

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
31
Vol.

№ 1, 2024



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 31, № 1, 2024

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. 31, No 1, 2024

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель журнала — содействие развитию фундаментальных и научно-практических медицинских исследований в области медико-биологических наук, клинической медицины и профилактической медицины, а также ознакомление широкой врачебной аудитории с инновационными медицинскими технологиями. Целевая аудитория включает медицинских ученых и практиков, специалистов в области управления здравоохранения, студентов и аспирантов медицинских специальностей, врачей-ординаторов. Каждый выпуск посвящен нескольким областям медицинской науки, включая специальности: Акушерство и гинекология; Оториноларингология; Внутренние болезни; Кардиология; Педиатрия; Дерматовенерология; Неврология; Онкология, лучевая терапия; Лучевая диагностика; Стоматология; Хирургия; Анестезиология и реаниматология; Сердечно-сосудистая хирургия; Об-

щественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Патологическая анатомия; Патологическая физиология; Судебная медицина; Фармакология, Клиническая фармакология.

Особенное внимание уделяется региональным особенностям диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал открыт для сотрудничества с российскими специалистами и специалистами ближнего и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки и Америки. Редакция принимает статьи на английском и русском языке. Лучшие по мнению редакционной коллегии русскоязычные статьи переводятся на английский язык. Статьи, поступившие в редакцию на английском языке, публикуются в сопровождении русскоязычных метаданных.

РЕДАКЦИЯ

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).

Заместитель главного редактора

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).

Заведующая редакцией

Ковалева Лида Константиновна — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

Специалист по этике научных публикаций

Ковелина Татьяна Афанасьевна — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии, психологии и педагогики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

Специалист по медицинской статистике (биоestatистик)

Зобенко Владимир Яковлевич — кандидат технических наук, доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины; доцент кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

Ответственный секретарь

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Клиническая медицина

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патологии наружного, среднего и внутреннего уха федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербург-

ский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Оториноларингология];

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора, директор института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Акушерство и гинекология; Онкология, лучевая терапия];

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии института сердца и сосудов, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Дурново Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нижний Новгород, Россия) [Стоматология];

Коваленко Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология; хирургия]

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Кардиология];

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) [Анестезиология и реаниматология];

Малявская Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Педиатрия];

Профилактическая медицина

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

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук,

Мурашкин Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология; Педиатрия]

Попов Вадим Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

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) [Лучевая диагностика];

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) [Внутренние болезни; Кардиология];

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) [Педиатрия];

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, профессор кафедры 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) [Хирургия]

академик Академии наук Грузии, почетный профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Клиническая иммунология, аллергология]

Медико-биологические науки

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного обра-

зовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая физиология; Биохимия];

Воронина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, отличник здравоохранения, заведующая лабораторией психофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология];

Зефирова Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

Иностранные члены редакционной коллегии

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии 2 Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

Бизунов Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Фридрих Диль — профессор, заведующий лабораторией кафедры экотрофологии Фульдского университета прикладных наук (Фульда, Германия);

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

Жадкевич Михаил Михайлович — кандидат медицинских наук, PhD, сердечно-сосудистый торакальный хирург Self Regional Hospital, Greenwood, SC (Гринвуд, США);

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

Джорджо Вальтер Каноника — доктор медицинских наук, профессор больницы Университета исследований заболеваний

Надеев Александр Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия) [Патологическая анатомия];

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) [Судебная медицина];

респираторной системы «Humanitas» (Роттердам-Милан, Италия);

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

Ризаев Жасур Алимджанович — доктор медицинских наук, профессор, ректор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Самаркандского государственного медицинского университета;

Рубникович Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

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

Щетле Филипп Бастиан — профессор, директор института Ortho Health (Мюнхен, Германия);

Шомуродов Кахрамон Эркинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, проректор по научной работе и инновациям Ташкентского государственного стоматологического института (Ташкент, Узбекистан).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения]

Клиническая медицина

Абдулкеримов Хийр Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия) [Оториноларингология];

Базин Игорь Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент; ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Ми-

нистерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, за-

ведущий кафедрой медицинской реабилитации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия) [Внутренние болезни];

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) [Стоматология; Паталогическая физиология];

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Хирургия];

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) [Неврология];

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

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

Кузовлев Артем Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», руководитель научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского (Москва, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

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) [Акушерство и гинекология];

Ломоносов Константин Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

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» Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия) [Урология и андрология];

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) [Урология и андрология];

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

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) [Лучевая диагностика; Акушерство и гинекология];

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

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» 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) [Хирургия];

Теплюк Наталия Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения №2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова универ-

ситетской клинической больницы №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии федерального государст-

венного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

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

Профилактическая медицина

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) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Ханферьян Роман Авакович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дермато-венерологии и аллергологии с курсом косметологии, профессор кафедры управления сестринской деятельностью Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Аллергология и иммунология].

Медико-биологические науки

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) [Судебная медицина];

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) [Патологическая анатомия]

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) [Патологическая анатомия];

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Судебная медицина].

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik

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.
Реклама:	Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Кубанский научный медицинский вестник», располагающейся по адресу < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.
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:	16.02.2024

AIM AND SCOPE

Kuban Scientific Medical Bulletin aims to contribute to the development of fundamental and applied knowledge in the field of medical sciences, including clinical and preventive medicine, innovative medical technologies. The target audience includes medical researchers, clinicians, practitioners, health care providers, medical students and PhD researchers. Each issue focuses on several areas of medical research: Obstetrics and Gynecology; Otorhinolaryngology; Internal Medicine; Cardiology; Pediatrics; Dermatovenereology; Neurology; Oncology and Radiation Therapy; Radiation Diagnostics; Dentistry; Surgery; Anesthesiology and Resuscitation; Cardiovascular Surgery;

Public Health, Organization and Sociology of Health Care; Pathological Anatomy; Pathological Physiology; Forensic Medicine; Pharmacology, Clinical Pharmacology.

Particular attention is paid to regional aspects in the diagnostics and treatment of various diseases, as well as health care organization in the South of Russia.

The journal welcomes contributions from medical researchers and practitioners working in Russia and other countries. The Journal publishes articles in Russian and English. The most significant studies presented in Russian are translated into English. Articles submitted in English are published with Russian-language metadata.

EDITORIAL TEAM

Editor-in-chief

Elvira A. Pocheshkhova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Deputy editor-in-chief

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia).

Managing editor

Lida K. Kovaleva — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., of the Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Ethicist of scientific publications

Tatyana A. Kovelina — Dr. Sci. (Philos.), Prof., Head of the Department of Philosophy, Psychology and Pedagogy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Medical statistician (biostatistician)

Vladimir Ya. Zobenko — Cand. Sci. (Engineering), Assoc. Prof. of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine; Assoc. Prof. of the Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Executive secretary

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

EDITORIAL BOARD

Clinical Medicine

Tatyana M. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Medical Education Institute, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Igor A. Anikin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of the External, Middle and Internal Ear Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St. Petersburg, Russia) [Otorhinolaryngology];

Levon A. Ashrafyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Institute of Cancer Gynaecology and Breast Care “V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology” (Moscow, Russia) [Obstetrics and Gynecology; Oncology and Radiation Therapy];

Aleksandr F. Chernousov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.N. Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1 of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Surgery];

Mikhail L. Gordeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery of the Institute of Heart and Vessels, Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Cardiovascular surgery];

Evgenia A. Durnovo — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia) [Dentistry];

Lyubov A. Kharitonova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) [Paediatrics];

Yury A. Kovalenko — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Oncology; Surgery];

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery of the Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Cardiology];

Vadim A. Mazurok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Scopus Author ID, RSCI SPIN, ORCID ID, Researcher ID, PubMed] [Paediatrics];

Nikolay N. Murashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology with the Laser Surgery Group, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases; Pediatrics];

Vadim A. Popov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery, A.V. Vishnevskiy National Medical

Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Aleksandr N. Sencha — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Visual Diagnostics, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) [Radiation Diagnostics];

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology];

Preventive Medicine

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine; Cardiology];

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Honorary Professor, Kuban State Medical University, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Clinical Immunology and Allergology];

Medical and Biological Sciences

Ilya M. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honoured Worker of Science of the Russian Federation, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Physiology; Biochemistry];

Alexander P. Nadeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University [Pathological Anatomy];

Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Forensic Medicine];

Tatyana A. Voronina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Scientist, Outstanding Health Care Worker, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, V.V. Zakusov Scientific Institute of Pharmacology (Moscow, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology];

Andrey L. Zefirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia) [Scopus Author ID, RSCI SPIN, ORCID ID, PubMed] [Pathological Physiology; Human and Animal Physiology];

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Nargiza I. Axmedjanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Natalya A. Bizunok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Giorgio W. Canonica — Dr. Sci. (Med.), Professor of Respiratory Medicine Humanitas University & Research Hospital (Rozzano-Milano, Italy);

Frank A. Chervenak — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Weill Medical College of the Cornell University (New York, USA);

Friedhelm Diehl — Professor, Head of Laboratory, Department of Ecotrophology, Fulda University of Applied Sciences (Fulda, Germany);

Gian C. Di Renzo — Prof., Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Care, University of Perugia (Perugia, Italy);

