости матки, срок 8–9 недель.

Наследственный анамнез: учитывая замершие беременности, обследована у гематолога, выставлен диагноз — наследственная предрасположенность к тромботическим осложнениям.

Течение беременности: Беременность шестая, наступила самостоятельно. Первый день последней менструации 11 ноября 2018 года. Пациентка наблюдалась в женской консультации Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ. Поставлена на учет в сроке 9 недель беременности 17 января 2019 года. С 5-й недели беременности по назначению гематолога пациентка принимала антикоагулянтную терапию (эноксапарин натрия, 4000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, один раз в сутки, подкожно) с отменой за два дня до родоразрешения.

По данным УЗИ скрининга первого триместра (12–13 недель) определяется бихориальная биамниотическая двойня, проведена фетоме-

трия плодов [7–10]: копчико-теменной размер 66/67 мм (срок 12 недель 5 дней), бипариетальный размер плодов 20/20, толщина воротникового пространства 1,6/4,1 мм (рис. 1 и 2), наличие носовой кости у обоих плодов, маркеры хромосомных аномалий у второго плода; у первого плода хорион расположен по задней стенке слева, определяется краевое прикрепление пуповины к хориону; у второго плода хорион расположен по передней стенке слева, отмечается «соединение» пластин хориона на расстоянии 5 мм.

Консультации специалистов. В 13 недель консультирована врачом-генетиком в медико-генетической консультации государственного



Рис. 1. Эхограмма первого плода (нормальная толщина воротникового пространства).

Fig. 1. Ultrasound of first foetus, normal collar space thickness.



Рис. 2. Эхограмма второго плода (расширение толщины воротникового пространства).

Fig. 2. Ultrasound of second foetus, reinforced collar space.

бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»). Заключение: выявлен повышенный риск по хромосомной патологии для второго плода. Учитывая наличие маркеров хромосомных аномалий только у одного плода, рекомендовано дальнейшее наблюдение в условиях женской консультации Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ.

Течение беременности до 20 недель без особенностей.

Второй ультразвуковой скрининг был проведен в условиях женской консультации Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ [11, 12] в 20 недель беременности. Предполагаемый вес плодов 600/650 г. У первого плода плацента по задней стенке слева, на 24 мм выше области внутреннего зева, 0 степени зрелости, краевое приращение пуповины к плаценте. У второго плода плацента расположена по передней стенке слева, на нормальном месте от внутреннего зева, 0 степени зрелости, отмечается «соединение» плацентарных пластин на расстоянии 12 мм; максимальный вертикальный карман амниотической жидкости у обоих плодов — 5,7/6,4 см. Анатомия обоих плодов без особенностей, норма для гестационного срока. Толщина миометрия в нижней трети передней стенки матки 1,9 мм. Длина шейки матки — 37 мм, внутренний зев сомкнут. Нарушений гемодинамики у обоих плодов не выявлено.

На 21-й неделе у пациентки появились жалобы на тянущие боли внизу живота. Была проведена коррекция антикоагулянтной терапии (эноксапарин натрия, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, один раз в сутки, подкожно) и назначена спазмолитическая терапия (Магне-В₆ Форте 3 раза в день). Проводимое лечение положительного эффекта не дало. Беременная повторно обратилась через 10 дней в приемный покой Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ МЗ КК.

Физикальная диагностика

Данные гинекологического осмотра по данным истории ведения беременности. Общее состояние удовлетворительное. Шевеление плодов ощущает хорошо. При пальпации матки и область рубца безболезненные. Сердцебиение плодов ясное, ритмичное, до 146 уд./мин. Положение первого плода продольное, второго плода — вынужденное. Предлежит головка первого плода над входом в малый таз. Отеков нет. Выделений из половых путей нет.

Предварительный диагноз

Беременность 22–23 недели. Двойня бихориальная биамниотическая. Угрожающие очень ранние преждевременные роды. Два рубца на матке после двух операций кесарева сечения. Наследственная предрасположенность к тромботическим осложнениям. Гестационный сахарный диабет.

Сопутствующие гинекологические заболевания: эндометриоз, железистая гиперплазия эндометрия, киста бартолиниевой железы. *Сопутствующие заболевания:* хронический цистит, ремиссия. Миопия слабой степени.

Диагностические процедуры

Лабораторные и инструментальные исследования

В биохимическом анализе крови: повышение уровня глюкозы до 6,0 ммоль/л.

Ультразвуковое исследование (цервикометрия): при трансвагинальном измерении длина шейки матки по цервикальному каналу 18,7 мм, диаметр внутреннего зева 18 мм (рис. 3). Толщина миометрия в нижней трети передней стенки матки 1,7 мм (рис. 4).

На основании появления истмико-цервикальной недостаточности, повышения уровня глюкозы, наличия болей в области рубца после кесарева сечения беременная была госпитализирована в отделение патологии беременности Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ.

Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 5.

Дифференциальная диагностика

При беременности двойней возможно развитие специфических осложнений, характерных как для монохориального, так и для бихориального типов плацентации. Одним из таких осложнений является фето-фетальный трансфузионный синдром. При бихориальной двойне он может формироваться при наличии артериовенозных анастомозов при рядом расположенных плацентарных пластинах. Помимо фето-фетального трансфузионного синдрома при беременности двойней существует риск развития таких состояний, как врожденные пороки или задержка внутриутробного развития одного из плодов. Во втором триместре беременности патогномичными признаками фето-фетального трансфузионного синдрома у плода-донора являются задержка роста и выраженное маловодие (рис. 6). При задержке внутриутробного развития одного из плодов отмечается выраженное раз-

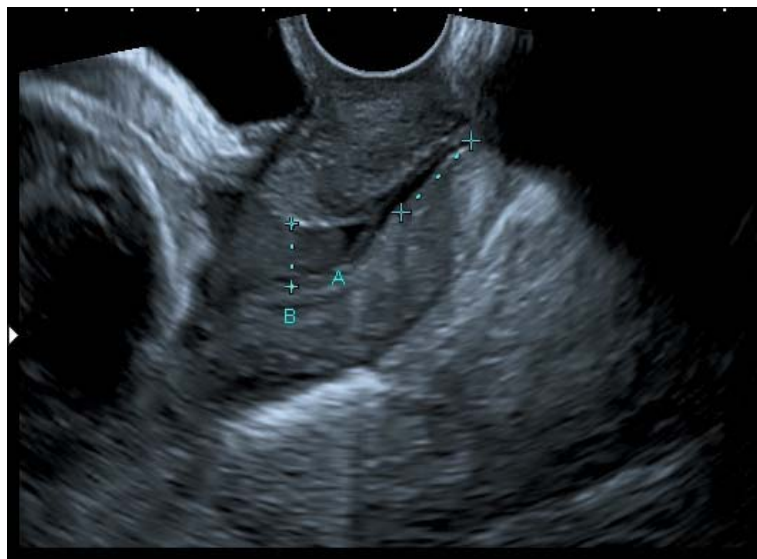


Рис. 3. Эхограмма шейки матки (истмико-цервикальная недостаточность).
Fig. 3. Cervical ultrasound, isthmic-cervical incompetence.



Рис. 4. Эхограмма толщины миометрия в нижнем сегменте матки (зона послеоперационного рубца).
Fig. 4. Echogram of the thickness of the myometrium in the lower segment of the uterus (postoperative scar area).

личие предполагаемой массы плодов, но количество околоплодных вод у обоих плодов было нормальным. При фето-фетальном трансфузионном синдроме наличие столь выраженного различия предполагаемой массы плодов невозможно без изменения количества околоплодных вод с появлением маловодья у меньшего плода и выраженного многоводья у большего. Таким образом, разница в количестве околоплодных вод при выраженном различии предполагаемой массы плодов позволяет предположить фето-фетальный трансфузионный синдром.

Медицинские вмешательства

В период первичной госпитализации в 22–23 недели в отделении патологии беремен-

ных Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ пациентка получала антикоагулянтную терапию (эноксапарин натрия, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, один раз в сутки, подкожно) и спазмолитическую терапию (Магне-В₆ Форте 3 раза в день, папаверин 20 мг 3 раза в день *per rect*), гормональную терапию (Дюфастон 10 мг 2 раза в день), проведена коррекция питания, назначен стол № 9.

На фоне проводимой медикаментозной терапии отмечена положительная динамика (уровень глюкозы составил до 4,3 ммоль/л, при цервикометрии длина шейки матки 36 мм, внутренний зев закрыт, жалоб на ухудшение самочувствия и наличие болей нет), через 10 дней после

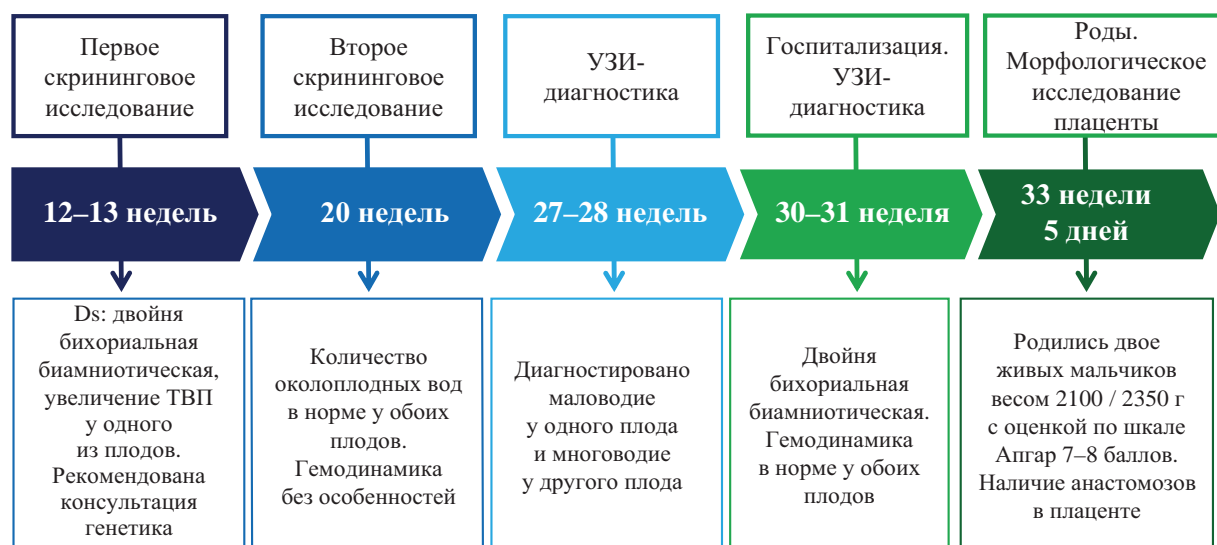


Рис. 5. Хронология развития фето-фетального синдрома при многоплодной беременности у пациентки С.: ключевые события.

Fig. 5. Sequence of foeto-foetal syndrome during multiple gestation in patient S., key events.

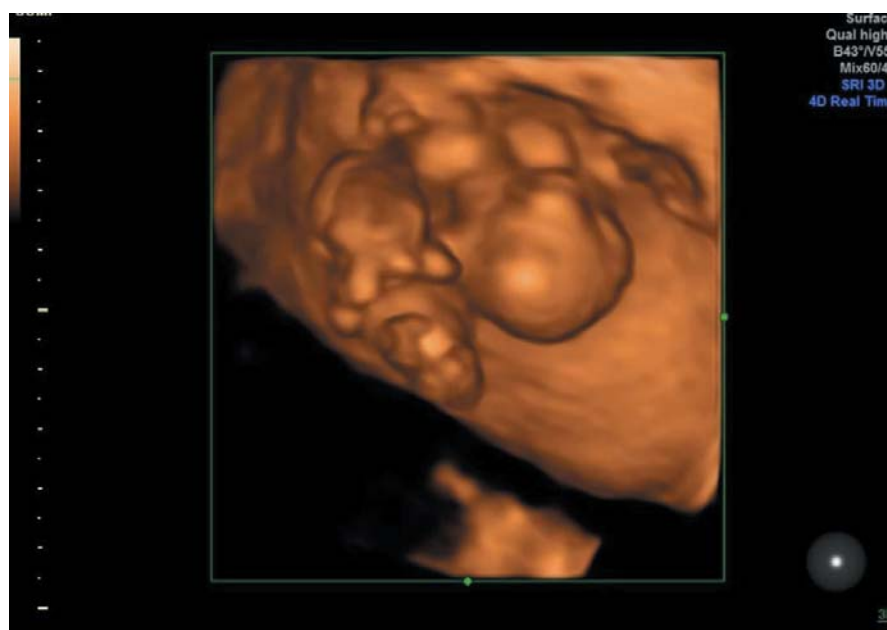


Рис. 6. Эхограмма дихориальной диамниотической двойни в объемной реконструкции при фето-фетальном трансфузионном синдроме (дискордантное развитие плодов).

Fig. 6. 3D ultrasound rendering of dichorionic diamniotic twins with foeto-foetal transfusion syndrome, discordant foetal development.

госпитализации выписана домой под наблюдение врачей женской консультации.

В 27–28 недель проведено УЗИ по желанию пациентки. Предполагаемый вес плода 850/1000 г, плацента первого плода расположена по задней стенке матки слева, на 25 мм выше области внутреннего зева, отмечается краевое прикрепление пуповины к плаценте, 2-й степени зрелости; плацента второго плода расположена по передней стенке слева, на нормальном месте, 2-й степени зрелости, плацентарные пластины «соединены»

на расстоянии 16 мм максимальный вертикальный карман 2/15 см (маловодие/многоводие). Анатомия обоих плодов норма для гестационного срока. Длина шейки матки 22 мм, внутренний зев закрыт. Толщина миометрия в нижней трети передней стенки матки 1,8 мм. Заключение: Беременность 28 нед. Двойня бихориальная биамниотическая, дискордантное развитие плодов. Фето-фетальный трансфузионный синдром. Маловодие у первого плода. Многоводие у второго



Рис. 7. Эхограмма сращения плацент при бихориальной биамниотической двойне — лямбда (λ)-признак.
Fig. 7. Ultrasound of placental fusion in dichorionic diamniotic twins, λ-sign.

плода. Первый плод маловесный для срока гестации. Истмико-цервикальная недостаточность.

Беременной рекомендована госпитализация для коррекции выявленного патологического состояния, пациентка отказалась от госпитализации.

В сроке беременности 31 неделя появились боли в области живота, беременная обратилась в приемное отделение Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ. На данный момент беременная получала антикоагулянтную терапию (эноксапарин натрия, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, один раз в сутки, подкожно) и спазмолитическую терапию (Магне-В₆ Форте 3 раза в день). По данным УЗИ: предполагаемый вес плода 1700/1950 г; определяется единая плацента, которая располагается по задней и левой боковой стенках матки, на нормальном месте от внутреннего зева, 2-й степени зрелости, в центре определяется амниотическая перегородка, у первого плода определяется краевое прикрепление пуповины к плаценте, у второго — центральное (рис. 7); максимальный вертикальный карман 2,5/14,7 см. Анатомия обоих плодов норма для гестационного срока. Длина шейки матки по цервикальному каналу 5 мм, диаметр внутреннего зева 17 мм. Толщина миометрия в нижней трети передней стенки матки 1,0 мм. Заключение: беременность 31–32 недели. Двойня бихориальная биамниотическая. Фето-фетальный трансфузионный синдром. Маловодие у первого плода. Многоводие

у второго плода. Фето-плацентарная недостаточность. Удовлетворительный прирост у первого плода по сравнению с данными прошлых УЗИ. Истмико-цервикальная недостаточность. Гемодинамика в норме у обоих плодов. На основании данных УЗИ и жалоб беременную госпитализировали в отделение патологии беременности Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ.

В 33 недели, в условиях Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ, отошли воды, проведено дополнительное исследование (КТГ плодов: 6 баллов у первого плода и 6 баллов у второго плода). Учитывая ухудшение состояния плодов, принято решение о родоразрешении. Проведена лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением кожного рубца, кесарево сечение по Дерфлеру. Метропластика. Хирургическая стерилизация.

Патолого-анатомическое исследование плаценты

Проведено морфологическое исследование плаценты (10.07.2019 г.).

Макроскопическое описание (рис. 8). Пуповина первого плода — длина 18 см, диаметр 1,5 см, второго — 20 см, диаметр 1,5 см. Прикрепление пуповины у первого плода — краевое, у второго — парацентральное. Плодные оболочки первого и второго плодов тонкие, блестящие, серо-розовые. Масса плаценты 796 г, размер 25×22×2 см, материнская поверхность равномер-

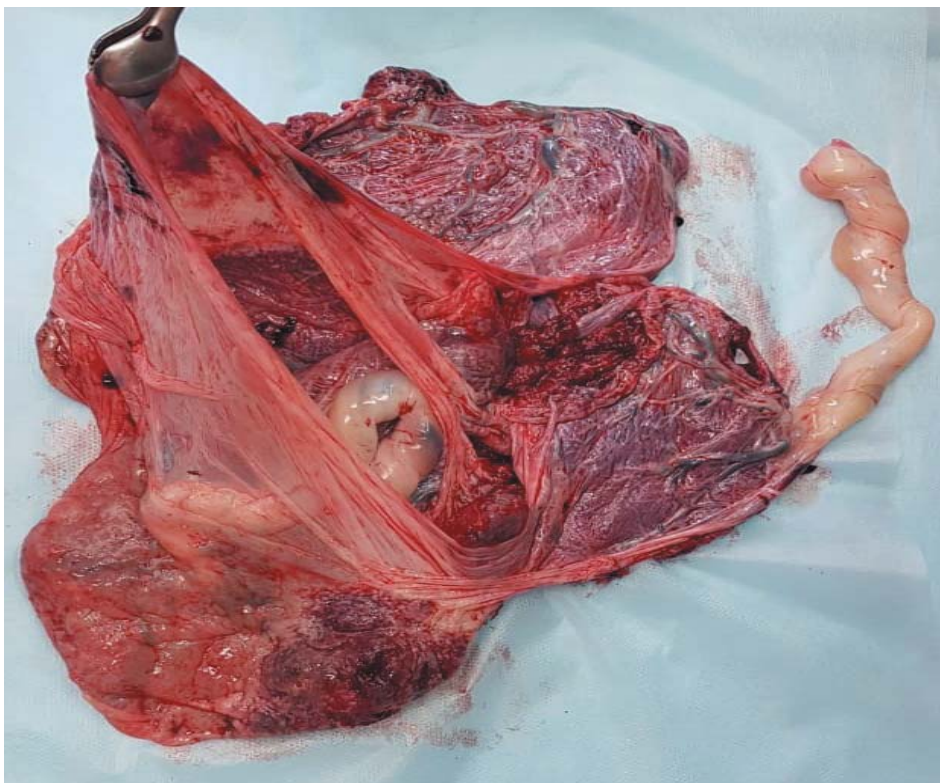


Рис. 8. Макропрепарат. Многоплодный послед: бихориальный биамниотический. Краевое отхождение пуповины у одного из плодов.

Fig. 8. Dichorionic-diamniotic multiple placenta, marginal cord insertion in one foetus, total specimen.

но окрашена, цвет серо-розовый. Многоплодный послед: бихориальный биамниотический.