Giovanni Monni — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantational Genetic Diagnosis of the A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery of the Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Jaasur A. Rizaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Professor of the Department of Public Health and Health Care, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Sergey P. Rubnikovich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Rector of Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Philipp B. Schoettle — Prof., Director of the Ortho Health Institute (Munich, Germany);

Kakhramon E. Shomurodov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Vice-Rector for Research and Innovation of the Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Uzbekistan);

Mikhail M. Zhadkevich — Cand. Sci. (Med.), PhD, Cardiovascular Thoracic Surgeon at the Self Regional Hospital, Greenwood, SC (Greenwood, USA)

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rector, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Life

Clinical Medicine

Khiyir T. Abdulkerimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry, Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia) [Otorhinolaryngology];

Igor S. Bazin — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology [Oncology and Radiation Therapy];

Kirill O. Barbukhatty — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Anatoliy T. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Sochi, Russia) [Internal Medicine];

Eduard R. Charchyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Restorative Cardiovascular Surgery, B.V. Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Vladimir M. Durlshter — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgery No. 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Surgery];

Tatyana V. Gayvoronskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Dentistry; Pathological Physiology];

Natalya E. Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Department, A.L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (Branch of V.A. Almazov National Medical Research Centre) (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Sergey G. Kanorskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology];

Mikhail Yu. Kirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anaesthesiology and Resuscitation Science, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

Artyem N. Kuzovlyev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director of the Federal Scientific Clinical Centre of Resuscitation Science and Rehabilitation Science, Head of V.A. Negovskiy Research

Style and Epidemiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) ([Public Health, Organization and Social Science in Medicine]);

Institute of General Resuscitation Science (Moscow, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynaecology];

Konstantin M. Lomonosov — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Dermatovenerology];

Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology of the Institute of Post-Graduate Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre of Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia) [Urology and Andrology];

Vladimir L. Medvedev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Urology and Andrology];

Grigoriy A. Penzhoyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynaecology];

Aleksey V. Pomortsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Radiation Diagnostics; Obstetrics and Gynaecology];

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Otorhinolaryngology];

Yulia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery and Surgical Technology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Surgery];

Viktoriya A. Shashel — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Paediatrics];

Natalia P. Teplyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases; Specialist of the Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the functions of an admission unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Dermatovenerology];

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Preventive Medicine

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases and Allergology With a Course of Cosmetology; Prof., Department of Nursing Management, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology];

Medical and Biological Sciences

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Forensic Medicine];

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Anatomy];

Aleksey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Pathological Anatomy];

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine].

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price.
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Advertising:	The editorial board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the Kuban Scientific Medical Bulletin journal, located at < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. The editorial board takes all measures prescribed by law to publish legitimate and correct advertising.
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:	16 February 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Кливер В.Е., Волков А.М., Надеев А.П., Фомичев А.В., Сирота Д.А., Кливер Е.Э., Жульков М.О., Позднякова С.В.** Морфологическая оценка экспрессии актина и десмина при различных сроках холодовой ишемии миокарда: наблюдательное исследование 15
- Колсанов А.В., Трунин Д.А., Хайкин М.Б., Лимарева Л.В., Постников М.А., Нестеров А.М., Чистякова М.С., Сагиров М.Р.** Возможности использования карбокситерапии при заболеваниях пародонта: доклиническое экспериментальное исследование 27
- Победа А.С.** Фармакологическая активность агониста mGLUR4 на модели первичной открытоугольной глаукомы: доклиническое экспериментальное исследование 39

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Лымарь Ю.Ю., Ставцев М.Л., Супряга А.А., Юдин В.А.** Результаты послеоперационного периода у больных после модифицированной реконструкции пахового канала: когортное наблюдательное исследование 50
- Сытых О.Н., Путилова Н.В.** Особенности течения и исходов беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом без инсулинопотребности: когортное проспективное сравнительное исследование 64
- Ионов А.Ю., Кузнецова Е. А., Киндалёва О.Г., Крючкова И.В., Поплавская Э.Э., Авагимян А.А.** Клиническое значение эндокринных нарушений в развитии синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с абдоминальным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией: наблюдательное исследование 74

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Триль В.Е., Зенкина О.Ю., Богачева С.М., Иноземцева Д.А. Шумливая Т.П.** Синдром Маршалла: описание клинического случая 88
- Заруцкая А.В., Мухина Е.В., Пантелеева М.В., Зульфугаров П.К.** Дифференциальная диагностика острых вялых параличей детей с синдромом Гийена-Барре и с заболеванием спектра оптиконейромиелита на примере клинических случаев 99

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

BIOMEDICAL SCIENCES

- Vladislav E. Kliver, Alexander M. Volkov, Alexandr P. Nadeev, Alexei V. Fomichev, Dmitry A. Sirota, Evgeniy E. Kliver, Maksim O. Zhulkov, Svetlana V. Pozdnyakova.** Morphological assessment of actin and desmin expression at different cold myocardial ischemia times: observational study 15
- Alexander V. Kolsanov, Dmitry A. Trunin, Maxim B. Khaikin, Larisa V. Limareva, Mikhail A. Postnikov, Alexander M. Nesterov, Maria S. Chistyakova, Marsel R. Sagirov.** Use of carboxytherapy in the treatment of periodontal diseases: A preclinical experimental study 27
- Anna S. Pobeda.** Pharmacologic activity of mGLUR4 agonist in a model of primary open-angle glaucoma: A preclinical experimental study 39

CLINICAL MEDICINE

- Julian Yu. Lymar, Maxim L. Stavtsev, Anna A. Supriyaga, Vladimir A. Yudin.** Postoperative outcomes in patients after modified inguinal reconstruction: An observational cohort study 50
- Olga N. Sytykh, Natalya V. Putilova.** Pregnancy course and outcomes in patients with non-insulin dependent gestational diabetes mellitus: An observational cohort study 64
- Alexey Yu. Ionov, Elena A. Kuznetsova, Olga G. Kindalyova, Irina V. Kryuchkova, Evelina E. Poplavskaya, Ashot A. Avagimyan.** Clinical significance of endocrine disorders in the development of early vascular aging in males with abdominal obesity and concomitant arterial hypertension: An observational cohort study 74

CLINICAL CASES

- Alla V. Burlutskaya, Anastasia V. Statova, Viktoriya E. Tril, Oksana Yu. Zenkina, Sofia M. Bogacheva, Diana A. Inozemtseva, Tatyana P. Shumlivaya.** Marshall syndrome: A case report 88
- Anna V. Zarutskaya, Eugenia V. Mukhina, Margarita V. Panteleeva, Polad K. Zul'fugarov.** Differential diagnosis of acute flaccid paralysis in children with Guillain—Barré syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder: Clinical cases 99

Морфологическая оценка экспрессии актина и десмина при различных сроках холодовой ишемии миокарда: наблюдательное исследование

В.Е. Кливер^{1,2}, А.М. Волков¹, А.П. Надеев², А.В. Фомичев¹, Д.А. Сирота^{1,2}, Е.Э. Кливер^{1,2},
М.О. Жульков¹, С.В. Позднякова²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, д. 15, г. Новосибирск, 600055, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Трансплантация сердца в настоящее время является ключевым методом лечения пациентов в терминальной стадии хронической сердечной недостаточности. Проблема критического дефицита донорских органов, рост потребности в трансплантации сердца диктуют необходимость расширять критерии отбора доноров, включая и предполагаемое время ишемии донорского сердца. Несмотря на множество исследований, в настоящее время остается открытым вопрос о безопасной длительности холодовой ишемии, нет четкой границы допустимого времени консервации и соответствующих патоморфологических данных о состоянии миокарда донорского сердца при различных временных параметрах. **Цель исследования** — провести сравнительную оценку особенностей патоморфологии кардиомиоцитов и экспрессии белков-маркеров — актина и десмина в миокарде донорского сердца перед выполнением основного этапа операции ортотопической трансплантации сердца. **Методы.** Работа выполнена по дизайну наблюдательного клинического исследования. Исследование носило проспективный характер. Для исследования использовали интраоперационные биоптаты миокарда ушка левого предсердия доноров возрастом до 60 лет, после холодовой ишемии трансплантата раствором Bretschneider (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Германия) длительностью до 240 минут (1-я группа, $n = 10$) и более 240 минут (2-я группа, $n = 7$). В миокарде ушка левого предсердия донорского сердца определяли характер патоморфологической перестройки в условиях различной длительности холодовой ишемии. Гистологические срезы миокарда были окрашены по стандартной методике гематоксилином и эозином. Дальнейшее их изучение проводили посредством световой и поляризационной микроскопии, для анализа экспрессии актина и десмина применяли иммуногистохимический метод. Морфометрия осуществлялась с применением программы «ImageJ 1.48v» (США). При анализе содержания актина, десмина площадь DAB (3,3'-diaminobenzidine)-позитивных продуктов иммуногистохимической реакции оценивали как процент площади изображения. Объемная плотность иммуногистохимически выявляемого актина и десмина определялась по 20 изображениям с увеличением 40×10. Для изучения интенсивности степени иммунной реакции использовали полуколичественный метод: с подсчетом числа клеток в случайно выбранных 25 полях зрения. Типы контрактурных повреждений миокарда оценивали методом поляризационной микроскопии. **Результаты.** Все включенные в первую и вторую группы случаи были доведены до конца исследования. Пациенты, включенные в первую и вторую группы, были сопоставимы по среднему возрасту и антропометрическим показателям. Возраст 1-й группы составлял 50 [44; 59] лет, 2-й группы — 50 [49; 50] лет, $p = 0,193$. Индекс массы тела в 1-й группе был 25 [22; 27] и во 2-й группе 25 [21; 31], $p = 0,288$. В обеих группах было отмечено преобладание пациентов мужского пола: 1-я группа — 8 (80%) и 2-я группа — 6 (85,7%) человек, $p = 0,256$. При комплексной морфологической оценке ишемических повреждений миокарда при разной продолжительности холодовой ишемии была выявлена однородность и обратимость изменений клеточных структур в обеих группах в виде развития контрактур не более I–II степени, появление лизисных изменений в отдельных кардиомиоцитах только во второй группе, сохранение иммуногистохимических реакций на актин и десмин в обеих группах при их средней интенсивности и полном отсутствии участков без реакции на десмин, что позволяет судить о степени сохранности их макромолекулярной структуры. **Заключение.** Полученные в ходе исследования результаты показали, что раствор Bretschneider, обладая сбалансированным элементным составом, определяющим метаболическую защиту клеток и их ионный баланс, создает действенную защиту донорского сердца при его транспортировке с периодом холодовой ишемии миокарда длительностью до 240 мин и более.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансплантация сердца, консервация донорского сердца, время холодовой ишемии, актин, десмин, морфологическая диагностика

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кливер В.Е., Волков А.М., Надеев А.П., Фомичев А.В., Сирота Д.А., Кливер Е.Э., Жульков М.О., Позднякова С.В. Морфологическая оценка экспрессии актина и десмина при различных сроках холодовой ишемии миокарда: наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1): 15–26. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-15-26>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование не имело спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Надеев А.П. — является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Речкуновская, д. 15, Новосибирск, Россия), протокол № 6 от 23.03.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: В.Е. Кливер, А.М. Волков, А.П. Надеев, А.В. Фомичев, Д.А. Сирота, Е.Э. Кливер, М.О. Жульков, С.В. Позднякова — разработка концепции и дизайна исследования; Д.А. Сирота, А.В. Фомичев, М.О. Жульков, Е.Э. Кливер — сбор данных; В.Е. Кливер, А.М. Волков, А.В. Фомичев — анализ и интерпретация результатов; Е.Э. Кливер, М.О. Жульков, С.В. Позднякова — обзор литературы, проведение статистического анализа; В.Е. Кливер, А.М. Волков — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А.П. Надеев, Д.А. Сирота, С.В. Позднякова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Кливер Владислав Евгеньевич, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Института патологии кровообращения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; аспирант кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Речкуновская д. 15, Новосибирск, Россия. E-mail: kliverngmu@mail.ru

Получена: 28.08.2023 / Получена после доработки: 15.12.2023 / Принята к публикации: 12.01.2024

Morphological assessment of actin and desmin expression at different cold myocardial ischemia times: observational study

Vladislav E. Kliver^{✉1,2}, Alexander M. Volkov¹, Alexandr P. Nadeev², Alexei V. Fomichev¹, Dmitry A. Sirota¹, Evgeniy E. Kliver^{1,2}, Maksim O. Zhulkov¹, Svetlana V. Pozdnyakova²

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Rechkunovskaya str., 15, Novosibirsk 600055 Russia

² Novosibirsk State Medical University, Krasny Prospekt, 52, Novosibirsk 630091 Russia

ABSTRACT

Background. Heart transplantation is currently the treatment of choice for patients in terminal stages of chronic heart failure. The critical shortage of donor organs and the growing need for heart transplantation necessitate the expansion of donor selection criteria, including the estimated ischemia time of the donor heart. Despite numerous studies, the issue remains regarding the safe cold ischemia time; no definite limit to the acceptable preservation time is known and no relevant pathomorphological data are available on the state of the donor heart myocardium at different time parameters. **Objective.** To comparatively assess the features of cardiomyocyte pathomorphology and expression of protein markers (actin and desmin) in the myocardium of a donor heart prior to the main stage of orthotopic heart transplantation. **Methods.** The work adopted the design of an observational clinical study, which was prospective in nature. The study used intraoperative myocardial biopsy specimens of the left atrial appendage from donors aged up to 60 years, following cold ischemia of the transplant in Bretschneider solution (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Germany) lasting up to 240 minutes (Group 1, $n = 10$) and over 240 minutes (Group 2, $n = 7$). The nature of pathomorphological myocardial transformation in the left atrial appendage of the donor heart was determined at different cold ischemia times. Histological myocardial sections were stained with hematoxylin and eosin according to standard procedures. After that, they were further studied using light and polarization microscopy; the immunohistochemical method was used to analyze the expression of actin and desmin. Morphometry was performed using the ImageJ 1.48v software (USA). In the analysis of actin and desmin amount, the area of DAB(3,3'-diaminobenzidine)-positive products of the immunohistochemical reaction was estimated as a percentage of the image area. The volume density of immunohistochemically detectable actin and desmin was determined using 20 images at a magnification of 40×10. In order to study the intensity of the immune reaction, a semiquantitative method was used, which involved counting the number of cells in 25 randomly selected fields of view. The types of myocardial contracture damage were assessed via polarization microscopy. **Results.** Patients included in the first and second groups were comparable in terms of mean age and anthropometric indices. The mean age of patients amounted to 50 [44;59] years in Group 1 and 50 [49;50] years in Group 2, $p = 0.193$. The body mass index was 25 [22;27] in Group 1 and 25 [21;31] in Group 2, $p = 0.288$. Both groups showed male predominance: 8 (80%) in Group 1 and 6 (85.7%) in Group 2, $p = 0.256$. The comprehensive morphological assessment of ischemic myocardial damage at different cold ischemia times revealed the uniformity and reversibility of changes in cellular structures (in both groups) that take the form of I–II class contractures, lysis changes in individual cardiomyocytes (only in Group 2), preserved immunohistochemical reactions to actin and desmin in both groups at their average intensity and the complete absence of areas showing no reaction to desmin, which gives an idea about the degree of preservation of their macromolecular

structure. **Conclusion.** The obtained study results showed that due to having a balanced elemental composition that determines the metabolic protection of cells and their ionic balance, the Bretschneider solution effectively protects the donor heart during its transportation, with the myocardial cold ischemia lasting up to 240 min and more.

KEYWORDS: heart transplant, donor heart preservation, cold ischemia time, actin, desmin, morphological diagnostics

FOR CITATION: Kliver VE, Volkov AM, Nadeev AP, Fomichev AV, Sirota DA, Kliver EE, Zhulkov MO, Pozdnyakova SV. Morphological assessment of actin and desmin expression at different cold myocardial ischemia times: observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(1): 15–26. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-15-26>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors Prof. Nadeev A.P., Dr. Sci. (Med.) is an editorial board member of the *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are unaware of any other potential conflict of interest associated with this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author on a reasonable request. The data and statistical methods presented in the article were statistically reviewed by the editor of the journal, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the Helsinki Declaration standards and is approved by the Independent Committee for Ethics (Minutes No. 6 as of March 23, 2021) of the Meshalkin National Medical Research Center (Rechkunovskaya str., 15, Novosibirsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: V.E. Kliver, A.M. Volkov, A.P. Nadeev, A.V. Fomichev, D.A. Sirota, E.E. Kliver, M.O. Zhulkov, S.V. Pozdnyakova — concept formulation and study design; D.A. Sirota, A.V. Fomichev, M.O. Zhulkov, E.E. Kliver — data collection; V.E. Kliver, A.M. Volkov, A.V. Fomichev — analysis and interpretation of the obtained results; E.E. Kliver, M.O. Zhulkov, S.V. Pozdnyakova — literature review and statistical analysis; V.E. Kliver, A.M. Volkov — drafting of the manuscript and preparation of its final version; A.P. Nadeev, D.A. Sirota, S.V. Pozdnyakova — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Vladislav E. Kliver, Research Assistant, Research Department of Surgery on Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulatory Pathology, Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation; postgraduate student, Anatomic Pathology Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Rechkunovskaya str., 15, Novosibirsk, Russia. E-mail: kliverngmu@mail.ru

Received: 28.08.2023 / **Received after revision:** 15.12.2023 / **Accepted:** 12.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

На сегодня одной из основных проблем мирового здравоохранения является терминальная сердечная недостаточность, ведущим методом лечения которой остается трансплантация сердца (ТС) [1]. Вопрос острого отсутствия донорских органов при повышении необходимости в ТС указывает на неизбежность расширения признаков выбора доноров, среди которых одним из важнейших является время ишемии донорского сердца. Повышение продолжительности данного показателя до более 240 минут, по мнению некоторых авторов, увеличивает опасность развития нарушения деятельности трансплантата и может привести к летальному исходу [2, 3].