Гистологические исследования

Микроскопическое описание (рис. 9). Послед от многоплодной беременности: бихориальный, биамниотический (сросшейся). Плацента соответствует сроку гестации, ворсины преимущественно терминальные. Отек стромы ворсин, гипертрофия стенок и сужение просветов сосудов. Средние компенсаторно-приспособительные изменения. Гиперплазия хориальной пластинки, пристеночные тромбы в сосудах. Субхориальное пространство утолщено, полнокровие. Базальная пластинка с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Межворсинчатые кровоизлияния, отложение фибриноида, кальцинаты. Определяются сосудистые плацентарные анастомозы трех видов: артериоартериальные, артериовенозные и веновенозные. Артериоартериальные анастомозы расположены поверхностно. Артериовенозные анастомозы локализируются в глубине плаценты. Вено-венозные анастомозы располагаются поверхностно и встречаются реже. Отмечается большее количество артерио-артериальных анастомозов, меньшее количество артериовенозных и почти такое же число веновенозных анастомозов.

Плодные оболочки с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Пуповина: отек вартонова студня, три сосуда, без воспаления. Сосудистые плацентарные анастомозы. Краевое прикрепление пуповины первого плода.

Заключение: Хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная. Слабовыраженный париетальный хориодецидуит. Дополнительным фактором, позволяющим спрогнозировать вероятность развития фето-фетального трансфузионного синдрома, является дискордантность места прикрепления пуповины к плаценте.

Динамика и исходы

На фоне проводимой медикаментозной терапии в 22–23 недели беременности отмечена положительная динамика (удлинение шейки матки при цервикометрии, нормализация показателей уровня глюкозы, отсутствие жалоб на боли внизу живота), через 10 дней после госпитализации выписана домой под наблюдение врачей женской консультации.

На сроке 27–28 недель беременности при появлении первых признаков фето-фетального синдрома по данным УЗИ, без предъявляемых жалоб, беременная от госпитализации отказалась.

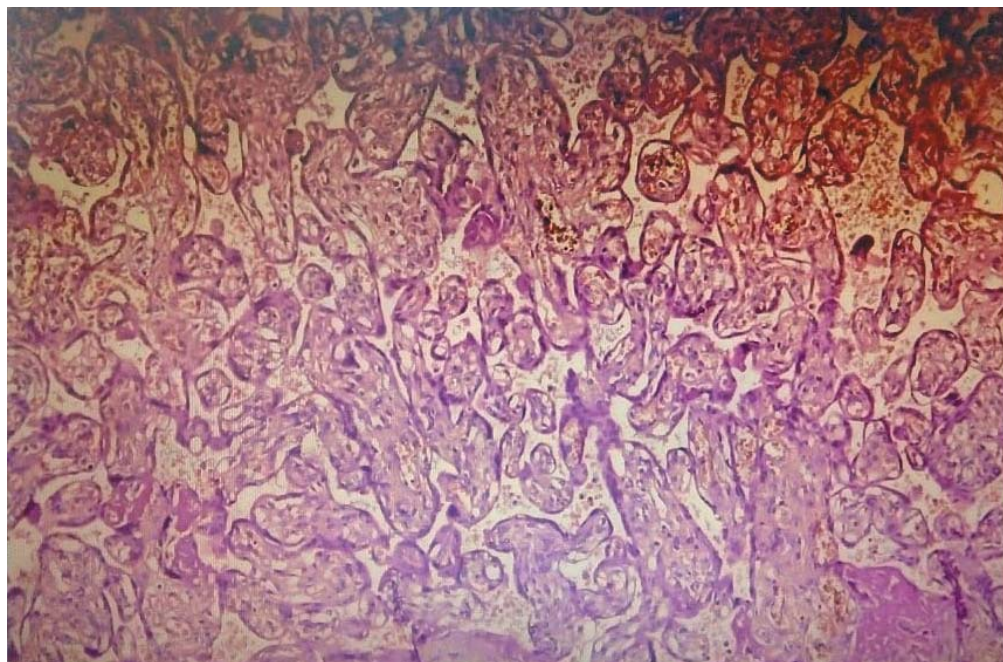


Рис. 9. Микропрепарат.. Гематоксилин-эозин. Послед от многоплодной беременности: бихориальной, биамниотической (сросшейся). Плацента соответствует сроку гестации, ворсины преимущественно терминальные $\times 20$.

Fig. 9. Dichorionic-diamniotic multiple (fused) placenta, correspondent to gestation term, villi predominantly terminal. Microsection, haematoxylin-eosin, $\times 20$.

На сроке 30 недель беременности пациентку повторно госпитализировали в отделение патологии беременных Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ МЗ КК с более выраженными проявлениями фето-фетального трансфузионного синдрома, появлением болей в зоне рубца. На фоне проводимой медикаментозной терапии при вторичной госпитализации положительная динамика не отмечалась.

До прохождения планового УЗИ у беременной отошли воды; по данным КТГ в безводном периоде отмечалось гипоксическое состояние плодов. Учитывая начавшуюся родовую деятельность у пациентки с рубцами на матке после двух операций кесарева сечения, появление болей в области рубца, беременность решено завершить путем кесарева сечения в экстренном порядке. Беременную родоразрешили: проведена лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением кожного рубца, кесарево сечение по Дерфлеру, метропластика, хирургическая стерилизация.

В результате своевременной диагностики и коррекции возникших осложнений удалось пролонгировать беременность в условиях стационара до 33 недель. В связи с началом родовой деятельности у пациентки на 33-й неделе беременности в экстренном порядке было проведено кесарево сечение, извлечены два живых недоношенных плода мужского пола: первый плод — вес 2100 г,

рост 43 см, 7–8 баллов по Апгар; второй — вес 2100 г, рост 43 см, 7–8 баллов по Апгар.

На 10-е сутки раннего послеродового периода роженица выписалась с заключительным клиническим диагнозом: роды 3 ранние преждевременные на 33-й неделе и 5 дней. Двойня бихориальная биамниотическая. Фето-фетальный трансфузионный синдром. Маловодие у первого плода. Многоводие у второго плода. Несостоятельность рубцов на матке после двух операций кесарева сечения. Гестационный сахарный диабет на диетотерапии. Миопия слабой степени. Наследственная предрасположенность к тромботическим осложнениям. Хронический цистит, ремиссия. Лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением кожного рубца, кесарево сечение по Дерфлеру. Метропластика. Хирургическая стерилизация.

Прогноз

Данный синдром развивается у 10–20% монохориальных биамниотических двоен, и при отсутствии коррекции этого состояния в 80–100% случаев отмечается гибель одного или обоих плодов, особенно при раннем развитии данного синдрома. В некоторых случаях при отсутствии какой-либо пренатальной коррекции происходит регрессирование фето-фетального трансфузионного синдрома с I–II стадии до полного исчезновения. Данный феномен теоретически

объясняется открытием новых веноартериальных анастомозов, компенсирующих распределение крови в плаценте, или закрытием существующих артериовенозных анастомозов.

Мнение пациента

Пациентка полностью согласна с тактикой проведенного лечения. Она считает, что медицинская помощь была оказана ей своевременно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Набор клинического материала осуществлялся на базе Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ МЗ КК. Изучены медицинские документы: история болезни, индивидуальная карта течения беременности. На протяжении беременности проводились регулярные ультразвуковые исследования с оценкой основных фетометрических параметров плодов, оценкой динамики развития фето-фетального трансфузионного синдрома, проведением доплерометрии [7–9].

Исследования проводились с использованием ультразвуковых аппаратов Toshiba Aplio, Voluson E8, имеющих высокоразрешающую способность в В-режиме, режим цветового доплеровского картирования и режим импульсно-волновой доплерометрии. Обследование проводилось трансабдоминальным и трансвагинальным доступами.

Были выявлены ультразвуковые проявления гемодинамических нарушений, лежащих в основе развития фето-фетального трансфузионного синдрома. Данные нарушения могут проявляться уже в 11–13 недель 6 дней беременности в виде увеличения толщины воротникового пространства у одного или обоих плодов, что и было выявлено нами на первом скрининговом УЗИ. По данным литературы, увеличение толщины воротникового пространства у одного из плодов при монохориальной двойне является не только маркером хромосомной патологии, но и признаком ранней манифестации фето-фетального трансфузионного синдрома [1].

В настоящее время для классификации фето-фетального трансфузионного синдрома используется классификация, предложенная R. Quintero и соавт. [1]. При I стадии определяется многоводие у плода-реципиента и маловодие у плода-донора, мочевой пузырь плода-донора еще визуализируется, при II стадии дополнительно перестает визуализироваться мочевой пузырь плода-донора, при III стадии к признакам II стадии прибавляется патологический характер кровотока в артерии пуповины у плода-донора или в венозном протоке плода-реципиента, IV стадия — наличие асцита или общего отека

плода-реципиента, V стадия — внутриутробная гибель одного или обоих плодов. В некоторых случаях при отсутствии какой-либо пренатальной коррекции происходит регрессирование фето-фетального трансфузионного синдрома с I–II стадии до полного исчезновения. Данный феномен теоретически объясняется открытием новых вено-артериальных анастомозов, компенсирующих распределение крови в плаценте, или закрытием существующих артериовенозных анастомозов. Также возможны случаи, когда у плода-донора мочевой пузырь продолжает визуализироваться, но уже возникает нарушение характера кровотока в артерии пуповины, то есть заболевание переходит в III стадию, минуя II стадию [3, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ультразвуковые проявления гемодинамических нарушений, лежащих в основе развития фето-фетального трансфузионного синдрома, могут проявляться уже в 11–13 недель 6 дней беременности в виде увеличения толщины воротникового пространства у одного или обоих плодов, что и было выявлено нами на первом скрининговом УЗИ. При обследовании нами плодов в 28 недель был выявлен ключевой диагностический критерий фето-фетального трансфузионного синдрома — выявление многоводья у одного плода и маловодья — у другого. Эти данные позволили нам предположить наличие анастомозов в плаценте, что и было подтверждено при морфологическом исследовании плаценты. В результате своевременной диагностики и коррекции возникших осложнений удалось пролонгировать беременность в условиях стационара до 33 недель. Родились двое живых мальчиков весом 2100/2350 г с оценкой по шкале Апгар на 7–8 баллов у каждого ребенка. Ранее используемые критерии фето-фетального трансфузионного синдрома, такие как разница в весе новорожденных 15–20%, в настоящий момент не являются достоверным признаком фето-фетального трансфузионного синдрома, поэтому наши данные (разница в весе новорожденных 11%) не противоречат критериям диагностики фето-фетального трансфузионного синдрома.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и фотоматериалов (дата подписания 06.07.2019 г.).

INFORMED CONSENT

The patient provided a free informed consent for publication of the case report and images (date of signature 06.07.2019).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявили об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khalil A., Rodgers M., Baschat A., Bhide A., Gratacos E., Hecher K., Kilby M.D., Lewi L., Nicolaides K.H., Oepkes D., Raine-Fenning N., Reed K., Salomon L.J., Sotiriadis A., Thilaganathan B., Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47(2): 247–263. DOI: 10.1002/uog.15821. Erratum in: *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 52(1): 140.
2. Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А. Прогнозирование специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности в I триместре. *Акушерство и гинекология.* 2019; 12: 34–42. DOI: 10.18565/aig.2019.12.36-44
3. Костюков К.В., Гладкова К.А. Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полицитемии при монохориальной многоплодной беременности. *Акушерство и гинекология.* 2016; 1: 10–15. DOI: 10.18565/aig.2016.1.10-15
4. Башмакова Н.В., Айтов А.Э., Чистякова Г.Н., Косовцова Н.В., Маркова Т.В., Ремизова И.И. Дифференциальная диагностика осложнений монохориальной многоплодной беременности (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2017; 4: 114–120. DOI: 10.17116/repro2017234114-120
5. American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine, Ecker J.L., Kaimal A., Mercer B.M., Blackwell S.C., deRegnier R.A., Farrell R.M., Grobman W.A., Resnik J.L., Sciscione A.C. #3: Periviable birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(5): 604–614. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.035
6. Weichert A., Weichert T.M., Bergmann R.L., Henrich W., Kalache K.D., Richter R., Neymeyer J., Bergmann K.E. Factors for Preterm Births in Germany — An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015; 75(8): 819–826. DOI: 10.1055/s-0035-1557817
7. Мальгина Г.Б., Башмакова Н.В. Многоплодная беременность как причина сверхранних преждевременных родов. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016; 16(6): 58. DOI: 10.17116/rosakush201616658-62
8. Бурякова С.И., Медведев М.В. Возможности применения speckle tracking эхокардиографии для оценки функции миокарда плода. Часть 1. Методы оценки функции сердца плода. *Пренатальная диагностика.* 2019; 18(4): 297–303. DOI: 10.21516/2413-1458-2019-18-4-297-303
9. Некрасова Е.С. Стандартизация ультразвукового исследования при монохориальной двойне в центрах первого и второго уровней. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66(3): 105–109. DOI: 10.17816/JOWD663105-109
10. Некрасова Е.С. Дифференциальная диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома: методология и разбор клинических случаев. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66(1): 72–76. DOI: 10.17816/JOWD66172-76
11. Salomon L.J., Alfirevic Z., Bilardo C.M., Chalouhi G.E., Ghi T., Kagan K.O., Lau T.K., Papageorgiou A.T., Raine-Fenning N.J., Stirnemann J., Suresh S., Tabor A., Timor-Tritsch I.E., Toi A., Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41(1): 102–113. DOI: 10.1002/uog.12342. Erratum in: *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41(2): 240.
12. Bolch C., Fahey M., Reddihough D., Williams K., Reid S., Guzys A., Cole S., Edwards A., Fung A., Hodges R., Palma-Dias R., Teoh M., Walker S. Twin-to-twin transfusion syndrome neurodevelopmental follow-up study (neurodevelopmental outcomes for children whose twin-to-twin transfusion syndrome was treated with placental laser photocoagulation). *BMC Pediatr.* 2018; 18(1): 256. DOI: 10.1186/s12887-018-1230-8
13. Логутова Л.С., Шилкина П.С. Современные аспекты диагностики и коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома при многоплодной монохориальной беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020; 20(3): 11–17. DOI: 10.17116/rosakush20202003111

REFERENCES

1. Khalil A., Rodgers M., Baschat A., Bhide A., Gratacos E., Hecher K., Kilby M.D., Lewi L., Nicolaides K.H., Oepkes D., Raine-Fenning N., Reed K., Salomon L.J., Sotiriadis A., Thilaganathan B., Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47(2): 247–263. DOI: 10.1002/uog.15821. Erratum in: *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 52(1): 140.
2. Kostyukov K.V., Sakalo V.A., Gladkova K.A. Prediction of specific complications of monochorionic multiple pregnancy in the first trimester. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2019; 12: 34–42 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2019.12.36-44
3. Kostyukov K.V., Gladkova K.A. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome and anemia-polycythemia.

- mia syndrome in monochorionic multiple pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2016; 1: 10–15 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2016.1.10-15
4. Bashmakova N.V., Aitov A.E., Chystyakova G.N., Kosovtsova N.V., Markova T.V., Remizova I.I. Differential diagnostics of complications monochorionic multiple pregnancy (a review). *Problemy Reproduktsii*. 2017; 4: 114–120 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro2017234114-120
 5. American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine, Ecker J.L., Kaimal A., Mercer B.M., Blackwell S.C., deRegnier R.A., Farrell R.M., Grobman W.A., Resnik J.L., Sciscione A.C. #3: Periviable birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(5): 604–614. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.035
 6. Weichert A., Weichert T.M., Bergmann R.L., Henrich W., Kalache K.D., Richter R., Neymeyer J., Bergmann K.E. Factors for Preterm Births in Germany — An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015; 75(8): 819–826. DOI: 10.1055/s-0035-1557817
 7. Malgina G.B., Bashmakova N.V. Multiple pregnancy as a cause of very early preterm birth. *Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2016; 16(6): 58 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/rosakush201616658-62
 8. Buryakova S.I., Medvedev M.V. Possibilities of applying speckle tracking echocardiography to assess fetal myocardial function. Part 1. Methods to assess fetal cardiac function. *Prenatal Diagnosis*. 2019; 18(4): 297–303 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21516/2413-1458-2019-18-4-297-303
 9. Nekrasova E.S. Standard approach to ultrasound investigation of monochorionic twin pregnancy in centers of primary and secondary level of care. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017; 66(3): 105–109 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD663105-109
 10. Nekrasova E.S. Diferential dagnosis in twin-to-twin transfusion syndrome: methodology and clinical cases. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017; 66(1): 72–76 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD66172-76
 11. Salomon L.J., Alfrevic Z., Bilardo C.M., Chalouhi G.E., Ghi T., Kagan K.O., Lau T.K., Papageorgiou A.T., Raine-Fenning N.J., Stirnemann J., Suresh S., Tabor A., Timor-Tritsch I.E., Toi A., Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41(1): 102–113. DOI: 10.1002/uog.12342. Erratum in: *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41(2): 240.
 12. Bolch C., Fahey M., Reddihough D., Williams K., Reid S., Guzys A., Cole S., Edwards A., Fung A., Hodges R., Palma-Dias R., Teoh M., Walker S. Twin-to-twin transfusion syndrome neurodevelopmental follow-up study (neurodevelopmental outcomes for children whose twin-to-twin transfusion syndrome was treated with placental laser photocoagulation). *BMC Pediatr.* 2018; 18(1): 256. DOI: 10.1186/s12887-018-1230-8
 13. Logutova L.S., Shilkina P.S. Modern aspects of the diagnosis and correction of feto-fetal transfusion syndrome in multifetal monochorionic pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020; 20(3): 11–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/rosakush20202003111

ВКЛАД АВТОРОВ

Гордеева Е. К.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление инструментов для проведения анализа.

Поморцев А. В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Васина И.Б.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, измерительных приборов, инструментов для проведения анализа.

Асриянц М.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, измерительных приборов, инструментов для проведения анализа.

Садовникова Т. А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациента, лабораторных образцов для анализа.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Gordeeva E.K.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Resource support of research — provision of analytic equipment.

Pomortsev A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection of data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of patients, laboratory samples for analyses.

Vasina I.B.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Resource support of research — provision of reagents, measuring and analytic equipment.

Asriants M.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Resource support of research — provision of reagents, measuring and analytic equipment.

Sadovnikova T.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection of data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of patient, laboratory samples for analyses.

Сведения об авторах / Information about the authors

Гордеева Елена Керимовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач ультразвуковой диагностики отделения перинатальной диагностики Краевого перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-8114-5487>

Контактная информация: e-mail: ekgordeeva@mail.ru; тел.: +7(918) 322-89-95;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, 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.