В то же время нормотермическое ишемическое повреждение миокарда сопряжено с разрушающим влиянием гипоксии на структуры клеточных белков, составляющих клеточный каркас кардиомиоцитов. Актин, представляющий неотъемлемую часть микрофиламентов совместно с белком миозином, создает сократительные элементы мышц — актомиозиновые комплексы саркомеров. Ослабление интенсивности саркомерного актина в цитоплазме мышечных клеток в участке повреждения указывает на уменьшение сократительной функции кардиомиоцитов¹ [4]. Следующим представителем ведущих структурных белков мышечных клеток является десмин [5, 6], который связывает элементы цитоплазмы, создавая матрикс

около Z-диска саркомера, и прикрепляет его к цитоплазматической зоне мембраны кардиомиоцита [7, 8], соединяя как рядом располагающиеся миофибриллы, так и Z-диски [9, 10]. Для сохранения продольной нагрузки во время сокращения десмин посредством собственного контакта с саркомером связывает сократительную часть с ядром клетки, органеллами в цитоплазме клеток, обеспечивающих клеточное дыхание, и постсинаптическим участком [11, 12]. Данный механизм, вероятнее всего, связан как с нарушением пути фосфорилирования с последующим разрушением соединенных с ними белков цитоскелета кардиомиоцитов, так и увеличением количества ионов кальция и водорода в клетках, влекущего за собой иницирование действия кальцийзависимых протеаз с дальнейшим распадом актина и десмина.

В части исследований отмечается, что продолжительный срок холодовой ишемии трансплантата не может быть фактором его дисфункции и не оказывает какого-либо влияния на результаты хирургического лечения [3, 13]. Констатация повреждения сердечной мышцы методом светооптической микроскопии связана с определенными сложностями, если со времени ее начала проходит небольшой срок. В практической деятельности для диагностики повреждений миокарда актуально применение иммуногистохимического метода или микроскопии в поляризованном свете [10, 14–16], позволяющих при изучении участков

¹ Збруева Ю. В., Кульбицкий Б. Н., Кабакова С. С., Джувалыков П. Г., Богомолов Д. В., Федулова М. В. Иммуногистохимическое исследование ушиба сердца. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2013;56 (1):54–55.

ишемии миокарда дать заключение о статусе макромолекулярной структуры мышечных клеток сердца.

Цель исследования — провести сравнительную оценку особенностей патоморфологии кардиомиоцитов и экспрессии белков-маркеров — актина и десмина в миокарде донорского сердца перед выполнением основного этапа операции ортотопической трансплантации сердца.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну наблюдательного клинического исследования. В исследование включены 17 образцов миокарда ушка левого предсердия донорского сердца (УЛП). Исследование носило проспективный характер.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Трансплантация сердца была выполнена по классической бикавальной технологии. Изъятие сердца выполнялось стандартным методом с консервацией холодным кардиоплегическим раствором Bretschneider (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Германия). В ряде случаев использовались донорские сердца из отдаленных регионов: Алтайский край, Кемеровская область.

Критерии соответствия

Критерии включения

Сердца от доноров возрастом до 60 лет. Отсутствие травмы грудной клетки, длительных гипотензии и гипоксемии, стабильная гемодинамика, среднее артериальное давление (САД) >60 мм рт. ст., центральное венозное давление (ЦВД) от 8 до 12 мм рт. ст., инотропная поддержка менее 10 мкг/кг/мин (допамин), электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (эхо-КГ) без патологических изменений.

Критерии не включения

Возраст доноров младше 18 лет. Сложные нарушения ритма сердца, необходимость в чрезмерной инотропной поддержке (допамин в дозе 20 мкг/кг/мин или аналогичных дозах другими адренергическими препаратами несмотря на агрессивную оптимизацию пред- и постнагрузки), нарушения сократимости по данным эхокардиографии или фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40 %, несмотря на оптимизацию гемодинамики инотропными препаратами.

Критерии исключения

Прижизненный отказ пациента от изъятия внутренних органов.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Отбор доноров для участия в исследовании включал установление смерти головного мозга на основании клинической картины, результатов лабораторных и инстру-

ментальных исследований, которые проводились коллегиально в соответствии с Национальными рекомендациями и принятыми клиническими протоколами².

Подбор участников в группы

Подбор участников в группы проводился в соответствии с длительностью холодовой ишемии трансплантата, предстоящей операции. В первую группу вошли 10 случаев с холодовой ишемией трансплантата до 240 минут, во вторую группу — 7 случаев с холодовой ишемией трансплантата более 240 минут.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

В миокарде УЛП донорского сердца определяли характер патоморфологической перестройки в условиях различной длительности холодовой ишемии.

Дополнительные показатели исследования

Не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

В условиях операционного блока во время проведения основного этапа операции забирались образцы миокарда ушка левого предсердия донорского сердца после холодовой ишемии раствором Bretschneider (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Германия). Фиксацию кусочков миокарда, его гистологическую проводку и последующую окраску гематоксилином-эозином проводили в соответствии с имеющимися рекомендациями. Изучение изготовленных микропрепаратов выполняли на универсальном микроскопе Axio Scope.A1 (Zeiss, Германия), оснащенном анализатором и поляризатором, с фотокамерой AxioCam MRc5 (Zeiss, Германия) и программным обеспечением ZEN blue (Zeiss, Германия). Окрашивание срезов миокарда для проведения иммуногистохимического анализа осуществляли согласно имеющимся предложениям фирмы производителя антител и эталонам, изложенным в руководствах по иммуногистохимическим исследованиям [15]. Срезы депарафинизировали, демаскировку антигенов тканей проводили в PT Link модуле (DAKO, Дания) в цитратном буфере (pH 6,0) при температуре 95 °C в течение 60 минут. Блокировку эндогенной пероксидазы выполняли 3 % раствором H₂O₂ с последующим протеиновым блоком сывороткой. Далее полученные срезы инкубировали с антителами к Actin, Muscle Specific Ab-4 (NH35); к Desmin 43/GJA1 (клон D33, mouse monoclonal, DAKO, Дания). Для иммунного окрашивания использовали полимерную систему детекции с пероксидазной меткой (EnVision FLEX, DAKO, Дания). На заключительном этапе выполняли докрасшивание ядер клеток гематоксилином.

Морфометрия осуществлялась с применением программы «ImageJ 1,48v» (США). При анализе содержания актина, десмина площадь DAB-позитивных продуктов иммуногистохимической реакции оценивали как процент площади изображения. Объемная плотность (Vv, %) иммуногистохимически выявляемого

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 25 декабря 2014 г. № 908н «О порядке установления диагноза смерти мозга человека».

актина и десмина определялась по 20 изображениям с увеличением 40×10 . Для изучения интенсивности степени иммунной реакции использовали полуквантитативный метод: (+/+++ с подсчетом числа клеток в случайно выбранных 25 полях зрения (100%): (–) отсутствие окрашивания; (+) слабая — при окрашивании только цитоплазмы клеток; (++) умеренная — при окрашивании цитоплазмы клеток и очаговом окрашивании внеклеточных компонентов <50%); (+++) выраженная экспрессия — при окрашивании как цитоплазмы клеток, так и большей части внеклеточных компонентов, >50% (Ю. В. Лискова (2018)) [17]. Типы контрактурных повреждений миокарда оценивали методом поляризованной микроскопии [18].

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Искажающим фактором, способным самостоятельно влиять на результат исследования, могла являться предшествующая врожденная или приобретенная патология сердца. Данный фактор был нивелирован на этапе формирования выборки за счет внесения их в состав критериев не включения.

Статистические процедуры

Принцип расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3], качественные переменные — в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Межгрупповое сравнение показателей производили по критерию Манна — Уитни или с помощью точного критерия Фишера. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым для всех видов анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Для проведения исследования были сформированы две группы: первая группа — 10 случаев с холодовой ишемией трансплантата до 240 минут — 140 [140; 150] минут и вторая группа — 7 случаев с холодовой ишемией трансплантата более 240 минут — 375 [245; 375] минут ($p = 0,05$) (рис. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

Пациенты, включенные в первую и вторую группы, были сопоставимы по среднему возрасту и антропометрическим показателям. Средний возраст в 1-й группе составлял 50 [44; 59] лет, во 2-й группе — 50 [49; 50] лет, $p = 0,193$. Средний индекс массы тела (ИМТ) в 1-й группе был 25 [22; 27] и во 2-й группе 25 [21; 31], $p = 0,288$. В обеих группах отмечено преобладание пациентов мужского пола: 1-я группа 8 (80%) и 2-я группа 6 (85,7%) человек, $p = 0,256$.

Основные результаты исследования

В исследовании материала, взятого у пациентов первой группы, в препаратах миокарда УЛП, окрашенных гематоксилином и эозином, в строме определялись характерные черты фрагментации отдельных мышечных волокон и признаки неравномерного полнокровия сосудов с умеренно выраженным межмышечным отеком, зонами эритроцитарных сладжей в сосудах микроциркуляторного русла. Отмечался спазм мелких артерий с расширением и полнокровием вен. В части сосудов встречали палочковидное удлинение эндотелиоцитов. В целом большая часть кардиомиоцитов сохраняла правильное строение со слабовыраженным признаком неравномерного оксифильного окрашивания, характерного для клеток с контрактурой миофибрилл (рис. 2).

Использование метода поляризационно-микроскопического исследования показало наличие контрактурных изменений в мышечных клетках УЛП как 1-й, так и 2-й



Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования
Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращение: УЛП — ушко левого предсердия донорского сердца.

Fig. 1. Block diagram of the study design

Note: the block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations). Abbreviation: УЛП — left atrial appendage of the donor heart.

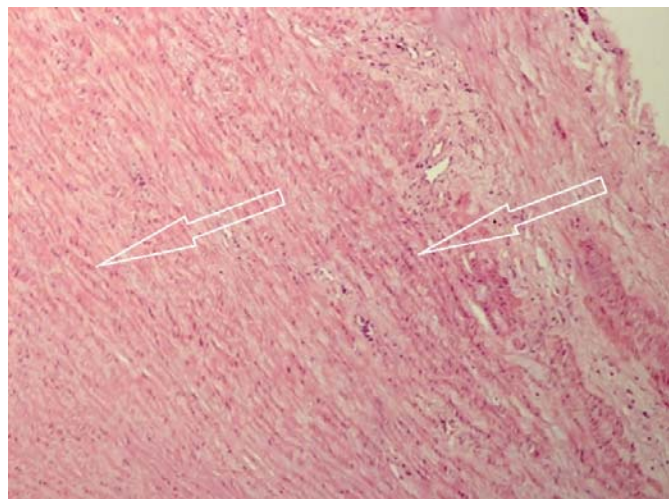


Рис. 2. Пациенты 1-й группы: холоддовая ишемия трансплантата до 240 минут. Неравномерность эозинофильной окраски миокарда левого предсердия (отмечено стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 2. Group 1 patients: cold ischemia of the transplant lasting up to 240 minutes. Uneven eosinophilic staining of the left atrial myocardium (marked by arrows). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

Note: the photograph was taken by the authors.

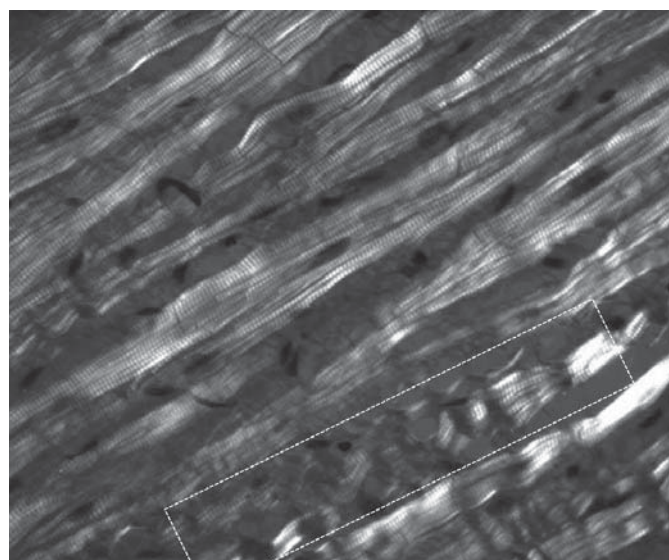


Рис. 3. Пациенты 1-й группы: холоддовая ишемия трансплантата до 240 минут. Контрактуры миофибрилл I–II степени (выделено фигурой). Поляризационная микроскопия. Увеличение $\times 630$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 3. Group 1 patients: cold ischemia of the transplant lasting up to 240 minutes. Class I–II myofibril contractures. Polarization microscopy (highlighted rectangle), $\times 630$

Note: the photograph was taken by the authors.

группы. В основном такие изменения не превышали уровня субсегментарных (сокращения отдельных групп саркомеров миофибрилл кардиомиоцитов) и сегментарных контрактур I–II степени (которая захватывают всю мышечную клетку) и характеризовались усилением анизотропии диска А, саркомеров с укорочением различной степени изотропных I дисков (рис. 3). Кардиомиоциты со слившимися между собой дисками А в виде гомогенной анизотропии (контрактура III степени) были единичные в обеих группах.

При исследовании экспрессии актина и десмина было выявлено, что большая часть мышечных клеток разделена между собой вставочными дисками с четкими очертаниями и сохранением интенсивной околосаркомерной активности в виде проявившегося в ходе проведения иммуногистохимической реакции темно-коричневого окрашивания. В целом цитоплазма была однородного светло-коричневого цвета с усилением интенсивности реакции в области Z-полос (рис. 4 А, Б). Сохранение равномерного окрашивания актина и десмина в КМЦ как в самой цитоплазме, так и в области вставочных дисков, характеризующих как цитоскелет саркомера, так и внесаркомерный цитоскелет, ассоциированный с сарколеммой, свидетельствует о достаточной защищенности миокарда при длительной его ишемии. При незащищенном миокарде длительная ишемия приводит к диссоциации актинового цитоскелета от мембраны кардиомиоцита, после чего наступает дегенерация и апоптоз клеток, которого в нашем исследовании не наблюдалось.

При гистологическом исследовании в материале, взятом у пациентов 2-й группы при холоддовой ишемии миокарда более 240 минут, наблюдалось некоторое расширение околососудистых пространств с отеком стенок интрамуральных артерий с сохранением в части из них паретических изменений с полнокровием и расширением просвета венозного русла. В части артерий отмечались спастические изменения с сужением их просвета, эндотелиальная выстилка сохраняла свою целостность. В сосудах микроциркуляторного русла местами отмечались эритроцитарные сладжи. Мышечные волокна в основном были однородны по диаметру со слабо выраженным неравномерным оксифильным окрашиванием КМЦ, только местами появлялись отдельные волокна с их истончением и волнообразностью контура. В кардиомиоцитах встречался цитоплазматический отек, который сопровождался неравномерной ее окрашенностью. Наряду с контрактурными изменениями мышечных клеток в поляризованном свете, которые не превышали уровня субсегментарных и сегментарных контрактур I–II степени, фиксировался другой вид изменений кардиомиоцитов — внутриклеточный миоцитоллизис. Он характеризовался ослаблением анизотропии дисков А или отсутствием анизотропных структур в пределах отдельных мышечных клеток за счет исчезновения той или иной части миофибрилл. Сохранившиеся миофибриллы выступали в виде слабых анизотропных включений (рис. 5).

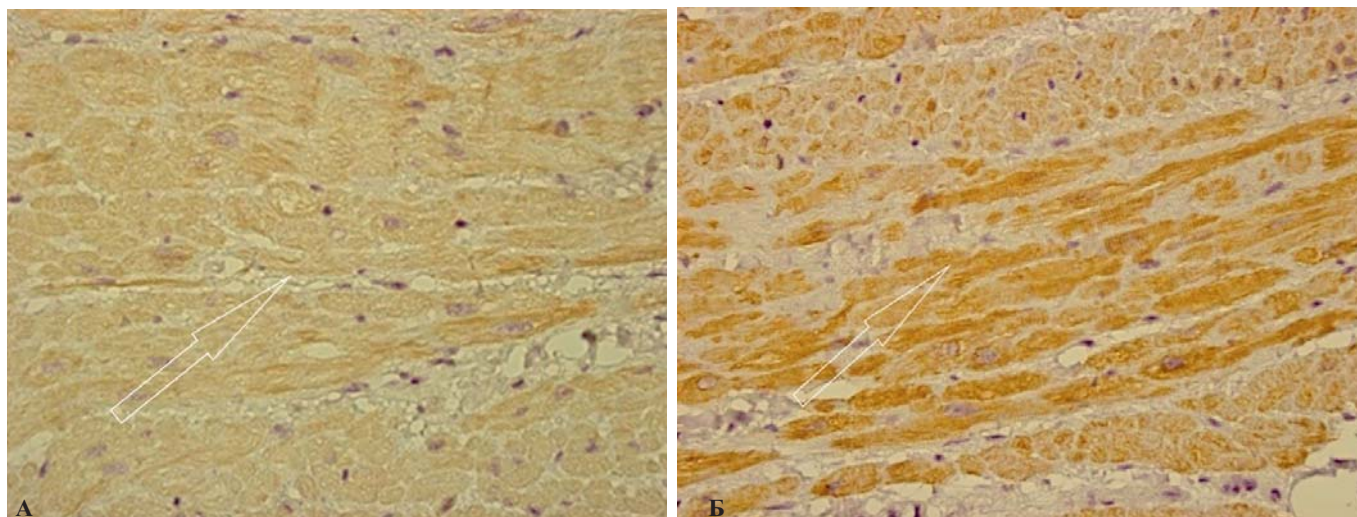


Рис. 4. Пациенты 1-й группы: холодовая ишемия трансплантата до 240 минут. Равномерное иммуногистохимическое окрашивание актина (А) (отмечено стрелкой) и десмина (Б) (отмечено стрелкой) в кардиомиоцитах. Иммуногистохимическое исследование. Увеличение $\times 400$

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 4. Group 1 patients: cold ischemia of the transplant lasting up to 240 minutes. Uniform immunohistochemical staining of actin (A) and desmin (B) (marked by arrows) in cardiomyocytes. Immunohistochemical study, $\times 400$

Note: the photographs were taken by the authors.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессия актина и десмина в виде реакции светло-коричневого окрашивания цитоплазмы кардиомиоцитов в целом не изменилась, а в части участков несколько увеличилась. В некоторых полях зрения было зарегистрировано уменьшение вставочных дисков с появлением в некоторых из них деформаций в виде «ломаной полосы», местами отмечались легкая размытость поперечной исчерченности и умеренные изменения структуры цитоплазмы мышечных клеток (рис. 6 А, Б).