<https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

Васина Ирина Борисовна — врач ультразвуковой диагностики высшей квалификационной категории, заведующая отделением перинатальной диагностики Краевого перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-6657-3387>

Асриянц Мария Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9185-6119>

Садовникова Татьяна Александровна — врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-8912-0193>

Elena K. Gordeeva* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Diagnostic Radiology, Kuban State Medical University; Physician (ultrasonic diagnostics), Perinatal Diagnostic Unit, Territorial Perinatal Centre, Children's Territorial Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0001-8114-5487>

Contact information: e-mail: ekgordeeva@mail.ru; tel.: +7 (918) 322-89-95;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Alexey V. Pomortsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Diagnostic Radiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

Irina B. Vasina — Physician (ultrasonic diagnostics, higher category), Head of the Perinatal Diagnostic Unit, Territorial Perinatal Centre, Children's Territorial Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0001-6657-3387>

Maria A. Asriants — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Diagnostic Radiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9185-6119>

Tatyana A. Sadovnikova — Pathologist, Morbid Anatomy Unit, Children's Territorial Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-8912-0193>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

НОВООБРАЗОВАНИЕ СОСЦЕВИДНОГО ОТРОСТКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ф. В. Семенов^{1,2}, Р. В. Резников^{1,2}, А. А. Стреляев^{1,*}

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая больница № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Захарова, д. 59, г. Краснодар, 350007, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Новообразование среднего уха — редкая патология (около 0,7% от общего числа опухолей головы и шеи). В статье описывается клиническое проявление, методы диагностики и хирургического лечения пациента с новообразованием сосцевидного отростка. Данный вариант локализации встречается довольно редко.

Описание клинического случая. Пациентка Г., 66 лет, поступила в оториноларингологическое отделение с предварительным диагнозом: новообразование сосцевидного отростка слева, с жалобами на постоянную боль в левой половине головы и незначительным снижением слуха на оба уха. Данные симптомы беспокоят пациентку с детства. Результаты лабораторных исследований без особенностей. По данным компьютерной томографии: объемное деструктирующее образование сосцевидного отростка левой височной кости. В плановом порядке проведено: левосторонняя мастоидэктомия и удаление новообразования сосцевидного отростка. Материал отправлен на гистологическое исследование. Результат гистологии: доброкачественная ангиофиброма. Заключительный диагноз: Новообразование сосцевидного отростка слева. Через два месяца после операции пациентка отмечает исчезновение головной боли и улучшение самочувствия.

Заключение. Доброкачественная ангиофиброма сосцевидного отростка — редкая по локализации и морфологии опухоль. Выявить ее до проявления клинических симптомов крайне затруднительно. Мы считаем, что компьютерная томография является основным методом диагностики данного вида патологии, а хирургическое вмешательство — основным методом лечения. Данное заболевание имеет благоприятный прогноз для жизни.

Ключевые слова: опухоль уха, сосцевидный отросток, ангиофиброма

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Семенов Ф.В., Резников Р.В., Стреляев А.А. Новообразование сосцевидного отростка: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 135–143. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-135-143>

Поступила 21.01.2021

Принята после доработки 22.02.2021

Опубликована 27.04.2021

MASTOID NEOPLASM: A CLINICAL CASE

Fedor V. Semenov^{1,2}, Roman V. Reznikov^{1,2}, Artem A. Strelyaev^{1,*}

¹ Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Territorial Hospital No. 3

Zakharova str., 59, Krasnodar, 350007, Russia

ABSTRACT

Background. Middle ear neoplasm is a rare pathology accounting for about 0.7% total head and neck tumours. The article describes the clinical presentation, diagnostic methods and surgical treatment for neoplasms of mastoid process, a quite rare tumour localisation.

Clinical Case Description. Patient G., 66 yo, was admitted to a otorhinolaryngological unit with a preliminary diagnosis of left mastoid neoplasm and complaints of non-transient headache on the left and slight hearing loss in both ears. The symptoms have been persisting since childhood. Laboratory tests without abnormalities. Voluminous invasive neoplasm of left temporal bone mastoid in CT. Left mastoidectomy with mastoid neoplasm resection was performed routinely, with a histological examination of surgical material. Benign angiofibroma in morbid histology. Definitive diagnosis: neoplasm of left mastoid. Relief from headache and overall improvement were reported by the patient in two months after surgery.

Conclusion. Benign mastoid angiofibroma is a rare tumour in terms of localisation and morphology reluctant to diagnosis in an asymptomatic form. We suggest computed tomography as the main diagnostic and surgery — as main treatment method in this pathology. The disease has a life-favourable prognosis.

Keywords: ear tumour, mastoid process, angiofibroma

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

For citation: Semenov F.V., Reznikov R.V., Strelyaev A.A. Mastoid neoplasm: a clinical case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 135–143. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-135-143>

Submitted 21.01.2021

Revised 22.02.2021

Published 27.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

Новообразования уха разделяют на опухоли наружного, среднего и внутреннего уха. Все новообразования уха делятся на доброкачественные и злокачественные [1, 2]. К доброкачественным опухолям уха относятся эпителиальные (папилломы, аденомы или церуминомы, миксомы, миомы, лимфомы), неэпителиальные (фиброма, хондрома, остеома, остеобластокластома), сосудистые (гемангиома, лимфангиома, сосудистые невусы), невrogenные (гломусная опухоль, невринома 8-го черепно-мозгового нерва). Среди злокачественных опухолей выделяют первичные и вторичные. К первичным опухолям относят эпителиальные (плоскоклеточный рак, аденокарцинома), мезенхимальные (меланома, злокачественная параганглиома), мезенхимальные (саркомы, гемангиоэндотелиома, злокачественная ксантома) [3, 4]. К вторичным

опухолям относят злокачественные опухоли, распространяющиеся из соседних областей: носоглотки, околоушной слюнной железы, мозговых оболочек [5]. Чаще всего встречается поражение наружного и среднего уха.

Новообразование сосцевидного отростка встречается довольно редко, составляя менее 0,7% всех опухолей головы. Одними из предрасполагающих факторов развития новообразования являются воздействие ультрафиолетового излучения, предшествующая лучевая терапия в смежных областях, хронический средний отит, а также метастатическое поражение из других органов. Иногда данная патология выявляется случайно при обследовании, например при выполнении КТ или МРТ головного мозга [6, 7].

Начальные симптомы заболевания в большинстве случаев проявляются оталгией, снижением

слуха, возможными периодическими кровянистыми и/или слизисто-гнойными выделениями из уха. Основным методом диагностики заболевания является компьютерная томография височных костей [8, 9].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Пациентка Г., дата рождения 25.10.1954 г. (66 лет), поступила в отделение оториноларингологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ КБ № 3) в плановом порядке 11.11.2020 г. по направлению из государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Тимашевская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Тимашевская ЦРБ» МЗ КК) с жалобами на постоянную боль в левой половине головы и незначительным снижением слуха на оба уха.

Анамнез заболевания. Со слов пациентки, болеет с детства, когда появились периодические головные боли. Пациентка не обследовалась и не лечилась. Почувствовала ухудшение состояния в последний год. По направлению врача-невролога проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга в ГБУЗ «Тимашевская ЦРБ» МЗ КК, где было обнаружено новообразование сосцевидного отростка. Пациентке было рекомендовано плановое хирургическое лечение в оториноларингологическом отделении ГБУЗ «КБ № 3».

Анамнез жизни. Уроженка Краснодарского края, росла и развивалась нормально. Со слов пациентки, не работает. Замужем, имеет 3 детей. Проживает в санитарно-эпидемиологически благополучном месте. Вредные привычки и профессиональные вредности отрицает. Операции, травмы и инфекционные заболевания отрицает. Хронических неинфекционных заболеваний со слов нет.

Аллергологический анамнез. Со слов пациентки, неотягощен.

Наследственный анамнез. Со слов пациентки, неотягощен.

Физикальная диагностика

Состояние пациентки средней степени тяжести. Гиперстенический тип телосложения. Сознание ясное, во времени и пространстве ориентирована правильно. Менингеальных знаков, признаков пареза лицевого нерва, спонтанного нистагма нет. Кожные покровы обычной окраски,

частота дыхательных движений 18 в минуту, артериальное давление — 135/85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 78 ударов в минуту. При осмотре: правое ухо — область сосцевидного отростка не изменена, пальпация и перкуссия безболезненна, наружный слуховой проход свободен, широкий, барабанная перепонка серая, опознавательные пункты четкие. Шепотная речь — 4 м, разговорная речь — >6 м.

Левое ухо — область сосцевидного отростка не изменена, пальпация и перкуссия умеренно болезненна, наружный слуховой проход свободен, широкий, барабанная перепонка рубцово изменена, опознавательные пункты ступенчаты. Шепотная речь — 4 м, разговорная речь — >6 м.

Другие лор-органы без патологии.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза, клинической картины заболевания и данных инструментальных методов исследования выставлен диагноз — новообразование сосцевидного отростка слева.

Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 1.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования

(выполнены в ГБУЗ «Тимашевская ЦРБ» МЗ КК от 05.11.2020 г.)

Кровь на микрореакции преципитации отрицательна. Титр антител к вирусным гепатитам В и С отрицательно.

Инструментальные исследования

Компьютерная томография (КТ) головного мозга (ГБУЗ «Тимашевская ЦРБ» МЗ КК; 25.10.2020 г.): патологических изменений головного мозга не выявлено. Объемное деструкующее образование пирамиды и сосцевидного отростка левой височной кости, без нарушения целостности наружной кортикальной пластинки, без деструкции луковицы яремной вены, костного лабиринта и сигмовидного синуса плотностью до 34 ед. Х, на фоне которого имеются участки обызвествления (рис. 2).

Аудиометрическое исследование (проведено при госпитализации ГБУЗ КБ № 3): двусторонняя хроническая нейросенсорная тугоухость 1-й степени.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и височных костей: не проводилась.



Рис. 1. Пациентка Г. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз.
Fig. 1. Patient G., sequence of disease progression, key events and prognosis.

Таблица. Данные лабораторных исследований
Table. Laboratory profile

Исследование	Результат	Референсные значения
Общий анализ крови		
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,5	3,8–5,1
Гемоглобин (г/л)	125	110–152
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	252	150–400
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	5,5	4–10
Лимфоциты (%)	20	13–40
Нейтрофилы (%)	70	45–72
Эозинофилы (%)	4	0,5–5
Базофилы (%)	1	0–1
Коагулограмма		
в пределах референтных значений		
Биохимический анализ крови		
в пределах референтных значений		
Общий анализ мочи		
Удельный вес (г/литр)	1,015	1,015–1,020
Прозрачность	прозрачная	прозрачная
Белок (г/л)	0,1	0–0,2
Лейкоциты (кл/мкл)	0	0–20
Глюкоза (ммоль/л)	0	0–2,22
Ацетон	отрицательно	отрицательно
Эритроциты (кл/в пз.)	0–1	0–1

Консультация специалистов

Пациентка перед плановым оперативным вмешательством была консультирована врачом-терапевтом, врачом-неврологом, врачом-кардиологом. Противопоказаний для проведения оперативного лечения нет.

Клинический диагноз

Новообразование сосцевидного отростка слева.

Дифференциальная диагностика

Отсутствие дефекта барабанной перепонки при отоскопии, гнойных выделений из уха, повышенной температуры тела, красноты и припухлости в области сосцевидного отростка, воспалительных изменений в общем анализе крови и оталгии, а также наличие инструментальных методов исследования в виде КТ позволяет нам дифференцировать новообразование сосце-

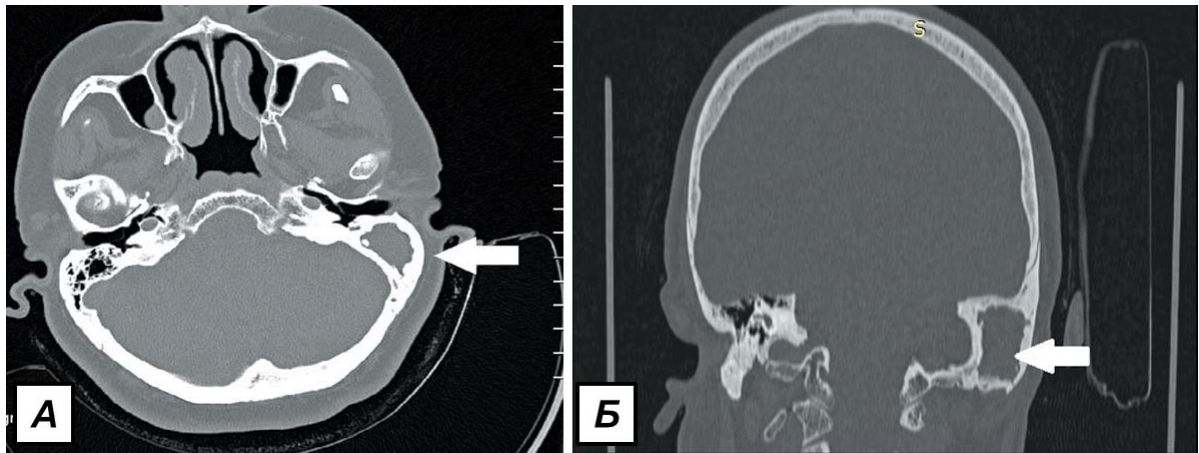


Рис. 2. КТ пациента Г., 66 лет: аксиальная (А) и коронарная проекция (Б). Стрелкой указано образование сосцевидного отростка слева.

Fig. 2. Patient G., 66 yo, CT: axial (A) and coronal (B) planes, arrowed is mass in left mastoid.

видного отростка от мастоидита и хронического гнойного среднего отита [10, 11].

Медицинские вмешательства

Пациентка была госпитализирована оториноларингологическое отделение, где было выполнено оперативное лечение. Под общим наркозом произведена левосторонняя мастоидэктомия с удалением новообразования сосцевидного отростка. Разрез в заушной области, обнажена площадка сосцевидного отростка. С помощью бормашины произведено вскрытие сосцевидного отростка, в котором визуализируется образование неправильной формы, 2,5×1,5×2,0 см, заполняющее все клетки, плотноэластической консистенции, с гладкой поверхностью. Исходный рост данного новообразования не визуализируется. Связи с луковицей яремной вены и сигмовидным синусом не отмечалось. Образование удалено единым блоком полностью (рис. 3).

Материал отправлен на патогистологическое исследование (ПГИ). Края раны ушиты послойно. Асептическая повязка.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась антибактериальная, противовоспалительная, симптоматическая терапия. Швы сняты на 7-е сутки.

Динамика и исходы

Результат ПГИ: доброкачественная ангиофиброма с очаговыми кальцификатами.

Пациентке рекомендовано наблюдение врача-оториноларинголога и повторное КТ височных костей через 6 месяцев после оперативного вмешательства для исключения рецидива роста новообразования.

Через 2 месяца после оперативного вмешательства пациентка отмечает улучшение состояния, исчезновение болей в левой половине головы. Повторное аудиометрическое исследование не выполнялось. Шепотная речь без изменений.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный. Ограничений в профессиональной и физической активности нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Новообразование сосцевидного отростка — это довольно редкая опухоль, которая характеризуется почти бессимптомным течением и длительным ростом. Данный клинический случай показал сложность диагностики данного заболевания. В современной литературе не встречается

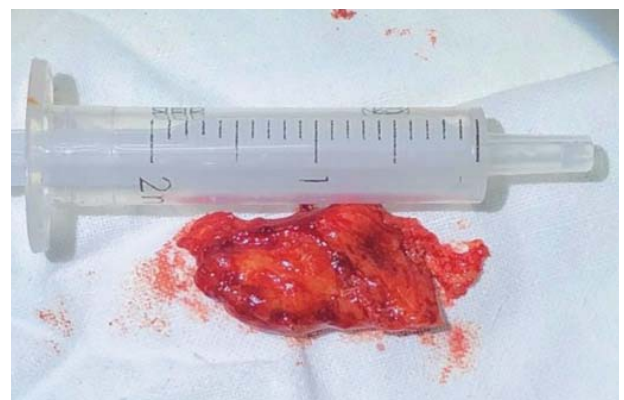


Рис. 3. Макропрепарат: образование неправильной формы, 2,5×1,5×2,0 см, плотноэластической консистенции, с гладкой поверхностью. Общий вид.

Fig. 3. Irregular-shaped dense elastic smooth-surfaced mass, 2.5 x 1.5 x 2.0 cm. General view.

описания доброкачественной ангиофибromы данной локализации. Убедительных данных за экстраназофарингеальное происхождение новообразования не выявлено. Согласно международным рекомендациям пациентке проведено оперативное лечение в полном объеме [12–14]. Уже через два месяца после хирургического лечения отмечается положительная динамика в состоянии пациентки. Пациентке необходимо регулярное наблюдение, компьютерная томография височных костей в двух проекциях в динамике. В случае появления в дальнейшем симптомов рецидива заболевания возможно назначение повторного оперативного лечения [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанная локализация и морфология опухоли встречается довольно редко. Выявить ее до появления клинических симптомов крайне затруднительно. В установлении точного диагноза необходимо проведение компьютерной томографии височных костей для определения объема оперативного вмешательства. Данное заболевание имеет благоприятный прогноз при полном удалении новообразования. Немаловажным фактором является заинтересованность пациентки в собственном здоровье, так как симптомы заболевания развивались в течение длительного промежутка времени, за который можно было установить точный диагноз и выполнить хирургическое ле-

чение. Больные с заболеваниями лор-органов, как правило, первоначально обращаются в поликлинику, поэтому необходима настороженность врачей общей практики, особенно на амбулаторных приемах в поликлинике. Исходя из изложенного, учитывая доступность специализированной помощи, врач общего профиля должен иметь обязательный определенный объем знаний. Достижение этой задачи позволит значительно улучшить результаты лечения пациентов с опухолями лор-органов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентки получено информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и фотоматериалов (дата подписания 13.01.2021 г.).