Таким образом, проведенный иммуногистохимический анализ, направленный на изучение экспрессии актина и десмина, показал, что в обеих исследуемых группах кардиомиоциты УЛП имеют однородную реакцию окрашивания светло-коричневого цвета с резкими ее перепадами до темно-коричневого цвета в местах вставочных дисков мышечных клеток и на протяжении всего мышечного волокна в области Z-полос.

В разные временные промежутки холодовой ишемии (до 240 минут и более 240 минут) в миокарде прослеживается достаточно стабильная морфологическая динамика уровня экспрессии актина и десмина по показателю объемной плотности. Проведенное определение данного показателя в срезах миокарда УЛП в сравнении 1-й и 2-й групп показало его небольшое, но статистически значимое увеличение во 2-й группе: десмина в 1,13 раза, актина в 1,07 раза (табл.), которое может быть связано с продолжающимся набуханием мышечных клеток вследствие появления лизисных изменений миофибрилл, а также с отсутствием клеточно-интерстициального обмена при тотальной холодовой ишемии миокарда. При сравнении двух групп холодовой ишемии (до 240 минут и более 240 минут) по уровню интенсивности экспрессии актина

и десмина морфологическая динамика была противоположна. Если показатель иммуногистохимически выявляемого актина и десмина увеличивался одновременно, то значение показателя интенсивности экспрессии по ним носило разнонаправленный характер. Интенсивность экспрессии десмина уменьшалась в 1,6 раза за счет увеличения КМЦ со слабым уровнем интенсивности. Напротив, интенсивность экспрессии актина увеличивалась

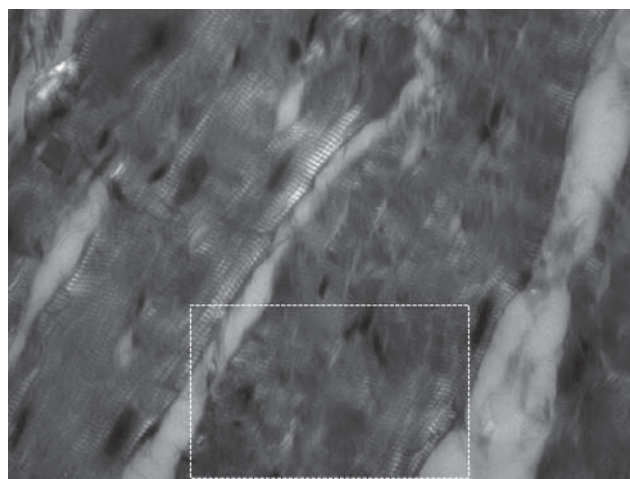


Рис. 5. Пациенты 2-й группы: холодовая ишемия трансплантата более 240 минут. Очаги миоцитолитиса (обозначено фигурой). Поляризационная микроскопия. Увеличение $\times 630$

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 5. Group 2 patients: cold ischemia of the transplant lasting over 240 minutes. Foci of myocytolysis (highlighted rectangle). Polarization microscopy, $\times 630$

Note: the photographs were taken by the authors.

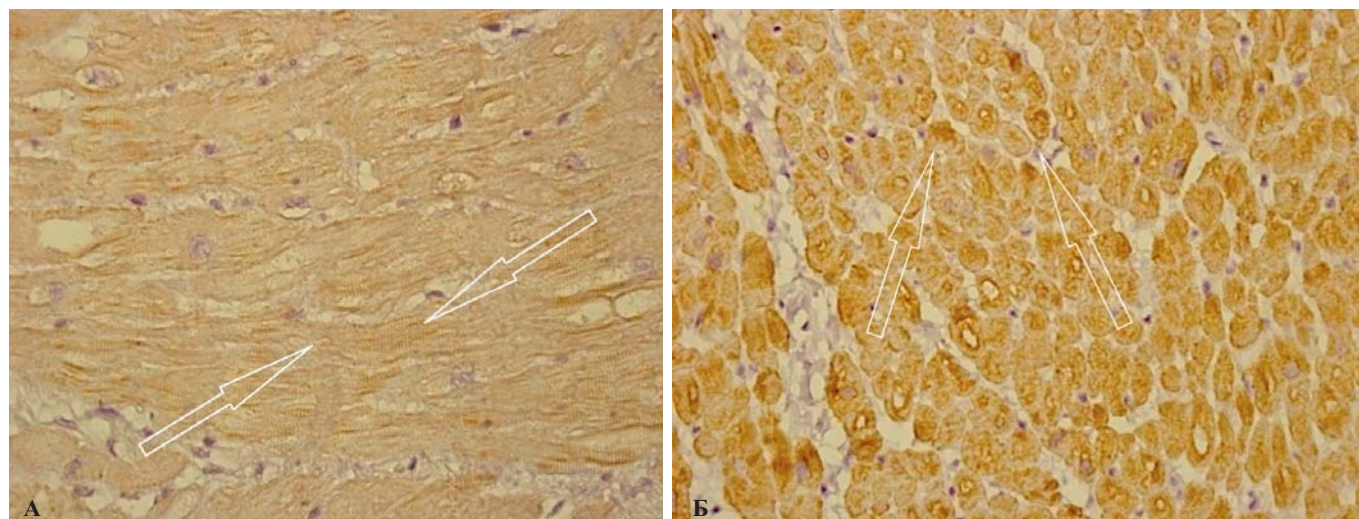


Рис. 6. Пациенты 2-й группы: холодовая ишемия трансплантата более 240 минут. Неравномерное иммуногистохимическое окрашивание актина (А) (обозначено стрелками) и десмина (Б) (обозначено стрелками) в кардиомиоцитах. Иммуногистохимическое исследование. Увеличение $\times 400$

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 6. Group 2 patients: cold ischemia of the transplant lasting over 240 minutes. Uneven immunohistochemical staining of actin (A) (indicated by arrows) and desmin (B) (indicated by arrows) in cardiomyocytes. Immunohistochemical study, $\times 400$

Note: the photographs were taken by the authors.

Таблица. Объемная плотность, интенсивность экспрессии кардиомиоцитами ушка левого предсердия актина и десмина у пациентов с холодовой ишемией миокарда до 240 минут (1-я группа) и более 240 минут (2-я группа)
Table. Volume density of actin and desmin and their expression intensity in the cardiomyocytes of left atrial appendage in patients with cold myocardial ischemia lasting up to 240 minutes (Group 1) and over 240 minutes (Group 2)

Показатель	1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 7)
Иммуногистохимические показатели миокарда УЛП		
Десмин, Vv, %	73 [69; 76]	83* [79; 86]
Десмин, интенсивность экспрессии (%)	+ / + / + / + 1/68/31	+ / + / + / + 39/58/3
Актин, Vv, %	78 [74; 81]	84* [69; 76]
Актин, интенсивность экспрессии (%)	+ / + / + / + 35/52/13	+ / + / + / + 4/78/18

Примечания: таблица составлена авторами; * — отличия от соответствующих значений между группами ($p < 0,05$); + / + / + / + — слабая/умеренная/выраженная интенсивность экспрессии; Vv — объемная плотность структур.

Notes: the table was compiled by the authors; * — differences in the corresponding values between the groups ($p < 0.05$); + / + / + / + — weak/moderate/strong expression intensity; Vv — volume density.

в 1,5 раза за счет увеличения КМЦ с умеренным и выраженным уровнем интенсивности иммуногистохимической реакции (табл. 1). Такое разнонаправленное изменение показателя интенсивности экспрессии изучаемых клеточных белков может быть связано для актина с сократительной структурой мышечной клетки — саркомером, являющимся основной структурной единицей сердечной мышцы и играющим важную роль в эффективной регуляции сердечного ритма и поддержания гемодинамики, а для десмина — с участием только компартментов вне саркомерного цитоскелета, обеспечивающих физическую поддержку и структурную целостность клеток сердца.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Комплексный морфологический подход к оценке состояния сердечной мышцы ушка левого предсердия показал стабильность экспрессии актина и десмина у пациентов с холодовой ишемией миокарда до 240 минут и более 240 минут. Развивающиеся структурные изменения в виде контрактур не превышали I–II степени. Лизисные изменения отмечены в отдельных КМЦ пациентов второй группы.

Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены на небольших выборках пациентов. Для дальнейшего развития выполненной работы необходимо проведение исследования с большим объемом выборки.

Интерпретация результатов исследования

Изучению характера клеточного ответа при повреждении молекулярных структур клетки, реализующих взаимодействие ее мембраны с внутриклеточными элементами, входящими в структуру цитоскелета, посвящен ряд научных работ [19–22]. Структура кардиомиоцитов, включая порядок положения в ней клеточных белков, строго детерминирована. Клеточные белки обладают полифункциональностью, выполняя различные функции и взаимодействуя с различными структурами внеклеточного и внутриклеточного пространства. Это позволяет им обеспечивать сохранность клетки и ее стабильную работу в течение сердечных циклов. Взаимодействуя с компонентами внеклеточной матрицы, клеточные белки обеспечивают механическую прочность и поддержку клеток, помогают в формировании и стабилизации тканевых структур. Внутри клетки белки взаимодействуют с различными органеллами, тем самым осуществляют регуляцию клеточного обмена веществ, энергетического обеспечения клетки, транспорта и сортировки белков, а также сигнальных путей внутри клетки [21–26]. В литературных источниках заболевания сердца, при которых прослеживаются повреждения структуры мышечных клеток, представлены большей частью кардиомиопатиями [23]. Использование иммуногистохимического метода в диагностике повреждения молекулярных структур клетки позволяет оценить как динамику изменения их количества, так и степень целостности кардиомиоцитов.

Изучение экспрессии актина и десмина при исследовании миокарда в условиях холодовой ишемии показало ее разнонаправленность по группам. Интенсивность экспрессии десмина с увеличением длительности ишемии уменьшалась (по балльной шкале оценки достоверно увеличивалась группа с характеристикой в один балл) (табл. 1). Достоверное снижение экспрессии десмина при различных формах ишемического повреждения миокарда отмечено во многих исследованиях.

Ишемическое повреждение миокарда приводит к нарушению кровоснабжения сердца и последующей гибели кардиомиоцитов. Это может вызывать изменение экспрессии разных белков, включая десмин. Исследования, использующие методы иммуногистохимии, иммуноблоттинга и другие методы, также подтверждают, что при ишемическом повреждении миокарда происходит снижение экспрессии десмина, что связано с активацией патологических сигнальных путей, изменением генной экспрессии и другими механизмами. Снижение экспрессии десмина при ишемическом повреждении миокарда имеет важные последствия для структуры и функции сердечной мышцы. В таких условиях уменьшение уровня десмина приводит к нарушению целостности клеток, дезорганизации саркомеров и других структурных компонентов. Однако

необходимо отметить, что характер и степень изменения экспрессии десмина могут различаться в разных стадиях и формах ишемического повреждения миокарда. Так, И.В. Заднипрный и др. (2017) указывают на достоверное снижение экспрессии десмина при различных формах ишемического повреждения миокарда, но при этом отмечают гетерогенность его присутствия на различных участках: от полного отсутствия реакции кардиомиоцитов на десмин до ее усиления в области Z-полос и вставочных дисков [27].

Наше исследование при длительной тотальной ишемии миокарда УЛП в условиях холодовой ишемии также показало разную интенсивность экспрессии в обеих группах, но при этом участков полного отсутствия реакции на десмин не было. Интенсивность экспрессии актина в отличие от десмина увеличивалась у пациентов 2-й группы (табл. 1) и была неравномерной. Учитывая, что в условиях холодовой тотальной ишемии миокарда восстановление поврежденных миофибрилл путем активации синтетических процессов невозможно, следует предположить иной механизм усиления экспрессии актина, связанный с повышением доступности реактивных групп в актиновых нитях в условиях денатурации белков при развитии смешанных повреждений в виде контрактур и миоцитолитиса [19]. Возможно, это связано и с включением дополнительных рецепторов при фрагментации контрактур, спирально скрученных актиновых нитей в очагах пересокращения и перерастяжения миофибрилл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило, что холодовая ишемия миокарда раствором Bretschneider вследствие наличия в его составе сбалансированных компонентов, обуславливающих метаболическую защиту клеток и их ионный баланс, позволяет обеспечить эффективную защиту донорского сердца в условиях его транспортировки с временем ишемии миокарда продолжительностью как до 240 мин, так и более 240 мин. Комплексный морфологический подход к оценке состояния сердечной мышцы ушка левого предсердия у пациентов с холодовой ишемией миокарда до 240 минут и более, включающий применение световой, поляризационной микроскопии, а также иммуногистохимического исследования, показал стабильность экспрессии актина и десмина в миокарде, что указывает на обратимость структурных изменений в виде развития контрактур не более I–II степени. Появление лизисных изменений в отдельных КМЦ только во второй группе, сохранение экспрессии актина и десмина в обеих группах при их средней интенсивности в обеих группах позволяет судить о достаточно высокой степени сохранности их макромолекулярной структуры для восстановления адекватной сердечной деятельности после трансплантации сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Готье С.В. Инновации в трансплантологии: развитие программы трансплантации сердца в Российской Федерации. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(3S):61–68. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3S-61-68>
- Gautier SV. Innovations in transplantology: heart transplantation program development in Russian Federation. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(3S):61–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3S-61-68>
- Попцов В.Н., Захаревич В.М., Спирина Е.А., Колоскова Н.Н., Пчельников В.В., Хатуцкий В.М., Скокова А.И., Фомичев А.В., Алиев Э.З., Боронова В.В., Березняк А.В., Солодовникова А.К. Периперационный период при трансплантации с экстремально длительным (более 6 часов) сроком ишемии донорского сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(3):64–73. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-64-73>
- Poptsov VN, Zakharevich VM, Spirina EA, Koloskova NN, Pchel-nikov VV, Khatutskii VM, Skokova AI, Fomichev AV, Aliev EZ, Bo-ronova VA, Bereznayak AV, Solodovnikova AK. Perioperative peri-od in heart transplantation with extremely prolonged ischemic times (>6 hours). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022;24(3):64–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-64-73>
- Тенчурина Э.А., Минина М.Г. Современные представления о критериях селекции доноров сердца. *Вестник транспланто-логии и искусственных органов*. 2020;22(3):174–181. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-174-181>
- Tenchurina EA, Minina MG. Modern ideas in heart donor selection criteria. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020;22(3):174–181 (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-174-181>
- Kuprytė M, Lesauskaitė V, Keturakis V, Bunevičienė V, Utkienė L, Jusienė L, Pangonytė D. Remodeling of Cardiomyocytes: Study of Morphological Cellular Changes Preceding Symptomatic Ischemic Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14557. <https://doi.org/10.3390/ijms241914557>
- Singh SR, Kadioglu H, Patel K, Carrier L, Agnetti G. Is Desmin Propen-sity to Aggregate Part of its Protective Function? *Cells*. 2020;9(2):491. <https://doi.org/10.3390/cells9020491>
- Charrier EE, Montel L, Asnacios A, Delort F, Vicart P, Gallet F, Bat-tonnet-Pichon S, Hénon S. The desmin network is a determinant of the cytoplasmic stiffness of myoblasts. *Biol Cell*. 2018;110(4):77–90. <https://doi.org/10.1111/boc.201700040>
- Even C, Abramovici G, Delort F, Rigato AF, Bailleux V, de Sousa Moreira A, Vicart P, Rico F, Battonnet-Pichon S, Briki F. Mutation in the Core Structure of Desmin Intermediate Filaments Affects Myoblast Elasticity. *Biophys J*. 2017;113(3):627–636. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2017.06.020>
- Agnetti G, Herrmann H, Cohen S. New roles for desmin in the mainte-nance of muscle homeostasis. *FEBS J*. 2022;289(10):2755–2770. <https://doi.org/10.1111/febs.15864>
- Hnia K, Ramspacher C, Vermot J, Laporte J. Desmin in muscle and associated diseases: beyond the structural function. *Cell Tissue Res*. 2015;360(3):591–608. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-2016-4>
- Соколова О.В. Судебно-медицинская характеристика метаболиче-ских повреждений миокарда, влияющих на сократительную спо-собность сердца в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2021;64(5):27–31. <https://doi.org/10.17116/sudmed20216405127>
- Sokolova OV. Forensic medical characteristics of metabolic myocardial lesions affecting cardiac contractile ability in cases of death from alcohol-ic cardiomyopathy. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2021;64(5):27–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed20216405127>
- Kiss B, Röhlich P, Kellermayer MS. Structure and elasticity of desmin protofibrils explored with scanning force microscopy. *J Mol Recognit*. 2011;24(6):1095–1104. <https://doi.org/10.1002/jmr.1158>
- Kreplak L, Herrmann H, Aebi U. Tensile properties of single desmin intermediate filaments. *Biophys J*. 2008;94(7):2790–2799. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.119826>
- Фомичев А.В., Попцов В.Н., Сирота Д.А., Жульков М.О., Едем-ский А.Г., Протопопов А.В., Кливер В.Е., Скокова А.И., Черняв-ский А.М., Хван Д.С., Агаева Х.А. Среднесрочные и отдален-ные результаты трансплантации сердца с длительной холодовой ишемией. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023;25(1):99–105. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-99-105>
- Fomichev AV, Poptsov VN, Sirota DA, Zhulkov MO, Edemskiy AG, Protopopov AV, Kliver VY, Skokova AI, Chernyavskiy AM, Khvan DS, Agayeva KA. Mid-term and long-term outcomes following heart transplantation with prolonged cold ischemia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023;25(1):99–105. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-99-105>
- Соколова О.В., Ягмуров О.Д., Насыров Р.А. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений в миокарде, влияющих на его сократительную способность в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии. *Педиатр*. 2018;9(1):23–28. <https://doi.org/10.17816/PED9123-28>
- Sokolova OV, Yagmurov OD, Nasyrov RA. Forensic medical assess-ment of morphological changes in the myocardium, affecting its con-tractile capacity in cases of death from alcoholic cardiomyopathy. *Pe-diatr*. 2018;9(1):23–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/PED9123-28>
- Савченко С.В., Новоселов В.П., Морозова А.С., Скребов П.В., Гри-цингер В.А., Агеева Т.А., Айдагулова С.В., Ершов К.И., Воронина Е.И. Оценка выраженности экспрессии коннексина 43 в миокарде при острой ишемии в эксперименте. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(1):81–90. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-81-90>
- Savchenko SV, Novoselov VP, Morozova AS, Skrebov RV, Grizinger VA, Ageeva TA, Aidagulova SV, Erschov K.I., Voronina E.I. Assessment of the severity of connexin 43 expression in the myocardium in acute ischemia in experiment. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(1):81–90 (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-81-90>
- Chu P, Weiss L. *Modern Immunohistochemistry*. P. Chu, L. Weiss, edi-tors. 2016. <https://doi.org/10.1017/cbo9781316167366>
- Лискова Ю.В. Патогенетическая и прогностическая значимость молекулярных маркеров ремоделирования миокарда у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018;20(1):19–23. <https://doi.org/10.17816/brmmal2195>
- Liskova YV. Pathogenetic and prognostic significance of molecular markers of myocardial remodeling in patients suffering from chron-ic heart failure. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;20(1):19–23. <https://doi.org/10.17816/brmmal2195>
- Nepomnyashchikh LM, Zimmermann VG. Prenecrotic contracture damage in cardiomyocytes: photochemical fluorochrome staining and fluorescent microscopy of the myocardium. *Bull Exp Biol Med*. 2001;132(3):907–913. <https://doi.org/10.1023/a:1013147524226>
- Колюбаева С.Н., Качнов В.А., Тыренко В.В., Чирский В.С., Они-ценко Л.С., Ермилова И.В., Протасов О.В., Бунтовская А.С., Мя-кошина Л.А., Елисеева М.И. Морфологические особенности мио-карда при внезапной сердечной смерти. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2020;15(3):31–35. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.40.75.006>
- Kolyubaeva SN, Kachnov VA, Tyrenko VV, Chirsky VS, Protasov OV, Onishchenko LS, Buntovskaya AS, Myakoshina LA, Ermilova IV, Eli-seeva MI. A study of the morphological features of the heart muscle in sudden cardiac death. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. 2020;15(3):31–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.40.75.006>
- Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представ-ления о клеточной гибели. *Гены и Клетки*. 2018;13(1):8–19. <https://doi.org/10.23868/201805001>
- Deev RV, Bilyalov AI, Zhampeisov TM. Modern ideas about cell death. *Geny i Kletki*. 2018;13(1):8–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.23868/201805001>
- Савченко С.В., Новоселов В.П., Скребов П.В., Гребенщикова А.С., Грицингер В.А., Агеева Т.А., Воронина Е.И., Казанская Г.М., Ов-сянко Е.В. Оценка изменений белков миокарда при острой ишемии по данным иммуногистохимического исследования. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;3:95–104. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-3-95-104>