INFORMED CONSENT

The patient provided a free informed consent for publication of the case report and images (date of signature 13.01.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jia X., Liang Q., Chi F. Treatment and outcome of middle ear cancer. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2014; 271(10): 26750–26780. DOI: 10.1007/s00405-013-2728-1
2. Wierzbicka M., Niemczyk K., Bruzgielewicz A., Durko M., Klatka J., Kopeć T., Osuch-Wójcikiewicz E., Pietruszewska W., Szymański M., Szyfter W. Multi-center experiences in temporal bone cancer surgery based on 89 cases. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0169399. DOI: 10.1371/journal.pone.0169399
3. Blackburn P.R., Carter J.M., Oglesbee D., Westendorf J.J., Neff B.A., Stichel D., Tsen D.W., Gavrilova R.H., Wesseling P., von Deimling A., Caulfield T.R., Klee E.W., Pusch S., Inwards C.Y. An activating germline IDH1 variant associated with a tumor entity characterized by unilateral and bilateral chondrosarcoma of the mastoid. *Human Genetics and Genomics Advances.* 2020; 1(1): 100006. DOI: 10.1016/j.xhgg.2020.100006
4. Frisch C.D., Inwards C.Y., Lalich I.J., Carter J.M., Neff B.A. Atypical cartilaginous tumor/chondrosarcoma, grade 1, of the mastoid in three family members: A new entity. *Laryngoscope.* 2016; 126(9): E310–E313. DOI: 10.1002/lary.25802
5. Zhao E.E., Liu Y.F., Oyer S.L., Smith M.T., McRackan T.R. Chondrosarcoma arising in the mastoid involving the intratemporal facial nerve. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 145(4): 392–393. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.4149
6. Shen W., Sakamoto N., Yang L. Prognostic models to predict overall and cause-specific survival for patients with middle ear cancer: a population-based analysis. *BMC Cancer.* 2014; 14: 554. DOI: 10.1186/1471-2407-14-554
7. Koto M., Hasegawa A., Takagi R., Sasahara G., Ika-wa H., Mizoe J.E., Jingu K., Tsujii H., Kamada T., Okamoto Y; Organizing Committee for the Working Group for Head and Neck Cancer. Carbon ion radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear. *Head Neck.* 2016; 38(4): 512–516. DOI: 10.1002/hed.23905
8. Leong S.C., Youssef A., Lesser T.H. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: outcomes of radical surgery and postoperative radiotherapy. *Laryngoscope.* 2013; 123(10): 2442–2448. DOI: 10.1002/lary.24063
9. Rodgers B., Bhalla V., Zhang D., El Atrouni W., Wang F., Sundararajan J., Lin J. Bilateral inflammatory myofibroblastic tumor mastoiditis. *Head Neck.* 2015; 37(11): E142–E145. DOI: 10.1002/hed.23978

10. Wallis S., Atkinson H., Coatesworth A.P. Chronic otitis media. *Postgrad. Med.* 2015; 127(4): 391–395. DOI: 10.1080/00325481.2015.1027133
11. Kynion R. Mastoiditis. *Pediatr. Rev.* 2018; 39(5): 267–269. DOI: 10.1542/pir.2017-0128
12. Zanoletti E., Franz L., Cazzador D., Franchella S., Calvanese L., Nicolai P., Mazzoni A., Marioni G. Temporal bone carcinoma: novel prognostic score based on clinical and histological features. *Head Neck.* 2020; 42(12): 3693–3701. DOI: 10.1002/hed.26435
13. Gupta R., Sandison A., Wenig B.M., Thompson L.D.R. Data set for the reporting of ear and temporal bone tumors: explanations and recommendations of the guidelines from the international collaboration on cancer reporting. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143(5): 593–602. DOI: 10.5858/arpa.2018-0415-SA
14. Castro M., Goycoolea M., Galvez M., Silva V., Montoya C., Fuentes J. Mastoid osteoma in a prehispanic cranium (1390 A.D.) from Northern Chile. *Int. J. Paleopathol.* 2019; 24: 141–143. DOI: 10.1016/j.ijpp.2018.10.006
15. Zhang J., Tingting H., Jin Y., Xianmin W., Li H., Xiaoyun C. A rare case of adenoid cystic carcinoma isolated in the mastoid. *J. Int. Adv. Otol.* 2019; 15(1): 177–180. DOI: 10.5152/iao.2019.6036

REFERENCES

1. Jia X., Liang Q., Chi F. Treatment and outcome of middle ear cancer. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2014; 271(10): 26750–26780. DOI: 10.1007/s00405-013-2728-1
2. Wierzbička M., Niemczyk K., Bruzgielewicz A., Durko M., Klatka J., Kopeć T., Osuch-Wójcikiewicz E., Pietruszewska W., Szymański M., Szyfter W. Multicenter experiences in temporal bone cancer surgery based on 89 cases. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0169399. DOI: 10.1371/journal.pone.0169399
3. Blackburn P.R., Carter J.M., Oglesbee D., Westendorf J.J., Neff B.A., Stichel D., Tsen D.W., Gavrilova R.H., Wesseling P., von Deimling A., Caulfield T.R., Klee E.W., Pusch S., Inwards C.Y. An activating germline IDH1 variant associated with a tumor entity characterized by unilateral and bilateral chondrosarcoma of the mastoid. *Human Genetics and Genomics Advances.* 2020; 1(1): 100006. DOI: 10.1016/j.xhgg.2020.100006
4. Frisch C.D., Inwards C.Y., Lalich I.J., Carter J.M., Neff B.A. Atypical cartilaginous tumor/chondrosarcoma, grade 1, of the mastoid in three family members: A new entity. *Laryngoscope.* 2016; 126(9): E310–E313. DOI: 10.1002/lary.25802
5. Zhao E.E., Liu Y.F., Oyer S.L., Smith M.T., McRackan T.R. Chondrosarcoma arising in the mastoid involving the intratemporal facial nerve. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 145(4): 392–393. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.4149
6. Shen W., Sakamoto N., Yang L. Prognostic models to predict overall and cause-specific survival for patients with middle ear cancer: a population-based analysis. *BMC Cancer.* 2014; 14: 554. DOI: 10.1186/1471-2407-14-554
7. Koto M., Hasegawa A., Takagi R., Sasahara G., Ika-wa H., Mizoe J.E., Jingu K., Tsujii H., Kamada T., Okamoto Y; Organizing Committee for the Working Group for Head and Neck Cancer. Carbon ion radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear. *Head Neck.* 2016; 38(4): 512–516. DOI: 10.1002/hed.23905
8. Leong S.C., Youssef A., Lesser T.H. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: outcomes of radical surgery and postoperative radiotherapy. *Laryngoscope.* 2013; 123(10): 2442–2448. DOI: 10.1002/lary.24063
9. Rodgers B., Bhalla V., Zhang D., El Atrouni W., Wang F., Sundararajan J., Lin J. Bilateral inflammatory myofibroblastic tumor mastoiditis. *Head Neck.* 2015; 37(11): E142–E145. DOI: 10.1002/hed.23978
10. Wallis S., Atkinson H., Coatesworth A.P. Chronic otitis media. *Postgrad. Med.* 2015; 127(4): 391–395. DOI: 10.1080/00325481.2015.1027133
11. Kynion R. Mastoiditis. *Pediatr. Rev.* 2018; 39(5): 267–269. DOI: 10.1542/pir.2017-0128
12. Zanoletti E., Franz L., Cazzador D., Franchella S., Calvanese L., Nicolai P., Mazzoni A., Marioni G. Temporal bone carcinoma: novel prognostic score based on clinical and histological features. *Head Neck.* 2020; 42(12): 3693–3701. DOI: 10.1002/hed.26435
13. Gupta R., Sandison A., Wenig B.M., Thompson L.D.R. Data set for the reporting of ear and temporal bone tumors: explanations and recommendations of the guidelines from the international collaboration on cancer reporting. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143(5): 593–602. DOI: 10.5858/arpa.2018-0415-SA
14. Castro M., Goycoolea M., Galvez M., Silva V., Montoya C., Fuentes J. Mastoid osteoma in a prehispanic cranium (1390 A.D.) from Northern Chile. *Int. J. Paleopathol.* 2019; 24: 141–143. DOI: 10.1016/j.ijpp.2018.10.006
15. Zhang J., Tingting H., Jin Y., Xianmin W., Li H., Xiaoyun C. A rare case of adenoid cystic carcinoma isolated in the mastoid. *J. Int. Adv. Otol.* 2019; 15(1): 177–180. DOI: 10.5152/iao.2019.6036

ВКЛАД АВТОРОВ

Семенов Ф.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Резников Р.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Стреляев А.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Semenov F.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Methodology development — methodology development and design.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Reznikov R.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Strelyayev A.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая больница № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-4323-9869>

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Otorhinolaryngology, Kuban State Medical University; Chief Physician, Territorial Hospital No. 3.

<https://orcid.org/0000-0002-4323-9869>

Резников Роман Владимирович — ассистент кафедры болезней уха, горла и носа федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-оториноларинголог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая больница № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-5356-2459>

Стреляев Артем Александрович* — клинический ординатор кафедры болезней уха, горла и носа федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2023-5272>

Контактная информация: e-mail: arekmacancayenne@yandex.ru; тел.: +7 (989) 292-97-97;

ул. Захарова, д.59, г. Краснодар, 350007, Россия.

Roman R. Reznikov — Research Assistant, Chair of Otorhinolaryngology, Kuban State Medical University; Physician (otorhinolaryngology), Territorial Hospital No. 3.

<https://orcid.org/0000-0002-5356-2459>

Artem A. Strelyaev* — Clinical Resident, Chair of Otorhinolaryngology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-2023-5272>

Contact information: e-mail: arekmacancayenne@yandex.ru; tel.: +7 (989) 292-97-97;

Zakharova str., 59, Krasnodar, 350007, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-18 У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК: ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

И. О. Буштырева¹, Н. Б. Кузнецова^{1,2}, М. П. Дмитриева^{2,3,*}, Е. В. Машкина⁴,
О. С. Оксенюк², В. В. Барина¹

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Клиника профессора Буштыревой»
пер. Соборный, д. 58, к. 7, г. Ростов-на-Дону, 344010, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344000, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр»
ул. Бодрая, д. 90, г. Ростов-на-Дону, 344068, Россия

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Южный федеральный университет»
ул. Большая Садовая, д. 105, к. 42, г. Ростов-на-Дону, 344006, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В организме беременной женщины нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными системами может приводить к формированию неблагоприятных для вынашивания беременности состояний и провоцировать осложнения беременности, одним из которых является преждевременный разрыв плодных оболочек.

Цель исследования — выявить влияние полиморфных вариантов -137G>C (rs187238), -607G>T (rs1946518), -656A>C (rs5744228) промотора гена *IL-18* на развитие преждевременного разрыва плодных оболочек в сверххранние сроки беременности.

Методы. В исследование «случай-контроль» были включены 120 беременных женщин. Исследование проведено на базе государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Перинатальный центр». Исследуемые 120 беременных были разделены на две группы: основная группа состояла из 80 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке 22–27 недель 6 дней, которые находились на стационарном лечении в отделении патологии беременности; контрольная группа состояла из 40 женщин с физиологически протекающей беременностью в сроке 22–27 недель 6 дней, которые находились на амбулаторном наблюдении в консультативной поликлинике. Беременные исследуемых групп были сопоставимы по акушерско-гинекологическому анамнезу. Критерии исключения из исследования: беременность двумя и более плодами, хромосомные аномалии плода, врожденные пороки развития у плода, беременность, наступившая вследствие вспомогательных репродуктивных технологий. Проведено генотипирование промоторного участка гена *IL-18* в позициях -137G>C, -607G>T, -656A>C, а также определение концентрации ИЛ-18 в периферической крови у беременных исследуемых групп.

Результаты. У беременных основной группы с преждевременным разрывом плодных оболочек в сыворотке крови концентрация интерлейкина-18 была статистически значимо выше, чем группе контроля ($p = 0,001$). По результатам генотипирования промотор-

ного участка гена *IL-18* в основной группе беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней статистически значимо чаще ($p < 0,001$) встречалась мутантная гомозигота (генотип CC) гена *IL-18* в позиции -137G>C: 67% в основной группе и 27% в группе контроля соответственно.

Заключение. Среди беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке 22–27 недель 6 дней статистически значимо чаще регистрируется гомозиготное состояние полиморфного варианта гена *IL-18* в позиции -137G>C, ассоциированное с повышением уровня ИЛ-18 в их крови.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, полиморфизм гена, цитокины, интерлейкин-18

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Дмитриева М.П., Машкина Е.В., Оксенюк О.С., Барина В.В. Полиморфизм гена интерлейкина-18 у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек: исследование «случай-контроль». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 144–156. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-144-156>

Поступила 04.12.2020

Принята после доработки 16.02.2021

Опубликована 27.04.2021

INTERLEUKIN-18 GENE POLYMORPHISM IN PREGNANCY WITH PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES: A CASE-CONTROL STUDY

Irina O. Bushtyрева¹, Natal'ya B. Kuznetsova^{1,2}, Mariya P. Dmitrieva^{2,3,*},
Elena V. Mashkina⁴, Oksana S. Oksenyuk², Viktoriya V. Barinova¹

¹ "Klinika Professora Bushtyrevoy" LLC

Soborny per., 58, bld. 7, Rostov-on-Don, 344010, Russia

² Rostov State Medical University

Nakhichevskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344000, Russia

³ Perinatal Centre

Bodraya str., 90, Rostov-on-Don, 344068, Russia

⁴ Southern Federal University

Bolshaya Sadovaya str., 105, bld. 42, Rostov-on-Don, 344006, Russia

ABSTRACT

Background. Imbalanced pro- and anti-inflammatory systems can unfavourably condition carrying of pregnancy and provoke gestation complications, such as premature rupture of membranes.

Objectives. Assessing the contribution of SNP variants -137G>C (rs187238), -607G>T (rs1946518) and -656A>C (rs5744228) of the *IL-18* gene promoter to the incidence of extremely preterm premature rupture of membranes.

Methods. A case-control study enrolled 120 pregnant women managed at the Perinatal Centre. The women were divided in two cohorts. The study cohort comprised 80 women with premature rupture of membranes at 22–27 weeks 6 days' gestation hospitalised in a high-risk pregnancy unit, a control cohort consisted of 40 women with physiological pregnancy at

22–27 weeks 6 days' gestation following outpatient counselling. The cohorts had comparable obstetric and gynaecological histories. The study exclusion criteria were: multiple gestation, foetal chromosomal anomalies, congenital foetal malformations, pregnancy due to assisted reproduction. Genotyping was performed at positions -137G>C, -607G>T and -656A>C of the *IL-18* gene promoter with determining a peripheral blood *IL-18* level in cohorts.

Results. The premature rupture of membranes cohort had a statistically higher serum interleukin-18 concentration compared to control ($p = 0.001$). Genotyping of the *IL-18* gene promoter revealed a statistically higher rate of homozygous -137G>C mutation (CC genotype) in the premature rupture of membranes cohort at 22–27 weeks 6 days' term ($p < 0.001$), 67 vs. 27% in control.

Conclusion. A homozygous *IL-18* -137G>C polymorphic variant associated with elevated blood *IL-18* levels is statistically more common in pregnant women having premature rupture of membranes at 22–27 weeks 6 days' gestation.

Keywords: premature rupture of membranes, preterm labour, gene polymorphism, cytokines, interleukin-18

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

For citation: Bushtyeva I.O., Kuznetsova N.B., Dmitrieva M.P., Mashkina E.V., Oksenyuk O.S., Barinova V.V. Interleukin-18 gene polymorphism in pregnancy With premature rupture of membranes: A case-control study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 144–156. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-144-156>

Submitted 04.12.2020

Revised 16.02.2021

Published 27.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительный фактор вносит большой вклад в осложненное течение беременности. К одному из наиболее неблагоприятных осложнений беременности, часто ассоциированному с воспалительным фактором, относится преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), особенно неблагоприятные исходы при ПРПО встречаются в сроке беременности от 22 до 27 недель 6 дней [1–7].

Система «мать—плацента—плод», иными словами, фетоплацентарная система, — регулирующее звено в управлении процессами как при физиологически протекающей беременности, так и при развитии гестационных осложнений. Полиморфизм генетических факторов, формирующих фетоплацентарную систему, в ряде случаев определяет особенности работы системы «мать—плацента—плод» [8–11]. В норме при беременности соблюдается оптимальный баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в фетоплацентарном комплексе [12–18]. Нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными системами может приводить к формированию неблагоприятных для развития беременности состояний и провоцировать гестационные осложнения, одним из которых является ПРПО [18–25].

Изучение особенностей многогранной структуры цитокиновой системы, расшифровка путей регуляции функциональной активности клеток иммунной системы и генетического контроля иммунного ответа могут приблизить нас к решению проблемы предотвращения осложнений беременности, ассоциированных с воспалительным фактором.

Для многих генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов известны замены одиночных нуклеотидов (Single Nucleotide Polymorphism — SNP), которые располагаются в регуляторных участках генов. Данная замена одиночных нуклеотидов в гене цитокина оказывает влияние на транскрипторную активность. При этом происходит изменение концентрации данного цитокина в плазме крови в сторону увеличения или уменьшения [1, 8, 12].

Иммунный ответ является индивидуальным в организме каждого человека, при встрече с патогенными факторами может активироваться как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Путь, по которому идет активация защитных механизмов организма, имеет большое значение.

Цитокины — это биологически активные эндогенные медиаторы. Цитокины обеспечивают обмен информацией между различными клетками внутри одного органа и формирование связи

между органами и системами как в физиологических условиях, так и при воздействии патогенных факторов [8, 24, 26, 27]. При патологических состояниях уровень цитокинов значительно возрастает, тогда как при физиологически протекающей беременности их выработка находится на минимальном уровне. По данным литературы, различия в генах, контролирующих защитные системы организма, могут оказывать влияние на уровень продукции цитокинов и, в свою очередь, на развитие и реализацию иммунного ответа [3, 17].

Отдельные варианты генотипов цитокинов могут быть связаны с изменением биосинтеза соответствующего белкового продукта, что также оказывает влияние на характер течения болезни, возникновение определенных осложнений заболевания [8, 15, 20, 21, 24].

Состояние здоровья и благополучия в организме в целом характеризуется постоянной сбалансированной продукцией цитокинов на низком уровне, что необходимо для поддержания гомеостаза. При повышении продукции некоторых цитокинов могут возникать различные патологические состояния и заболевания, тяжесть которых варьирует от легкой до выраженной [8, 12, 13, 15, 22].

В связи со всем вышеизложенным крайне важно определение наследственной генетической предрасположенности для понимания молекулярных механизмов развития воспалительных

реакций в организме, особенно в период беременности.

Очень важную роль среди иммунорегулирующих противовоспалительных цитокинов занимает интерлейкин-18 (ИЛ-18): активирует продукцию гамма интерферона (IFN γ), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-2 (ИЛ-2), повышает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, увеличивает литическую активность НК-клеток. ИЛ-18 принимает участие в формировании клеточного и гуморального, врожденного и приобретенного иммунного ответов [13]. У человека ген *IL-18* расположен в хромосоме 11q22.2-q22.3.

Цель исследования — выявить влияние полиморфных вариантов -137G>C (rs187238), -607G>T (rs1946518), -656A>C (rs5744228) промотора гена *IL-18* на развитие преждевременного разрыва плодных оболочек в сверхранние сроки беременности.

МЕТОДЫ

В исследование «случай-контроль» были включены 120 беременных женщин в сроке гестации 22–27 недель 6 дней. Исследование проведено на базе государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Перинатальный центр» (ГБУ РО «ПЦ»). Исследуемые 120 беременных были разделены на две группы: основная группа состояла из 80 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке



Рис. 1. Дизайн исследования.
Fig. 1. Experimental design.

22–27 недель 6 дней, которые находились на стационарном лечении в отделении патологии беременности; контрольная группа состояла из 40 женщин в сроке 22–27 недель 6 дней с физиологически протекающей беременностью, которые находились на амбулаторном наблюдении в консультативной поликлинике (схема дизайна исследования представлена на рисунке 1).

Средний возраст беременных основной группы составил $29,7 \pm 4,3$ года, группы контроля — $29,4 \pm 5,4$ года (*U*-критерий Манна — Уитни $p = 0,87$), группы сопоставимы. Беременные обеих клинических групп были сопоставимы по акушерско-гинекологическому анамнезу (рис. 3).

Критерии включения и исключения из исследования приведены на рисунке 2.

Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток исследуемых групп анализировали по данным, указанным в обменной карте. Один самопроизвольный аборт (до 12 недель) в основной группе встречался у 20 пациенток (25%), в группе контроля — у 9 (24%) (p -value $> 0,05$); один поздний самопроизвольный аборт (от 12 до 22 недель) в основной группе — у 24 человек (30%), в контрольной группе — у 6 (24%) (p -value $> 0,05$); одна неразвивающаяся беременность встречалась в основной группе у 14 женщин (17%), в группе контроля — 8 (20%) (p -value $> 0,05$); привычное невынашивание беременности в основной группе было у 14 беременных (17%), в контрольной группе — у 6 (15%) (p -value $> 0,05$); один медицинский аборт встречался у 28 женщин (35%) основной группы и у 18 пациенток (44%) контрольной группы (p -value $> 0,05$); два и более медицинских аборта встречалось в основной группе у 16 пациен-

ток (20%), в группе контроля — у 10 (24%) (p -value $> 0,05$); кесарево сечение в основной группе было у 15 женщин (19%), в группе контроля — у 6 (15%) (p -value $> 0,05$); оперированная ранее шейка матки встречалась в основной группе у 18 женщин (22%), в группе контроля — у 8 (20%) (p -value $> 0,05$). Сравнение данных акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток исследуемых групп установило отсутствие статистически значимых различий, что говорит о том, что анамнестические факторы обладают малой прогностической значимостью в прогнозировании наступления ПРПО в сверхранние сроки гестации (рис. 3).

В исследование включены беременные с консультативно-диагностического поликлинического приема и госпитализированные в отделение патологии беременности ГБУ РО «ПЦ» в период с октября 2017 по январь 2020 года.

Всем беременным было проведено генотипирование полиморфных локусов промоторных регионов гена *IL-18* в позициях -137G>C, -607G>T, -656A>C, а также определение концентрации ИЛ18 в периферической крови.

Забор биологического материала (крови) у пациенток основной группы осуществлялся при поступлении в отделение патологии беременных до начала лечения антибактериальными препаратами в первые 12 часов после постановки диагноза ПРПО, у пациенток контрольной группы — на амбулаторном этапе в поликлиническом отделении в сопоставимые сроки беременности.

Методика исследования заявленных в исследовании позиций отображена на рисунке 4.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- срок беременности 22–28 недель;
- одноплодная беременность

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

- хромосомные аномалии;
- врожденные пороки плода, установленные в течение беременности;
- многоплодная беременность;
- тяжелая экстрагенитальная патология;
- ИППП (острая фаза воспаления);
- беременность вследствие ВРТ

Рис. 2. Критерии включения и исключения беременных в группу исследования.

Примечание: ИППП — инфекции, передаваемые половым путем; ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии.

Fig. 2. Study inclusion and exclusion criteria.

Note: ИППП — sexually transmitted infection, ВРТ — assisted reproductive technology.

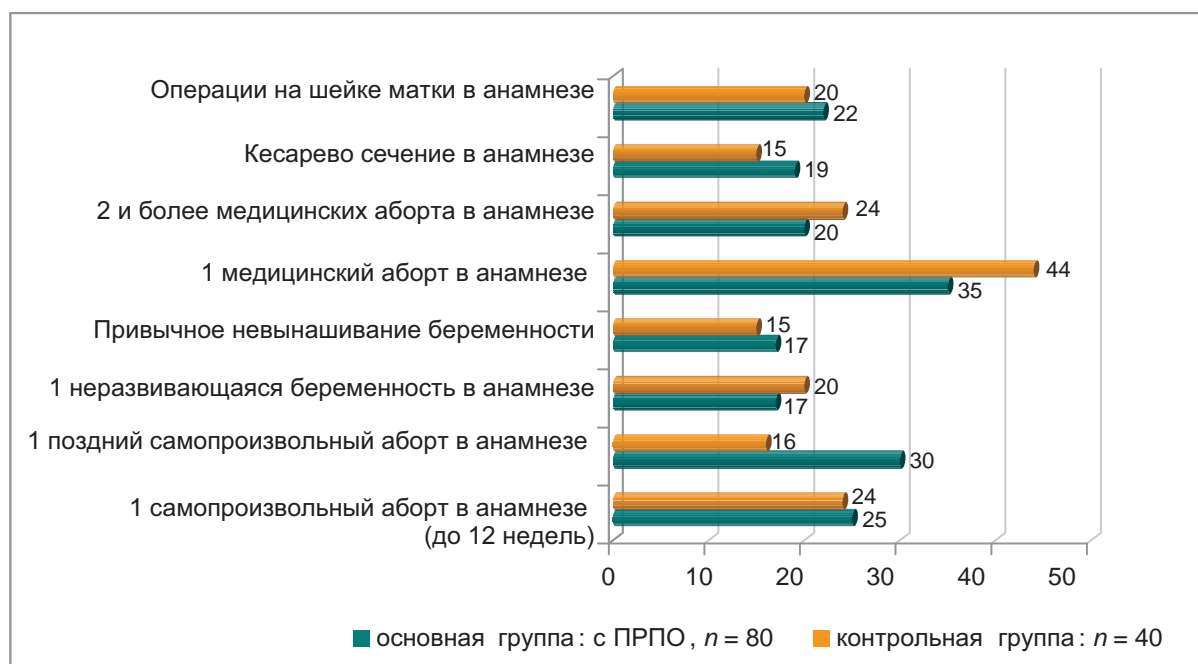


Рис. 3. Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток исследуемых групп (по данным обменной карты).
Fig. 3. Obstetric and gynaecological histories in study cohorts

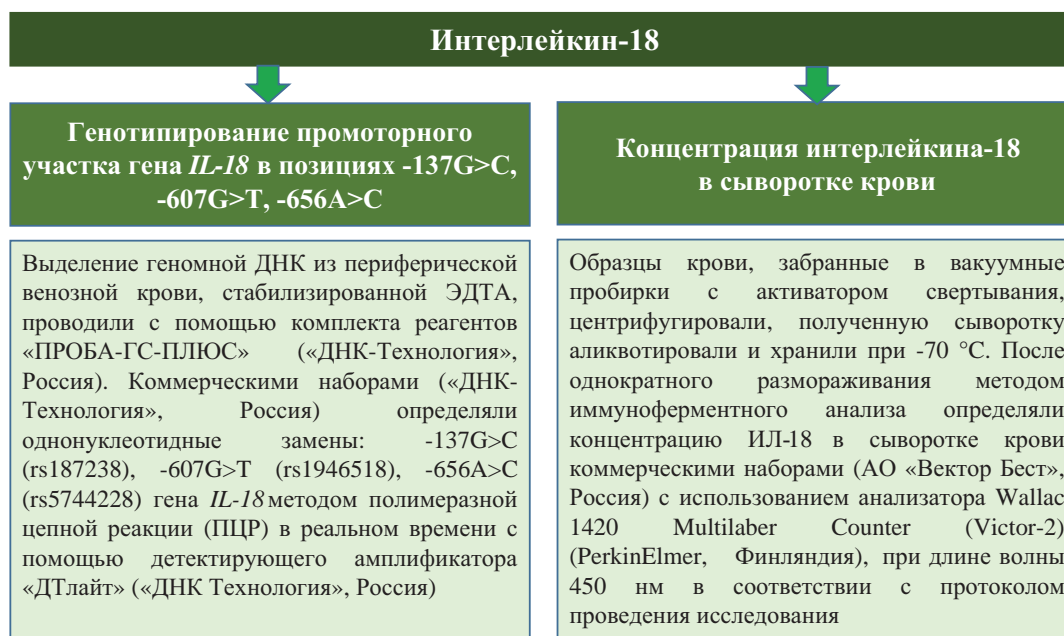


Рис. 4. Методика исследования исследуемого биологического материала.
Fig. 4. Biosample processing protocols.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. С использованием следующих критериев: непараметрический *U*-критерий Манна — Уитни, критерий χ^2 Пирсона, точный двусторонний критерий Фишера, логистическая регрессия с расчетом относительного риска и отношения шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования установлено, что у беременных с ПРПО в 22–27 недель 6 дней (основная группа) уровень ИЛ-18 в сыворотке крови составил 334 [267; 384] пг/мл, в группе контроля — 209 [143; 304] пг/мл ($p = 0,001$, непараметрический критерий Манна — Уитни) (табл. 1).

Таблица 1. Уровень ИЛ-18 в периферической крови беременных исследуемых групп
Table 1. Peripheral blood IL-18 level in study cohorts

Уровень цитокина в крови, пг/мл	Основная группа, $n = 80$	Контрольная группа, $n = 40$	p -value (критерий Манна — Уитни)
ИЛ-18	334 [267; 384]	209 [143; 304]	0001

Таблица 2. Частоты генотипов по полиморфным вариантам гена IL-18 у пациенток исследуемых групп
Table 2. IL-18 SNP haplotype frequencies in study groups

№ группы	Вариант генотипа	Полиморфизм гена IL18		
		-137 G>C	-607 G>T	-656 A>C
1-я группа	Гомозигота по аллели дикого типа (нормальная гомозигота)	5 (6%)	59 (74%)	54 (67%)
	Гетерозигота	22 (27%)	12 (15%)	26 (33%)
	Гомозигота по полиморфному варианту гена (мутантная гомозигота)	53 (67%)	9 (11%)	0 (0%)
2-я группа	Гомозигота по аллели дикого типа (нормальная гомозигота)	22 (54%)	28 (70%)	18 (46%)
	Гетерозигота	8 (19%)	6 (15%)	18 (46%)
	Гомозигота по полиморфному варианту гена (мутантная гомозигота)	10 (27%)	6 (15%)	4 (8%)

Таблица 3. Ассоциация полиморфизма -137G>C гена IL-18 с преждевременным разрывом плодных оболочек
Table 3. Association of IL-18 -137G>C variant with premature rupture of membranes

IL-18 -137G>C	Основная группа	Контрольная группа	ОШ	95% доверительный интервал	p -value (логистическая регрессия)
Генотип GG	6%	54%	5,6	1,9 – 16,2	<0,001
Генотип GC	27%	19%			
Генотип CC	67%	27%			

Проведено исследование полиморфизма гена IL-18 в позициях: -137G>C, -607G>T, -656A>C. Были получены следующие результаты (табл. 2): по полиморфизму гена IL-18: -137G>C было следующее распределение генотипов: в 1-й группе — гомозигота по аллели G (нормальная гомозигота, генотип GG) в 6% ($n = 5$), гетерозигота (генотип GC) в 27% ($n = 22$), мутантная гомозигота (генотип CC) в 67% ($n = 53$), во 2-й группе — нормальная гомозигота GG в 54% ($n = 22$), гетерозигота (генотип GC) в 19% ($n = 8$), мутантная гомозигота по аллели C (генотип CC) в 27% ($n = 10$); по полиморфизму гена IL-18: -607G>T было следующее распределение генотипов: в 1 группе — генотип GG в 74% ($n = 59$), генотип GT в 15% ($n = 12$), генотип TT в 11% ($n = 9$), во 2-й — генотип GG в 70% ($n = 28$), генотип GT в 15% ($n = 6$), генотип TT в 15% ($n = 6$); по полиморфизму гена IL-18: -656A>C было следующее распределение генотипов: в 1-й группе — нормальная гомозигота (генотип AA) в 67% ($n = 54$), гетерозигота (генотип AC) в 33% ($n = 26$), мутантная гомозигота (генотип CC) в 0%, во 2-й группе — нормальная гомозигота (генотип AA) в 46% ($n = 18$), гетерозигота (генотип AC) в 46% ($n = 18$), мутантная гомозигота (генотип CC) в 8% ($n = 4$).

По результатам исследования в группе беременных с ПРПО в 22–27 недель 6 дней статисти-

чески значимо чаще встречалась ($p < 0,001$, точный двусторонний критерий Фишера) мутантная гомозигота (генотип CC) по полиморфному варианту IL-18: -137G>C: 67% в основной группе и 27% в группе контроля (табл. 2).

Оценка значимости наследственных факторов с применением метода логистической регрессии показала, что генотип матери CC (мутантная гомозигота) гена IL-18 в позиции -137 G>C повышает риск ПРПО в 22–27 недели 6 дней в 5,6 раза (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования

Результаты нашего исследования показали, что в сыворотке крови беременных основной группы (с ПРПО в 22–27 недель 6 дней) концентрация интерлейкина 18 статистически значимо выше, чем у беременных группы контроля.

Изучив полиморфизм гена IL-18, мы выявили значимые отличия в частотах генотипов по локусу -137G>C гена IL-18. Среди женщин основной группы (ПРПО) частота встречаемости гомозигот по полиморфному варианту гена (генотип CC) в позиции -137G>C статистически значимо выше по сравнению с группой контроля. На основании

этого нами сделан вывод, что генотип -137СС гена *IL-18* является генотипом высокого риска развития преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке 22–27 недель 6 дней.

Кроме того, в основной группе беременных статистически значимо большее количество женщин имели носительство гомозиготы (генотип СС) по полиморфному варианту гена ИЛ-18: -137G>C, что сочеталось со статистически значимым увеличением концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови в данной группе исследуемых по сравнению с контрольной. На основании этого нами сделан вывод, что носительство гомозиготы ИЛ-18: -137G>C в нашем исследовании было ассоциировано с повышенной концентрацией ИЛ-18 в сыворотке крови в группе беременных с ПРПО.

Обсуждение результатов исследования

В данном исследовании нами были выявлены различия в частоте встречаемости генотипов гена интерлейкина-18 в группах беременных с ПРПО и с физиологическим течением гестации. Данные различия сопровождались изменениями системного цитокинового статуса. На основании этого можно высказать гипотезу о том, что первичным в нарушении гомеостаза цитокинов может выступать нарушение уровня экспрессии белка (а именно ИЛ-18) ввиду носительства мутантного варианта гена.

Иммунный ответ является индивидуальным в организме каждого человека, при встрече с патогенными факторами может активироваться как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Путь, по которому идет активация защитных механизмов организма, имеет большое значение.

По данным литературы, физиологически протекающая беременность сопровождается активацией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в фетоплацентарной области [21, 24, 25].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова В.С., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Богомазова И.М. Полиморфизм генов цитокинов IL-1B, TNF, IL-1RA И IL-4 повышает риск развития преждевременных родов. *Биохимия*. 2019; 84(9): 1281–1288. DOI: 10.1134/S0320972519090069
2. Дударева Ю.А., Гурьева В.А., Фильчакова О.Н. Течение, исход беременности и акушерская тактика при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24–32 недели. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(5): 237–241. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-5-237-241
3. Любомирська К.С. Імуногенетичні чинники розвитку передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності в Запорізькій області. *Патологія*. 2018; 15(44): 309–318. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.3.151725
4. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020; 3(1): 16–19. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-16-19
5. Lucaroni F., Morciano L., Rizzo G., D'Antonio F., Buonuomo E., Palombi L., Arduini D. Biomarkers for predict-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что беременные с ПРПО в сверхранние сроки (22–27 недель 6 дней) характеризуются статистически значимо частым носительством гомозиготного состояния полиморфизма -137G>C гена *IL-18*, что ассоциируется с повышением уровня ИЛ-18 в их крови. Выявление носительства указанного полиморфного варианта гена у беременных женщин может служить в качестве предиктивного маркера развития преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке 22–27 недель 6 дней.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие. Проведенное исследование одобрено локальным независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344000, Россия), протокол № 18/17 от 26.10.2017 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

All persons in the survey provided a free written informed consent. The study was approved by the Local Independent Committee for Ethics of Rostov State Medical University (Nakhichevanskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344000, Russia), Minutes No. 18/17 of 26 October, 2017.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

- ing spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018; 31(6): 726–734. DOI: 10.1080/14767058.2017.1297404
6. Phillips C., Velji Z., Hanly C., Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(6): e015402. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015402
 7. Menon R., Richardson L.S. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin. Perinatol.* 2017; 41(7): 409–419. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.012
 8. Барковский Д. Є. Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрозі невиношування вагітності. *Запорізький медичний журнал.* 2019; 21(3(114)): 373–376. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169191
 9. Liubomyrska K.S., Kamyshnyi O.M., Krut Yu.Ya. Association between single nucleotide polymorphism of immunoregulatory genes and preterm premature rupture of membranes in preterm labour. *Pathologia.* 2018; 15(2(43)): 187–193. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.2.141400
 10. Панкратьева Л.Л., Мухин В.Е., Милева О.И., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Новая концепция иммунологической регуляции системы «Мать-Плод»: плод как ключевой игрок в поддержании иммунного гомеостаза. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99(1): 45–51. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-45-51
 11. Pereyra S., Sosa C., Bertoni B., Sapiro R. Transcriptional analysis of fetal membranes reveals pathways involved in preterm birth. *BMC Med. Genomics.* 2019; 12(1): 53. DOI: 10.1186/s12920-019-0498-3
 12. Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Андриевская И.А., Петрова К.К. Роль цитокинов в развитии ранних потерь беременности у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2020; 5(4): 8–13. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.1
 13. Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Григорьянц А.А., Левкович М.А., Никашина А.А., Ерджанян Л.Л. Цитокины сыворотки крови и околоплодных вод при некоторых осложнениях беременности. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019; 14(2): 380–382. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14095
 14. Крукиер И.И., Левкович М.А., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Ерджанян Л.Л., Михельсон А.А., Смолянинов Г.В., Попова Н.Н. Влияние дисбаланса цитокинов околоплодных вод и сыворотки крови женщины на развитие преждевременных родов. *Доктор.Ру.* 2019; 4(159): 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-19-22
 15. Лебедева О.П., Ивашкевич А.Н. Экспрессия мРНК IL-2, IL10, IL-12 и IL-23 в децидуальной ткани у пациенток с неразвивающейся беременностью и самопроизвольными выкидышами ранних сроков. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019; 5(3): 71–81. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-8
 16. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Таланова И.Е., Куст А.В., Козелкова Е.В. Особенности содержания цитокинов периферической крови у беременных женщин с привычным невынашиванием беременности. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020; 65(5): 299–303. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-299-303
 17. Pandey M., Chauhan M., Awasthi S. Interplay of cytokines in preterm birth. *Indian J. Med. Res.* 2017; 146(3): 316–327. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1624_14
 18. Баев О.Р., Тысячный О.В., Климов В.А., Балашов И.С. Клинико-экономическая эффективность теста определения плацентарного а-микроглобулина-1 и клинической диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек. *Акушерство и гинекология.* 2019; 8: 71–77. DOI: 10.18565/aig.2019.8.71-76
 19. Красный А.М., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Садекова А.А., Сарбекова А.Г., Кокоева Д.Н., Салпагарова З.Х., Меджидова М.К., Вторушина В.В., Кречетова Л.В. Прогнозирование преждевременных родов путем комбинированного определения цитокинов и внеклеточной ДНК. *Акушерство и гинекология.* 2019; 1: 86–91. DOI: 10.18565/aig.2019.1.86-91
 20. Нариманова Г.В., Гулиев М.Р., Шахвердиева И.Д., Керимова И.А. Сравнительная оценка цитокиновой продукции при физиологической и осложненной TORCH-инфекциями беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019; 18(5): 61–65. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-61-65
 21. Щербakov В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В., Волков М.В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020; 20(2): 15–21. DOI: 10.17116/rosakush20202002115
 22. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity.* 2018; 49(3): 397–412. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.017
 23. Huang L., Hou Q., Huang Y., Ye J., Huang S., Tian J., Tang R., Liu C., Long Y., Qin X., Weng X., Huang Y., Li M., Yang X., Mo Z. Serum multiple cytokines for the prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic women: A nested case-control study. *Cytokine.* 2019; 117: 91–97. DOI: 10.1016/j.cyt.2019.02.007
 24. Новикова С.В., Дальниковская Л.А., Будыкина Т.С., Бирюкова Н.В., Климова И.В. Диагностическое и прогностическое значение исследования биохимических маркеров угрозы прерывания беременности у женщин с укороченной шейкой матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020; 20(4): 18–26. DOI: 10.17116/rosakush20202004118
 25. Шадеева Ю.А., Гурьева В.А., Николаева М.Г., Евтушенко Н.В. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции плода при сверхранных и ранних преждевременных родах, индуцированных

- разрывом околоплодных оболочек. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020; 14(4): 490–501. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.110
26. Raba G., Tabarkiewicz J. Cytokines in Preterm Delivery: Proposal of a New Diagnostic Algorithm. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 8073476. DOI: 10.1155/2018/8073476
27. Tengvall S., Che K.F., Lindén A. Interleukin-26: An Emerging Player in Host Defense and Inflammation. *J. Innate. Immun.* 2016; 8(1): 15–22. DOI: 10.1159/000434646
- ## REFERENCES
1. Belousova V.S., Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Bogomazova I.M., Svitich O.A. Polymorphism of the IL-1 β , TNF, IL-1RA and IL-4 cytokine genes significantly increases the risk of preterm birth. *Biochemistry (Moscow)*. 2019; 84(9): 1040–1046. DOI: 10.1134/S0006297919090062
 2. Dudareva Yu.A., Guryeva V.A., Filchakova O.N. Course and outcome of pregnancy, obstetric tactics by preterm rupture of membranes at the term of 24–32 weeks. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2018; 24(5): 237–241 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-5-237-241
 3. Liubomyrska K.S. Immunogenetic factors for the development of premature rupture of membranes in preterm labour in Zaporizhzhia region. 2018; 15(44): 309–318 (In Ukr., English abstract). DOI: 10.14739/2310-1237.2018.3.151725
 4. Tosheva I.I., Ikhtiyarova G.A. Pregnancy outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020; 3(1): 16–19 (In Russ., English abstract). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-16-19
 5. Lucaroni F., Morciano L., Rizzo G., D'Antonio F., Buonomo E., Palombi L., Arduini D. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018; 31(6): 726–734. DOI: 10.1080/14767058.2017.1297404
 6. Phillips C., Velji Z., Hanly C., Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(6): e015402. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015402
 7. Menon R., Richardson L.S. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin. Perinatol.* 2017; 41(7): 409–419. DOI: 10.1053/j.semper.2017.07.012
 8. Barkovskiy D.Ye. Changes in T-helper associated cytokines and the risk of miscarriage. *Zaporozhye Medical Journal*. 2019; 21(3(114)): 373–376 (In Ukr., English abstract). DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169191
 9. Liubomyrska K.S., Kamyshnyi O.M., Krut Yu.Ya. Association between single nucleotide polymorphism of immunoregulatory genes and preterm premature rupture of membranes in preterm labour. *Pathologia*. 2018; 15(2(43)): 187–193. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.2.141400
 10. Pankratyeva L.L., Muhin V.E., Mileva O.I., Volodin N.N., Romyantsev A.G. A new concept of immunological regulation of the Mother-Fetus system: the fetus as a key player in maintaining immune homeostasis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2020; 99(1): 45–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-45-51
 11. Pereyra S., Sosa C., Bertoni B., Sapiro R. Transcriptomic analysis of fetal membranes reveals pathways involved in preterm birth. *BMC Med. Genomics*. 2019; 12(1): 53. DOI: 10.1186/s12920-019-0498-3
 12. Zhukovets I.V., Leshchenko O.Y., Andrievskaya I.A., Petrova K.K. The Role of Cytokines in the Development of Early Pregnancy Loss in Women with a History of Metabolic Disorders. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2020; 5(4): 8–13 (In Russ., English abstract). DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.1
 13. Krukier I.I., Avrutskaya V.V., Grigoriant A.A., Levkovich M.A., Nikashina A.A., Yerdzhanyan L.L. Cytokines of blood serum and amniotic fluid in some complications of pregnancy. *Medical News of North Caucasus*. 2019; 14(2): 380–382 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14095
 14. Krukier I.I., Levkovich M.A., Mikhelson A.F., Lebedenko E.Yu., Erdzhanyan L.L., Mikhelson A.A., Smolyaninov G.V., Popova N.N. The Impact of impaired serum and amniotic fluid cytokine profiles on the risk of preterm delivery. *Doctor.Ru*. 2019; 4(159): 19–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-19-22
 15. Lebedeva O.P., Ivashevici AN. IL-2, IL-10, IL-12 and IL-23 mRNA expression in the decidual tissue in patients with missed and spontaneous abortions in early pregnancy. *Research Results in Biomedicine*. 2019; 5(3): 71–81 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-8
 16. Malysheva A.I., Sotnikova N.Y., Kroshkina N.V., Talanova I.E., Kust A.V., Kozelkova E.V. Peculiarities of the content of peripheral blood cytokines in pregnant women with a habitual miscarriage. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65(5): 299–303 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-299-303
 17. Pandey M., Chauhan M., Awasthi S. Interplay of cytokines in preterm birth. *Indian J. Med. Res.* 2017; 146(3): 316–327. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1624_14
 18. Baev O.R., Tsyachnyi O.V., Klimov V.A., Balashov I.S. Clinical and economic effectiveness of a placental A-microglobulin-1 test and that of the clinical diagnosis of premature rupture of membranes. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2019; 8: 71–77 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2019.8.71-76

19. Krasnyi A.M., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Sadekova A.A., Saribekova A.G., Kokoeva D.N., Salpagarova Z.Kh., Medzhidova M.K., Vtorushina V.V., Krechetova L.V. Predicting preterm labor by combined testing of cytokines and cell-free DNA. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2019; 1: 86–91 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2019.1.86-91
20. Narimanova G.V., Guliev M.R., Shakhverdieva I.J., Kerimova I.A. A comparative assessment of cytokine production in uncomplicated pregnancy and pregnancy complicated by TORCH infections. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18(5): 61–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-61-65
21. Shcherbakov V.I., Pozdnyakov I.M., Shirinskaya A.V., Volkov M.V. Role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of preterm birth and preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020; 20(2): 15–21 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/rosakush20202002115
22. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity*. 2018; 49(3): 397–412. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.017
23. Huang L., Hou Q., Huang Y., Ye J., Huang S., Tian J., Tang R., Liu C., Long Y., Qin X., Weng X., Huang Y., Li M., Yang X., Mo Z. Serum multiple cytokines for the prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic women: A nested case-control study. *Cytokine*. 2019; 117: 91–97. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.007
24. Novikova S.V., Dal'nikovskaya L.A., Budykina T.S., Biryukova N.V., Klimova I.V. Diagnostic and prognostic value of the study of biochemical markers of the threat of abortion in women with a short cervix. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020; 20(4): 18–26 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/rosakush20202004118
25. Shadeeva Yu.A., Guryeva V.A., Nikolaeva M.G., Evtushenko N.V. Predicting intrauterine fetal infection risk in extremely preterm and early preterm births induced by rupture of the amniotic membranes. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020; 14(4): 490–501 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.110
26. Raba G., Tabarkiewicz J. Cytokines in Preterm Delivery: Proposal of a New Diagnostic Algorithm. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 8073476. DOI: 10.1155/2018/8073476
27. Tengvall S., Che K.F., Lindén A. Interleukin-26: An Emerging Player in Host Defense and Inflammation. *J. Innate. Immun.* 2016; 8(1): 15–22. DOI: 10.1159/000434646

ВКЛАД АВТОРОВ

Буштырева И.О.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — формирование исследуемых групп пациентов.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Кузнецова Н.Б.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — формирование исследуемых групп пациентов, проведение исследования.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Дмитриева М.П.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор первичной документации,

сбор биологического материала пациентов, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; подготовка работы к публикации.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Машкина Е.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — формирование исследуемых групп пациентов, проведение исследования.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Оксенюк О.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — формирование исследуемых групп пациентов, проведение исследования.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Баринаова В.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — формирование исследуемых групп пациентов, проведение исследования.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Bushtyreva I.O.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — forming of study cohorts.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparing work for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Kuznetsova N.B.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — forming of study cohorts, conducting research.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparing work for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Dmitrieva M.P.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, inter alia, collection of primary documentation, patient biological material, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, preparing work for publication.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Mashkina E.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — forming of study cohorts, conducting research.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparing work for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Oksenyuk O.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — forming of study cohorts, conducting research.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparing work for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Barinova V.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — forming of study cohorts, conducting research.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparing work for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Буштырева Ирина Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, директор общества с ограниченной ответственностью «Клиника профессора Буштыревой».

<https://orcid.org/0000-0001-9296-2271>

Кузнецова Наталья Борисовна — доктор медицинских наук, доцент, профессор Центра симуляционного обучения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач клиники общества с ограниченной ответственностью «Клиника профессора Буштыревой».

<https://orcid.org/0000-0002-0342-8745>

Дмитриева Мария Петровна* — младший научный сотрудник Центра симуляционного обучения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач — акушер-гинеколог государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Перинатальный центр».

<https://orcid.org/0000-0003-2155-6668>

Контактная информация: e-mail: dr.dmitrieva@inbox.ru; тел.: +7 (951) 830-65-06;

ул. Бодрая, д. 90, г. Ростов-на-Дону, 344068, Россия.

Машкина Елена Владимировна — доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры генетики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет».

<https://orcid.org/0000-0002-4424-9508>

Оксенюк Оксана Станиславна — кандидат медицинских наук, руководитель Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2592-1167>

Баранова Виктория Владиславовна — кандидат медицинских наук, врач — акушер-гинеколог общества с ограниченной ответственностью «Клиника профессора Буштыревой».

<https://orcid.org/0000-0002-8584-7096>

Irina O. Bushtyreva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, "Klinika Professora Bushtyrevoy" LLC.

<https://orcid.org/0000-0001-9296-2271>

Natal'ya B. Kuznetsova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Simulation-Based Learning Centre, Rostov State Medical University; Chief Physician, "Klinika Professora Bushtyrevoy" LLC.

<https://orcid.org/0000-0002-0342-8745>

Mariya P. Dmitrieva* — Junior Researcher, Simulation-Based Learning Centre, Rostov State Medical University; Physician (obstetrics and gynaecology), Perinatal Centre.

<https://orcid.org/0000-0003-2155-6668>

Contact information: e-mail: dr.dmitrieva@inbox.ru; tel.: +7 (951) 830-65-06;

Bodraya str., 90, Rostov-on-Don, 344068, Russia.

Elena V. Mashkina — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Prof., Chair of Genetics, Southern Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-4424-9508>

Oksana S. Oksenyuk — Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Research Laboratory, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-2592-1167>

Viktoriya V. Baranova — Cand. Sci. (Med.), Physician (obstetrics and gynaecology), "Klinika Professora Bushtyrevoy" LLC.

<https://orcid.org/0000-0002-8584-7096>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЛИЯНИЕ АМБРОЗИЙНОГО ПЫЛЬЦЕВОГО ДОЖДЯ В ГОРОДЕ КРАСНОДАРЕ НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ДИНАМИКЕ ТРЕХ ЛЕТ: НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Я.В. Клименко^{1,*}, Н.О. Мильченко¹, А.Н. Мороз¹, И.И. Павлюченко¹,
Е.А. Алексеенко²

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская поликлиника № 26 города Краснодара»
Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Постовая, д. 18, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Основным аллергеном в Краснодарском крае, вызывающим поллинозы, является пыльца *Ambrosia*. Важным прогностическим фактором для специалистов практического здравоохранения и населения, страдающего аллергическими заболеваниями, является информация о сезонных сроках пыления и пиках нарастаниях пыльцы.

Цель исследования — получение актуальных данных о концентрации пыльцы *Ambrosia* в атмосфере воздуха города Краснодара в динамике трех лет (2018–2020 гг.), установление зависимости уровня пыления от абиотических и антропогенных факторов среды, влияние показателей пыления на заболеваемость с аллергической составляющей.

Методы. Объект исследования — среднесуточные показатели пыления *Ambrosia* в атмосферном воздухе города Краснодара. Предмет исследования — обращаемость населения, страдающего аллергическими заболеваниями, за медицинской помощью в зависимости от уровня пыления и содержания пыльцы Амброзии в атмосферном воздухе городской среды.

Результаты. Максимальный среднесуточный пик пыления *Ambrosia* наблюдается в августе и составляет: в 2018 году — 663,35 пз/м³, в 2019 году — 209,89 пз/м³, в 2020-м — 80,62 пз/м³. Количество обращений за медицинской помощью населения, страдающего поллинозом, в отдельно взятом городском лечебном учреждении составило: в 2018 г. — 314 человек, в 2019 г. — 335 человек, в 2020 г. — 146 человек. При этом максимальное число обращений пациентов пришлось на сентябрь — октябрь. Исследование зависимости загрязнения окружающей среды на пыление показало следующие результаты: коэффициент корреляции (r) за июль, август, сентябрь и октябрь 2018, 2019 и 2020 гг. в зависимости концентрации пыления *Ambrosia* от концентрации СО составил 0,356, по NH₃ — 0,198, по содержанию пыли — 0,361.

Заключение. При сопоставлении полученных результатов с данными климатических факторов была выявлена определенная зависимость: максимум пыления выявлен при минимальной влажности (менее 60%), с увеличением влажности концентрация

пыльцевых зерен *Ambrosia* уменьшается, при этом снижение концентрации до минимума является результатом воздействия осадков; увеличение содержания пыльцевых зерен в воздушном спектре происходит при температуре от 20 °С и выше. Значимого влияния степени загрязнения воздуха на концентрацию пыльцы аллергенных растений не установлено. Имеется определенная (средней степени значимости) зависимость между пылением *Ambrosia* и обращением населения за медицинской помощью.

Ключевые слова: аэропалинология, Краснодар, амброзия, аллергология, иммунология, волюметрический пыльцеуловитель VPPS 2000 Lanzoni (Италия)

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Клименко Я.В., Мильченко Н.О., Мороз А.Н., Павлюченко И.И., Алексеенко Е.А. Влияние амброзийного пыльцевого дождя в городе Краснодаре на развитие и течение аллергических заболеваний в динамике трех лет: нерандомизированное контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 157–169. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-157-169>

Поступила 19.01.2021

Принята после доработки 28.02.2021

Опубликована 27.04.2021

RAGWEED POLLEN RAIN IMPACT ON ALLERGY RATE AND SEVERITY IN KRASNODAR: A THREE-YEAR NON-RANDOMISED CONTROLLED STUDY

Yana V. Klimenko^{1,*}, Nadezhda O. Milchenko¹, Anatoly N. Moroz¹, Ivan I. Pavlyuchenko¹, Elena A. Alekseenko²

¹ Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Krasnodar City Outpatient Clinic No. 26
Postovaya str., 18, 350063, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

Background. The main hay fever agent in Krasnodar Krai is ragweed pollen (*Ambrosia* gen.). An important alerting guide for medical practitioners and allergic citizens is the seasonal anthetic calendar and pollen peak times.

Objectives. Obtaining of relevant data on ragweed pollen air contamination rate in Krasnodar in a three-year-dynamics (2018–2020) to estimate the anthetic activity correlation with abiotic and anthropogenic factors and the role of pollen indicators in allergic morbidity.

Methods. We surveyed the daily average ragweed pollen values in Krasnodar air. Allergic medical visits were analysed in terms of the ragweed anthetic activity and pollen air contamination of the city.

Results. A maximal daily average ragweed pollen peak occurs in August: 663.35 p.g./m³ in 2018, 209.89 p.g./m³ in 2019, 80.62 p.g./m³ in 2020. Numbers of medical visits for pollinosis per a selected municipal medical facility: 314 in 2018, 335 in 2019 and 146 in 2020, with a peak period in September–October. Analyses of the air pollution impact on ragweed pollen production revealed a correlation between the pollen rate and values of CO (correlation coefficient $r=0.356$), NH₃ ($r=0.198$) and dust pollution ($r=0.361$) in July, August, September and October 2018–2020.

Conclusion. Analyses of climatic factors uncovered clear patterns: strongest anthesis corresponds to minimal humidity (<60%), the pollen grain content diminishes with lower humidities

dropping to minimal with precipitations and increases at temperatures 20 °C and above. No significant dependency was observed between air pollution and the allergic pollen content. Anthesis in ragweed moderately correlates with the rate of medical visits.

Keywords: aeropalynology, Krasnodar, ragweed, allergology, immunology, volumetric pollen trap VPPS 2000 (Lanzoni, Italy)

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

For citation: Klimenko Y.V., Milchenko N.O., Moroz A.N., Pavlyuchenko I.I., Alekseenko E.A. Ragweed pollen rain impact on allergy rate and severity in Krasnodar: a three-year non-randomised controlled study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 157–169. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-157-169>

Submitted 19.01.2021

Revised 28.02.2021

Published 27.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания аллергической природы являются одними из ведущих и прогрессирующих проблем во всем мире, в частности поллинозы. Поллиноз (Пз) — это классическое аллергическое заболевание, обусловленное сенсibilизацией организма к пыльце растений. По результатам эпидемиологических исследований в стране поллинозом страдают около 20–30% населения, на Юге России — 25–30%, а в Краснодарском крае — более 40% [1, 2].

Краснодарский край в силу особенностей климата и расположения региона имеет широкое произрастание и распространение аллергенных растений, в особенности *Ambrosia*. При этом рассматриваемая проблема способна распространяться и негативно влиять на жителей не только России, но и Европы в целом, что является актуальным и определяет высокую значимость данной работы. В Западной Европе от аллергии на амброзию страдают от 2,5% (Финляндия) до 60% (Венгрия) населения, на юге России поллиноз, вызванный амброзией, отмечается у 60–70% жителей. Симптомы заболевания, как правило, проявляются при концентрациях 5–20 пылевых зерен в кубометре воздуха (пз/м³) [3–9].

В настоящее время получает все большую актуальность и активно развивается такая область науки, как аэропаллинология. Это область современной биологии, изучающая пассивно циркулирующие в атмосфере пылевые зерна и споры растений. Термин «аэроботаника» был предложен в 1930-х гг для описания микроорганизмов верхних слоев атмосферы. Позднее термин был расширен. В настоящее время к аэроботаническим объектам относят все биологические частицы, циркулирующие в атмосфере:

вирусы, бактерии, водоросли, грибы, споры, пылевые зерна, фрагменты лишайников, растений и т. д. [10–12].

Во многих странах мира на станциях аэропаллинологического мониторинга занимаются изучением пылевого спектра. Одной из главных задач подобных исследований является составление регионального календаря пыления аллергенных растений. Для больных, сенсibilизированных к пылевым аэроаллергенам, а также для врачей важно иметь информацию о наличии и о суточной концентрации в воздухе пыли аллергенных таксонов.

Наблюдение за режимом пыления аллергенных растений в странах Европы осуществляется с 1970-х гг. путем создания постоянно действующей сети станций слежения за составом пылевого дождя. На данный момент единой системой аэропаллинологического мониторинга охвачено большинство европейских стран, причем на территории многих из них функционируют несколько десятков станций наблюдения, и в целом это составляет более 500 точек наблюдения¹. Установлено, что произрастание и основная концентрация пыли *Ambrosia* присутствует в юго-восточном регионе (Рона — Альпы) и центральных областях, северо-западной части долины реки По, Ломбардия; на Паннонской равнине, юго-восточной части Центральной Европы, включая Венгрию, некоторые части Словении, Хорватии, Сербии, Румынии, Словакии и Австрии, на севере Канады, в южных районах Украины и юго-западной части России [13–19].

В России аэропаллинологические исследования поллинозов проводятся с начала 1960-х годов, однако вплоть до настоящего времени пылевой мониторинг осуществляется нерегулярно. Аэропаллиномониторинг в г. Краснодаре начал проводиться в 1966–1970 гг. А. И. Остроумовым

¹ The Weather channel. Available at: <https://weather.com/ru-RU/forecast/allergy>

и в 1982 г. Т.Г. Гигинейшвили, что обеспечило аллергологов и других заинтересованных специалистов в начале становления аллергологической службы в стране ценными данными. Установление интенсивности и сроков пыления аллергенных растений в отдельно взятом регионе, а также выявление зависимости влияния климатических факторов на концентрацию пыльцы в атмосфере воздуха необходимо для уточнения причин поллинозов, сроков их развития и обострения в зависимости от внешних факторов данного региона. Это также важно для проведения эффективных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития заболеваний аллергической природы или их обострений в рамках персонифицированной медицины [20, 21].

Разнообразные экологические трансформации, связанные с перераспределением агрохозяйственных наделов и изменением климата, по последним данным, значительно повлияли на характер и периоды пыления аллергенных растений, а также концентрацию пыльцевых зерен в атмосфере воздуха [22–24]. При этом внедрение новых технических разработок, в частности использование волюметрического пыльцеуловителя нового типа, с принудительным нагнетанием воздуха помпой, скорость всасывания которого равна интенсивности вдыхаемого воздуха человеком — 10 л/мин (0,6 куб. м/час = 14,4 куб. м/сутки), позволяет, в отличие от предыдущих исследований, проводимых с помощью пыльцеуловителя Дюрама с пассивным оседанием частиц, более точно и достоверно обеспечить аллергологию современными данными о содержании пыльцы в атмосфере, а экологов — о состоянии загрязнения воздуха в городской среде [25].

Цель исследования — получение данных по содержанию пыльцы *Ambrosia* в атмосфере воздуха г. Краснодара в динамике трех лет (2018–2020 гг.) и установление зависимости уровня пыления от абиотических и антропогенных факторов, а также анализ влияния показателей пыления на развитие и течение заболеваний с аллергической составляющей.

МЕТОДЫ

Волюметрический аэропаленологический мониторинг осуществлялся в г. Краснодаре с апреля 2018 по ноябрь 2020 г. Образцы воздуха отбирали с помощью пыльцеуловителя VPPS 2000 Lanzoni (Италия), установленного в центральной части города на высоте 12,5 м от уровня земли согласно инструкции.

Период анализа данных составил 2018, 2019 и 2020 гг. в фазу максимального пыления — с июля по октябрь.

За данный период было изготовлено и проанализировано 369 фиксированных микропрепаратов. Один микропрепарат соответствовал одним суткам наблюдений.

Микропрепараты изготавливали согласно классической методике с использованием глицерин-желатиновой смеси с красителем фуксином. По насыщенности цвета и оттенку окраски пыльцевых зерен можно судить о наличии и жизнеспособности клеток.

Для оценки содержания пыльцевых зерен анализировалось не менее 20% от общей площади микропрепарата. Подсчет пыльцевых зерен проводили 12 вертикальными транссектами. Пыльцевые зерна в данном исследовании определяли только пыльцевого типа *Ambrosia*.

Данные содержания пыльцевых зерен в конкретных микропрепаратах позволяют рассчитать содержание пыльцы в 1 м³ воздуха.

Результаты ежедневного анализа концентрации пыльцы в атмосфере воздуха заносились в сводные таблицы, по итогу которых была сформирована диаграмма пыления в период максимально пылящих месяцев.

Расчет абсолютного содержания пыльцевых зерен проводился в соответствии с рекомендациями Мейер-Меликян².

Состояние здоровья работоспособного населения г. Краснодара оценивалось ретроспективно по данным, предоставленным государственным бюджетным учреждением здравоохранения «Городская поликлиника № 26 города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ГП № 26 г. Краснодара» МЗ КК) по первичному и повторному обращению к профильному специалисту по факту развития или обострения аллергологической симптоматики.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методами математической статистики с помощью программного обеспечения, находящегося в свободном доступе (Microsoft Excel 2007). Учитывались величины среднего арифметического (M_{cp}), среднего квадратического отклонения (σ), стандартного отклонения (m). Корреляционный анализ проводился путем вычисления коэффициента корреляции по Пирсону (r).

² Мейер-Меликян Н. Р., Северова Е. Э., Гапочка Г. П., Полевова С. В., Токарев П. И., Бовина И. Ю. *Принципы и методы аэропаленологических исследований*. М.: 1999. 48 с.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного исследования можно отметить определенную динамику периодов пыления, их среднесуточные и максимальные уровни в течение трех лет исследования (рис. 1).

Так, в ходе анализа было установлено, что максимальный пик пыления *Ambrosia* наблюдался в августе и среднесуточная концентрация пылевых зерен составила в 2018 г. 663,35 пз/м³, в 2019 г. — 209,99 пз/м³, в 2020 г. — 80,62 пз/м³.

При анализе взаимозависимости изучаемых показателей между собой были выявлены некоторые особенности. Так, при исследовании влияния концентрации пыльцы в воздухе на забо-

леваемость населения аллергическим ринитом, вызванным пылью растений, была выявлена определенная зависимость. Согласно обработанным клиническим данным, предоставленным ГБУЗ «ГП № 26 г. Краснодара» МЗ КК, количество обращений в городе за медицинской помощью населения, страдающего поллинозом, составило в 2018 году 314 человек, в 2019-м — 335 человек, 2020-м — 146 человек. Максимальное число обращений пациентов в больницу пришлось на сентябрь — октябрь (рис. 2).

По данным, отраженным на графике, можно отметить, что динамика заболеваемости по изучаемым годам имеет индивидуальные особенности. Так, в 2018 г. пик обращений в лечебное

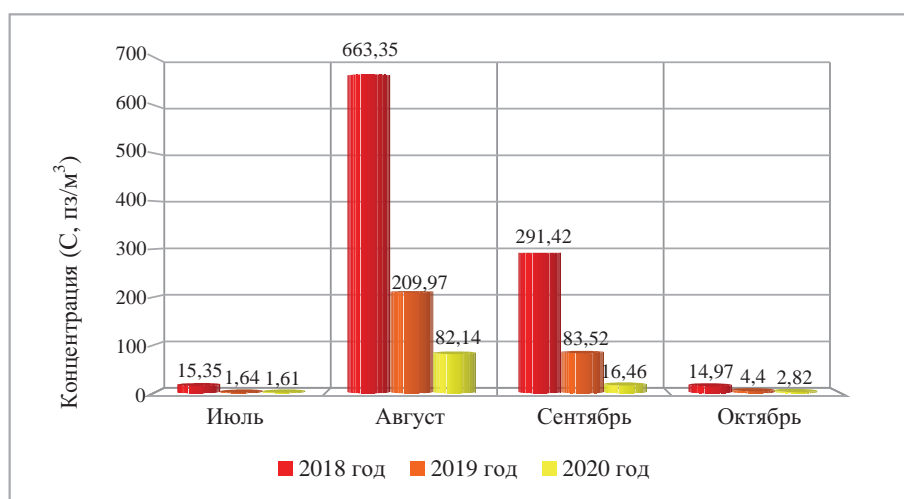


Рис. 1. Среднесуточная концентрация пыльцы *Ambrosia* за максимальный период пыления 2018, 2019 и 2020 гг.

Fig. 1. Average daily *Ambrosia* pollen content over entire anthesis in 2018–2020.

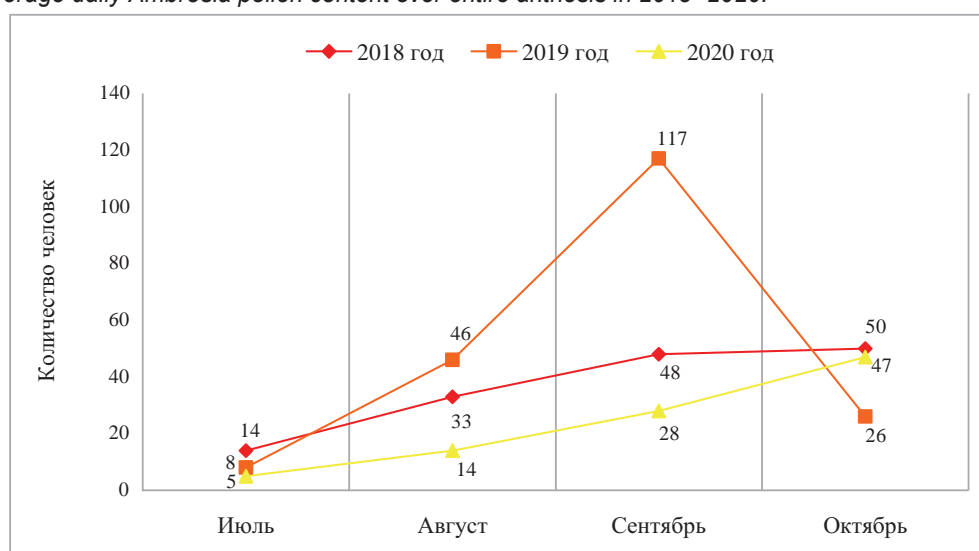


Рис. 2. Клинические данные по факту обращения за медицинской помощью лиц, имеющих симптоматику аллергического ринита, вызванного пылью растений, за 2018, 2019 и 2020 гг.

Fig. 2. Rate of medical visits for pollen-triggered allergic rhinitis in 2018–2020.

Таблица. Показатели статистического анализа проведенного исследования
Table. Study statistics

Период	Показатели				
	среднее арифметическое (M_{cp})	среднее квадратическое отклонение (σ)	стандартная ошибка (m)	объем выборки (n)	коэффициент корреляции (r)
Июль 2018	15,35	29,8105	5,3541	31	0,3435
Август 2018	663,35	620,3831	111,4240	31	0,3435
Сентябрь 2018	291,42	303,7674	55,4601	30	0,3435
Октябрь 2018	18,42	24,5445	4,4083	31	0,3435
Июль 2019	1,64	3,5442	0,6471	31	0,3527
Август 2019	209,97	201,2311	36,7396	31	0,3527
Сентябрь 2019	83,52	87,1746	15,9158	30	0,3527
Октябрь 2019	1,35	1,0247	0,5123	31	0,3527
Июль 2020	1,61	4,4701	0,8161	31	-0,3257
Август 2020	82,14	108,4304	19,7966	31	-0,3257
Сентябрь 2020	16,46	17,5622	3,2064	30	-0,3257
Октябрь 2020	2,82	3,9301	0,7175	31	-0,3257

учреждение по поводу аллергологического статуса отмечен в октябре и составил 50 человек. В 2019 г. пик заболеваемости отмечен в сентябре и составил 117 обращений. В 2020 г. пик заболеваемости был установлен в октябре и составил 47 обращений в месяц. Из полученных результатов видно, что наибольшее количество обращений в медицинское учреждение за специализированной помощью пришлось на 2019 г. и этот показатель превосходит в 2,5 раза 2020 г. и в 2,3 раза — 2018 г.

Приведенные результаты анализа уровня пыления и заболеваемости, по данным ГБУЗ «ГП № 26 г. Краснодар» МЗ КК, были статистически обработаны и представлены в сводной таблице (табл.).

Согласно проведенному коррелятивному анализу имеется средняя зависимость между пылением *Ambrosia* и обращением населения за медицинской помощью. Так, за 2018 г. коэффициент корреляции (r) составил 0,3435, в 2019 г. — 0,3527, в 2020 г. — |0,3257|.

Также в работе был проведен анализ влияния климатических факторов на состояние пылевого дождя *Ambrosia*.

При сопоставлении результатов пыления с климатическими условиями (температура и влажность среды), полученными от Краснодарского центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, была выявлена определенная зависимость некоторых показателей между собой³ (рис. 3, 4).

Также в работе было проведено исследование влияния таких антропогенных факторов среды, как CO, NH₃ и пыль, на уровень содержания пыльцы *Ambrosia* в атмосферном воздухе.

Согласно проведенному корреляционному анализу за июль, август, сентябрь и октябрь 2018, 2019 и 2020 гг. было установлено, что коэффициент корреляции (r) концентрации пыльцы *Ambrosia* от концентрации CO составил 0,356 (r общ 2020 = 0,305; r общ 2019 = 0,251; r общ 2018 = 0,513), что свидетельствует о средней зависимости между данными показателями. Коэффициент корреляции Пирсона (r) по общему содержанию пыли — 0,361 (r общ 2020 = 0,381; r общ 2019 = 0,391; r общ 2018 = 0,311) — средняя зависимость, а зависимость концентрации пыльцы *Ambrosia* от NH₃ составила 0,198 (r общ 2020 = 0,032; r общ 2019 = 0,364; r общ 2018 = 0) — очень слабая зависимость.

Таким образом, на основе рассчитанных данных можно сделать вывод о том, что имеется статистически незначительная зависимость между показателями концентрации пыления аллергенных растений на примере *Ambrosia* и степенью загрязненности атмосферного воздуха CO, NH₃ и пылью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам проведенного исследования было установлено: максимальный среднесуточный уровень пыления *Ambrosia* в 2018 г. более чем в 3 раза превосходит таковой уровень в 2019 г. и в 5 раз — в 2020 г. Данные различия в концентрации определены особенностями рассматриваемых сезонов пыления, а именно: климатическими и метеорологическими условиями среды, изменением продуктивности пыления таксонов и биологических ритмов развития растений, проведением агротехнических мероприятий по борьбе с аллергенными растениями, в том числе амброзией, и многими другими.

³ Краснодарский центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды. Available at: <http://www.kubanmeteo.ru>

Результаты корреляционного анализа обращаемости населения, страдающего аллергическим ринитом, обусловленным поллинозом, от уровня пыления *Ambrosia* показали среднюю зависимость, что может быть связано с небольшой выборкой по данным одного городского лечебного учреждения. Это также обусловлено поздним обращением пациентов за помощью, а именно в октябре, тогда как пик пыления наблюдается в конце августа — начале сентября.

Несоответствие максимального периода пыления и обращаемости объясняется статусом лечебного учреждения. Так как данная поликлиника направлена на обслуживание учащихся средних и высших специальных образовательных учреждений, то наибольший объем обращаемости приходится на сентябрь — октябрь, в то время как студенты приступают к обучению и находятся в городе. При этом большинство пациентов данного учреждения являются иногородними

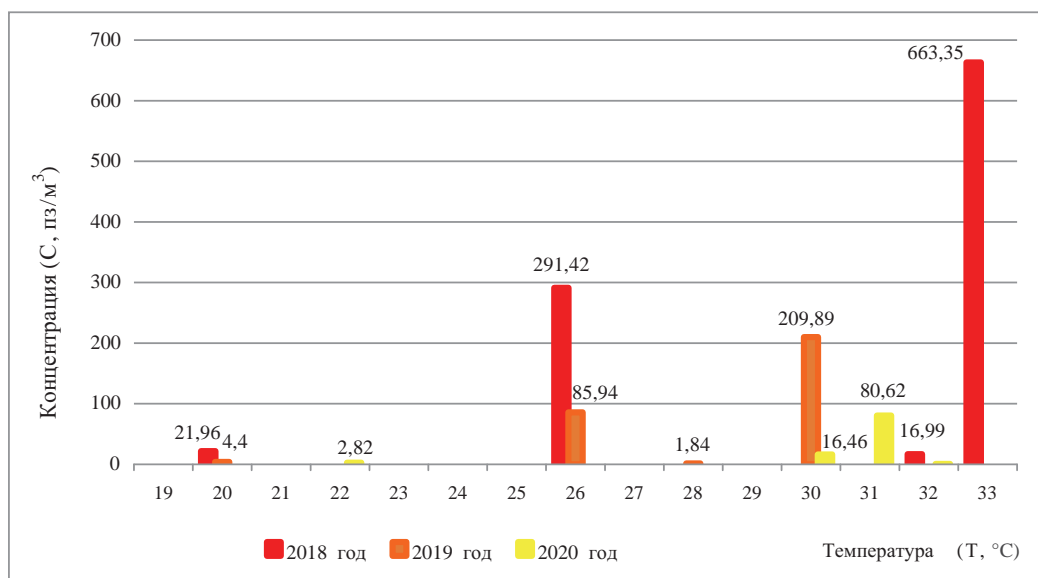


Рис. 3. Зависимость концентрации пыльцы *Ambrosia* в воздушном спектре г. Краснодара от температуры за 2018, 2019 и 2020 гг.

Fig. 3. *Ambrosia* pollen content in Krasnodar air by temperature in 2018–2020.

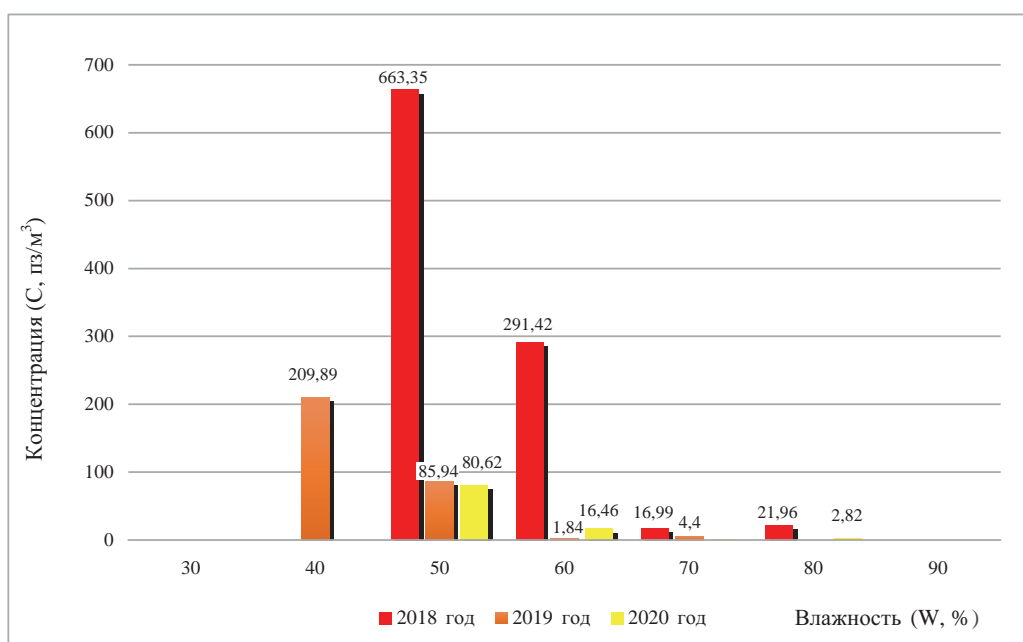


Рис. 4. Зависимость концентрации пыльцы *Ambrosia* в воздушном спектре г. Краснодара от влажности за 2018, 2019 и 2020 гг.

Fig. 4. *Ambrosia* pollen content in Krasnodar air by humidity in 2018–2020.

гражданами, обучающимися в различных учебных учреждениях г. Краснодара.

Концентрация пыльцы *Ambrosia* зависит от ряда абиотических факторов. Максимальный пик пыления наблюдается при минимальной влажности (менее 60%). С увеличением влажности концентрация амброзии в атмосфере на изучаемой высоте уменьшается, а снижение концентрации до минимума, вероятнее всего, является результатом воздействия осадков. В отношении влияния температурного режима окружающей среды установлено, что закономерное увеличение содержания пылевых зерен *Ambrosia* в воздухе происходит при температуре от 20 °С и выше. Значимого влияния таких антропогенных факторов среды, как CO, NH₃ и пыль, в атмосфере воздуха, согласно проведенному исследованию, на пыление *Ambrosia* в месте исследования не установлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенными исследованиями установлено, что на уровень пыления и концентрацию атмосферного «пыльцевого дождя» аллергенных растений, по данным пыления *Ambrosia*, влияют в первую очередь сезонные климатические особенности (температура, влажность и пр.) и в меньшей степени — загрязненность воздуха. Имеется определенная взаимосвязь между пылением аллергенных растений и развитием заболеваний с аллергологическим статусом (аллергический ринит, вызванный пылью растений), которую необходимо исследовать более детально и на большей выборке.

Результаты работы открывают возможности дальнейших исследований, направленных на проведение мониторинга пыльцы в других районах города Краснодар и Краснодарского края, так как исследования проведены только в центральном административном округе, где расположена ловушка.

Проводимые исследования в отдельно взятом регионе, являющемся главным поставщиком пыльцы *Ambrosia*, в свою очередь, послужат материалом для составления карт пыления аллергенных растений в целом по России и за ее пределами, так как данные наблюдения проводятся координированно в различных регионах нашей страны и за ее пределами в рамках европейской программы аэропалеонтологических исследований.

Использование нового подхода, связанного с применением волюметрического пылеуловителя VPPS 2000 Lanzoni (Италия), позволяет более точно оценить пылевой спектр и концентрацию пыльцы в атмосфере воздуха.

Информация о сезонных сроках пыления и пиках нарастания пыльцы в воздушном спектре с уточнением влияния климатических факторов на пыление является важным прогностическим фактором для специалистов практического здравоохранения, а для лиц, страдающих поллинозами, определяет их сезонную тактику поведения.

Данные по сезонности пыления выкладываются безвозмездно на сайте «Аллерготоп»⁴, и ими могут воспользоваться как специалисты, так и лица, страдающие и/или склонные к развитию аллергических заболеваний.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия), протокол № 89 от 26.06.2020 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

Compliance with ethical standards was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia), Minutes No. 89 of 26.06.2020.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта Фонда содействия инновациям в конкурсе «УМНИК» № 15319 ГУ/2020.

FINANCING SOURCE

This work was supported by the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises (UMNIK programme grant 15319GU/2020).

БЛАГОДАРНОСТИ

Данное исследование проводилось в рамках комплексной темы научно-исследовательской работы кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Авторы выражают благодарность администрации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России за предоставление помещения и оборудования для проведения

⁴ Аллерготоп. Available at: <https://allergotop.com/allergoeffir/ambroziya-na-karte-evropy>

исследования, а также Фонду содействия инновациям за грантовую поддержку работы в конкурсе «УМНИК».

ACKNOWLEDGEMENTS

The study is part of a complex research programme at the Chair of Biology with course in med-

ical genetics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. The authors are grateful to the administration of Kuban State Medical University for the provision of space and equipment and the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises for project support through the UMNIC programme..

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прокопенко В.В., Кабакова Т.И. Анализ врачебных назначений пациентам с диагнозом поллиноз и аллергический ринит. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2018; 6(1): 69. DOI: 10.30809/phe.1.2018.34
2. Kiyono H., Izuhara K. New trends in mucosal immunology and allergy. *Allergol. Int.* 2019; 68(1): 1–3. DOI: 10.1016/j.alit.2018.12.002
3. Bonini M., Ceriotti V. Ragweed story: from the plant to the patient. *Aerobiologia*. 2020; 36(1): 45–48. DOI: 10.1007/s10453-019-09571-5
4. Dikareva T.V., Rumiantsev V.Yu. Distribution of allergenic plants in Russia. *Geography, Environment, Sustainability*. 2015; 8(4): 18–25. DOI: 10.24057/2071-9388-2015-8-4-18-25
5. Grewling Ł., Bogawski P., Kryza M., Magyar D., Šikoparija B., Skjøth C.A., Udvardy O., Werner M., Smith M. Concomitant occurrence of anthropogenic air pollutants, mineral dust and fungal spores during long-distance transport of ragweed pollen. *Environ. Pollut.* 2019; 254(Pt A): 112948. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.07.116
6. Shivanna K.R. *In-vitro Pollen Germination and Pollen Tube Growth*. In: Shivanna K.R. editor. *Pollen Biology and Biotechnology*. CRC Press; 2019. 61–76. DOI: 10.1201/9780429187704-5
7. Božić D. *Ambrosia artemisiifolia* L.: Common ragweed. *Acta herbologica*. 2018; 27(2): 79–95. DOI: 10.5937/actaherb1802079b
8. Paniagua-Zambrana N.Y., Bussmann R.W., Echeverría J., Romero C. *Ambrosia arborescens* Mill. *Ambrosia artemisioides* Meyen & Walp. ex Meyen *Ambrosia cumanensis* Kunth *Asteraceae*. In: Paniagua-Zambrana N.Y., Bussmann R.W. editors. *Ethnobotany of the Andes*. Springer International Publishing; 2020: 1–9. DOI: 10.1007/978-3-319-77093-2_21-1
9. Comtois P., Boucher S. *Phenology and Aerobiology of Short Ragweed (Ambrosia Artemisiifolia) Pollen*. In: Muilenberg M.L., Burge H.A. editors. *Aerobiology*. CRC Press; 2018. 17–26. DOI: 10.1201/9781315136943-2
10. Agashe S.N., Caulton E. *Aerobiology: Aeropalynology — Part I*. In: Agashe S.N., Caulton E. editors. *Pollen and Spores*. CRC Press; 2019. 168–224. DOI: 10.1201/9780429063985-13
11. Agashe S.N., Caulton E. *Aerobiology: Aeropalynology — Part II*. In: Agashe S.N., Caulton E. editors. *Pollen and Spores*. CRC Press; 2019. 225–236. DOI: 10.1201/9780429063985-14
12. Shivanna K.R. *Pollen Morphology and Aeropalynology*. In: Shivanna K.R. editor. *Pollen Biology and Biotechnology*. CRC Press; 2019: 26–44. DOI: 10.1201/9780429187704-3
13. Афонин А.Н., Баранова О.Г., Федорова Ю.А. Характеристика северной границы распространения *Ambrosia artemisiifolia* L. в Канаде в связи с определением экологических лимитов распространения вида на север. *Вестник Томского государственного университета. Биология*. 2020; 50; 28–51. DOI: 10.17223/19988591/50/2
14. Afonin A.N., Fedorova Y.A., Li Y.S. Characterization of the Occurrence and Abundance of the Common Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) with Regard to Assessment of Its Expansion Potential in European Russia. *Russian Journal of Biological Invasions*. 2019; 10(3): 220–226. DOI: 10.1134/s2075111719030032
15. Ghosh S., Mandal S. Pollen Atlas of Santiniketan, West Bengal, with Reference to Aeropalynology. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2016; 5(5): 983–1000. DOI: 10.20546/ijcmas.2016.505.10
16. Tokhtar V.K., Zelenkova V.N., Fomina E.V., Chebotayeva E.M. Peculiarities in plant communities' formation in crop plantings in the south-eastern part of the Central Russian Upland. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2019; 341: 012012. DOI: 10.1088/1755-1315/341/1/012012
17. Afonin A.N., Fedorova Y.A., Luneva N.N., Kletchkovskiy Y.E., Chebanovskaya A.F. History of introduction and distribution of common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) in the European part of the Russian Federation and in the Ukraine. *EPPO Bulletin*. 2018; 48(2): 266–273. DOI: 10.1111/epp.12484
18. Essl F., Bíró K., Brandes D., Broennimann O., Bullcock J., Chapman D.S., Chauvel B., Dullinger S., Fumal B., Guisan A., Karrer G., Kazinczi G., Kueffer C., Laitung B., Lavoie C., Leitner M., Mang T.S., Moser D., Müller-Schärer H., Petitpierre B., Richter R., Schaffner U., Smith M., Starfinger U., Vautard R., Vogl G., Lippe M.V.D., Follak S. Biological Flora of the British Isles: *Ambrosia artemisiifolia*. *Journal of Ecology*. 2015; 103(4): 1069–1098. DOI: 10.1111/1365-2745.12424
19. Chapman D.S., Haynes T., Beal S., Essl F., Bullcock J.M. Phenology predicts the native and invasive range limits of common ragweed. *Global Change Biology*. 2013; 20(1): 192–202. DOI: 10.1111/gcb.12380

20. Bahceciler N.N., Galip N. Allergic rhinitis: symptoms. *Current Approaches to Allergic Rhinitis*. 2014: 6–15. DOI: 10.2217/fmeh2013.13.165
21. Passalacqua G. Allergic rhinitis: causes and pathogenesis. *Current Approaches to Allergic Rhinitis*. 2014: 16–27. DOI: 10.2217/fmeh2013.13.56
22. Chapman D.S., Makra L., Albertini R., Bonini M., Páldy A., Rodinkova V., Šikoparija B., Weryszko-Chmielewska E., Bullock J.M. Modelling the introduction and spread of nonnative species: international trade and climate change drive ragweed invasion. *Global Change Biology*. 2016; 22(9): 67–79. DOI: 10.1111/gcb.13220
23. Cunze S., Leiblein M.C., Tackenberg O. Range Expansion of *Ambrosia artemisiifolia* in Europe Is Promoted by Climate Change. *ISRN Ecology*. 2013; 2013: 1–9. DOI: 10.1155/2013/610126
24. Fick S.E., Hijmans R.J. WorldClim 2: new 1 km spatial resolution climate surfaces for global land areas. *International Journal of Climatology*. 2017; 37(12): 4302–4315. DOI: 10.1002/joc.5086
25. Носова М. Б., Северова Е. Э., Волкова О. А. Современные спорово-пыльцевые спектры Европейской России: 10 лет наблюдений. *Ботанический журнал*. 2019; 104(8): 1228–1248. DOI: 10.1134/s000681361907007x

REFERENCES

1. Prokopenko V.V., Kabakova T.I. The analysis of medical appointments to patients with the diagnosis a pollinosis and an allergic rhinitis. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2018; 6(1): 69 (In Russ.) DOI: 10.30809/phe.1.2018.34
2. Kiyono H., Izuhara K. New trends in mucosal immunology and allergy. *Allergol. Int.* 2019; 68(1): 1–3. DOI: 10.1016/j.alit.2018.12.002
3. Bonini M., Ceriotti V. Ragweed story: from the plant to the patient. *Aerobiologia*. 2020; 36(1): 45–48. DOI: 10.1007/s10453-019-09571-5
4. Dikareva T.V., Rumiantsev V.Yu. Distribution of allergenic plants in Russia. *Geography, Environment, Sustainability*. 2015; 8(4): 18–25. DOI: 10.24057/2071-9388-2015-8-4-18-25
5. Grewling Ł., Bogawski P., Kryza M., Magyar D., Šikoparija B., Skjøth C.A., Udvardy O., Werner M., Smith M. Concomitant occurrence of anthropogenic air pollutants, mineral dust and fungal spores during long-distance transport of ragweed pollen. *Environ. Pollut.* 2019; 254(Pt A): 112948. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.07.116
6. Shivanna K.R. *In-vitro Pollen Germination and Pollen Tube Growth*. In: Shivanna K.R. editor. *Pollen Biology and Biotechnology*. CRC Press; 2019. 61–76. DOI: 10.1201/9780429187704-5
7. Božić D. *Ambrosia artemisiifolia* L.: Common ragweed. *Acta herbologica*. 2018; 27(2): 79–95. DOI: 10.5937/actaherb1802079b
8. Paniagua-Zambrana N.Y., Bussmann R.W., Echeverría J., Romero C. *Ambrosia arborescens* Mill. *Ambrosia artemisioides* Meyen & Walp. ex Meyen *Ambrosia cumanensis* Kunth *Asteraceae*. In: Paniagua-Zambrana N.Y., Bussmann R.W. editors. *Ethnobotany of the Andes*. Springer International Publishing; 2020: 1–9. DOI: 10.1007/978-3-319-77093-2_21-1
9. Comtois P., Boucher S. *Phenology and Aerobiology of Short Ragweed (Ambrosia Artemisiifolia) Pollen*. In: Muilenberg M.L., Burge H.A. editors. *Aerobiology*. CRC Press; 2018. 17–26. DOI: 10.1201/9781315136943-2
10. Agashe S.N., Caulton E. *Aerobiology: Aeropalynology — Part I*. In: Agashe S.N., Caulton E. editors. *Pollen and Spores*. CRC Press; 2019. 168–224. DOI: 10.1201/9780429063985-13
11. Agashe S.N., Caulton E. *Aerobiology: Aeropalynology — Part II*. In: Agashe S.N., Caulton E. editors. *Pollen and Spores*. CRC Press; 2019. 225–236. DOI: 10.1201/9780429063985-14
12. Shivanna K.R. *Pollen Morphology and Aeropalynology*. In: Shivanna K.R. editor. *Pollen Biology and Biotechnology*. CRC Press; 2019: 26–44. DOI: 10.1201/9780429187704-3
13. Afonin A.N., Baranova O.G., Fedorova Yu.A. Northern border of *Ambrosia artemisiifolia* L. distribution in Canada in relation to the establishing of its environmental limits. *Tomsk State University Journal of Biology*. 2020; 50: 28–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17223/19988591/50/2
14. Afonin A.N., Fedorova Y.A., Li Y.S. Characterization of the Occurrence and Abundance of the Common Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) with Regard to Assessment of Its Expansion Potential in European Russia. *Russian Journal of Biological Invasions*. 2019; 10(3): 220–226. DOI: 10.1134/s2075111719030032
15. Ghosh S., Mandal S. Pollen Atlas of Santiniketan, West Bengal, with Reference to Aeropalynology. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2016; 5(5): 983–1000. DOI: 10.20546/ijcmas.2016.505.10
16. Tokhtar V.K., Zelenkova V.N., Fomina E.V., Chebotayeva E.M. Peculiarities in plant communities' formation in crop plantings in the south-eastern part of the Central Russian Upland. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2019; 341: 012012. DOI: 10.1088/1755-1315/341/1/012012
17. Afonin A.N., Fedorova Y.A., Luneva N.N., Kletchkovskiy Y.E., Chebanovskaya A.F. History of introduction and distribution of common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) in the European part of the Russian Federation and in the Ukraine. *EPPO Bulletin*. 2018; 48(2): 266–273. DOI: 10.1111/epp.12484
18. Essl F., Bíró K., Brandes D., Broennimann O., Bullcock J., Chapman D.S., Chauvel B., Dullinger S., Fu-

- manal B., Guisan A., Karrer G., Kazinczi G., Kuefer C., Laitung B., Lavoie C., Leitner M., Mang T.S., Moser D., Müller-Schärer H., Petitpierre B., Richter R., Schaffner U., Smith M., Starfinger U., Vautard R., Vogl G., Lippe M.V.D., Follak S. Biological Flora of the British Isles: *Ambrosia artemisiifolia*. *Journal of Ecology*. 2015; 103(4): 1069–1098. DOI: 10.1111/1365-2745.12424
19. Chapman D.S., Haynes T., Beal S., Essl F., Bullock J.M. Phenology predicts the native and invasive range limits of common ragweed. *Global Change Biology*. 2013; 20(1): 192–202. DOI: 10.1111/gcb.12380
20. Bahceciler N.N., Galip N. Allergic rhinitis: symptoms. *Current Approaches to Allergic Rhinitis*. 2014: 6–15. DOI: 10.2217/fmeb2013.13.165
21. Passalacqua G. Allergic rhinitis: causes and pathogenesis. *Current Approaches to Allergic Rhinitis*. 2014: 16–27. DOI: 10.2217/fmeb2013.13.56
22. Chapman D.S., Makra L., Albertini R., Bonini M., Páldy A., Rodinkova V., Šikoparija B., Weryszko-Chmielewska E., Bullock J.M. Modelling the introduction and spread of nonnative species: international trade and climate change drive ragweed invasion. *Global Change Biology*. 2016; 22(9): 67–79. DOI: 10.1111/gcb.13220
23. Cunze S., Leiblein M.C., Tackenberg O. Range Expansion of *Ambrosia artemisiifolia* in Europe Is Promoted by Climate Change. *ISRN Ecology*. 2013; 2013: 1–9. DOI: 10.1155/2013/610126
24. Fick S.E., Hijmans R.J. WorldClim 2: new 1 km spatial resolution climate surfaces for global land areas. *International Journal of Climatology*. 2017; 37(12): 4302–4315. DOI: 10.1002/joc.5086
25. Nosova M.B., Severova E.E., Volkova O.A. Modern pollen spectra of European Russia: 10-years monitoring. *Botanicheskii Zhurnal*. 2019; 104(8): 1228–1248 (In Russ., English abstract). DOI: 10.1134/S000681361907007x

ВКЛАД АВТОРОВ

Клименко Я. В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение экспериментов и сбор данных, доказательств, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание и презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Мильченко Н. О.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислитель-

ных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Мороз А. Н.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Павлюченко И. И.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов.

Алексенко Е. А.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Klimenko Ya.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, including experiments, data and evidence collection, data analysing and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation, creation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Milchenko N.O.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Moroz A.N.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Pavlyuchenko I.I.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Resource support of research — provision of reagents and materials.

Alekseenko E.A.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Клименко Яна Владимировна* — ординатор 1-го года по специальности «Управление и экономика фармации» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1470-239>

Контактная информация: e-mail: yana.klimenk@mail.ru; тел. +7 (952) 844-74-14;

пр. Кольцевой, д. 15/1, г. Краснодар, 350011, Россия.

Мильченко Надежда Олеговна — ассистент кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2528-6781>

Мороз Анатолий Николаевич — кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0106-0350>

Павлюченко Иван Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8019-9598>

Алексеенко Елена Александровна — кандидат медицинских наук, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 26 города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-6166-6090>

Yana V. Klimenko* — Clinical Resident (1st year, pharmacy management and economy), Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1470-239>

Contact information: e-mail: yana.klimenk@mail.ru; tel.: +7 (952) 844-74-14;

Koltsevov travel, 15/1, Krasnodar, 350011, Russia.

Nadezhda O. Milchenko — Research Assistant, Chair of Biology with course in medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-2528-6781>

Anatoly N. Moroz — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Chair of Biology with course in medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0106-0350>

Ivan I. Pavlyuchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Biology with course in medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8019-9598>

Elena A. Alekseenko — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Krasnodar City Outpatient Clinic No. 26.

<https://orcid.org/0000-0001-6166-6090>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