- Savchenko SV, Novoselov VP, Skrebov RV, Grebenshchikova AS, Gritsinger VA, Ageeva TA, Voronina EI, Kazanskaya GM, Ovsyanko EV. Evaluation of protein changes of the myocardium in acute ischemia according to the immunohistochemical study. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;3:95–104 (In Russ.). <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-3-95-104>
22. Ammendolia DA, Bement WM, Brumell JH. Plasma membrane integrity: implications for health and disease. *BMC Biol*. 2021;19(1):71. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-00972-y>
23. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, Conner L, DePalma SR, McDonough B, Sparks E, Teodorescu DL, Cirino AL, Banner NR, Pennell DJ, Graw S, Merlo M, Di Lenarda A, Sinagra G, Bos JM, Ackerman MJ, Mitchell RN, Murry CE, Lakdawala NK, Ho CY, Barton PJ, Cook SA, Mestroni L, Seidman JG, Seidman CE. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(7):619–628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1110186>
24. Bär H, Strelkov SV, Sjöberg G, Aebi U, Herrmann H. The biology of desmin filaments: how do mutations affect their structure, assembly, and organisation? *J Struct Biol*. 2004;148(2):137–152. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2004.04.003>
25. Shi SR, Shi Y, Taylor CR, Gu J. New Dimensions of Antigen Retrieval Technique: 28 Years of Development, Practice, and Expansion. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2019;27(10):715–721. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000778>
26. Pantin-Jackwood MJ. Immunohistochemical Staining of Influenza Virus in Tissues. *Methods Mol Biol*. 2020;2123:29–36. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0346-8_3
27. Заднипрный И.В., Сатаева Т. П., Третьякова О.С. Морфологические маркеры нитритного повреждения миокарда в эксперименте. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия*. 2017;1(2):7–12. <https://doi.org/10.17116/operhirurg2017127-12>
- Zadniyr yany IV, Sataeva TP, Tretyakova OS. Morphological markers for nitrite-induced myocardial damage in an experiment. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2017;1(2):7–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/operhirurg2017127-12>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кливер Владислав Евгеньевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Института патологии кровообращения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; аспирант кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2245-1251>

Волков Александр Михайлович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии Института экспериментальной биологии и медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9697-7091>

Надеев Александр Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>

Фомичев Алексей Вячеславович — кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9113-4204>

Сирота Дмитрий Андреевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом хирургии аорты, коронарных и периферических

артерий Института патологии кровообращения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии (факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9940-3541>

Кливер Евгений Эдуардович — доктор медицинских наук, заведующий патолого-анатомическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3915-3616>

Жульков Максим Олегович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Института патологии кровообращения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7976-596X>

Позднякова Светлана Васильевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2038-5131>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vladislav E. Kliver — Research Assistant, Research Department of Surgery on Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulatory Pathology, Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation; postgraduate student, Anatomic Pathology Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2245-1251>

Alexander M. Volkov — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Experimental Surgery and Morphology, Institute of Experimental Biology and Medicine, Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-9697-7091>

Alexandr P. Nadeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Anatomic Pathology Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>

Alexei V. Fomichev — Cand. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon, Cardiac Surgery Department No 2, Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-9113-4204>

Dmitry A. Sirota — Cand. Sci. (Med.), Head of Research Department of Surgery on Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulatory Pathology, Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-9940-3541>

Evgeniy E. Kliver — Dr. Sci. (Med.), Head of Anatomic Pathology Department, Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation; Prof., Anatomic Pathology De-

partment, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3915-3616>

Maksim O. Zhulkov — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Department of Surgery on Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulatory Pathology, Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-7976-596X>

Svetlana V. Pozdnyakova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. at Anatomic Pathology Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-2038-5131>

Возможности использования карбокситерапии при заболеваниях пародонта: доклиническое экспериментальное исследование

А.В. Колсанов¹, Д.А. Трунин¹, М.Б. Хайкин¹, Л.В. Лимарева¹, М.А. Постников¹, А.М. Нестеров¹,
М.С. Чистякова², М.Р. Сагиров^{1,✉}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

² Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Самара», ул. Агибалова, д. 12, г. Самара, 443041, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Пародонтит — прогрессирующее поражение тканей пародонта и одна из важнейших причин потери зубов. Современные исследования показывают, что пародонтитом страдает от 11 до 50 % взрослого населения планеты. Поэтому сохраняет актуальность проблема разработки новых методов лечения и профилактики данной болезни. Известно, что одним из факторов возникновения заболевания пародонта являются нарушения в нем метаболических процессов. Так, выраженное изменение гемодинамики и микроциркуляции приводит к нарушению трофики тканей пародонта, что, в свою очередь, становится причиной развития в этих тканях выраженной гипоксии. Таким образом, предупреждение и устранение гипоксии является одним из важнейших этапов патогенетического лечения. **Цель исследования** — оценить эффективность применения инъекционной карбокситерапии для лечения заболеваний пародонта в эксперименте на модели периодонтита у крыс *in vivo*. **Методы.** Доклиническое экспериментальное исследование по обоснованию возможности применения инъекционной карбокситерапии для лечения пародонтита проведено на тридцати половозрелых крысах линии Wistar, разделенных случайным образом на четыре группы: I–III группы — экспериментальные ($n = 27$) — группа контроль-норма ($n = 3$). Во всех экспериментальных группах создавали модель пародонтита: I группа ($n = 9$) — лечение не проводилось; II группа ($n = 9$) — проводилась карбокситерапия со скоростью потока углекислого газа 5 мл/мин; III группа ($n = 9$) — проводилась карбокситерапия со скоростью потока 10 мл/мин. Инъекции углекислого газа экспериментальным животным проводили однократно, двукратно или трехкратно через 7 дней после оперативного вмешательства с интервалом в неделю. Основным исходом исследования — по гистологической картине оценить эффективность применения инъекционной карбокситерапии для лечения заболеваний пародонта в эксперименте на модели периодонтита у крыс *in vivo*. Критериями нормы считали пластинчатое строение компактной альвеолярной кости, наличие периодонтальной связки между альвеолярной костью и зубом, представленной ориентированными коллагеновыми волокнами с упорядоченно расположенными фибробластами между ними (итоговые признаки). Промежуточным исходом считали запуск процессов неоваскуляризации и неоколлагеногенеза. Критерием активации процессов неоваскуляризации и неоколлагеногенеза считали увеличение количества молодых коллагеновых волокон и фибробластоподобных клеток отростчатой формы с высокой экспрессией проколлагена в матриксе соединительной ткани (промежуточные признаки). Интегральные показатели по промежуточным и итоговым признакам приводили к нормированным показателям как доли от максимально возможной суммы баллов в группе. Рассматривали динамику нормированного показателя по промежуточным и итоговым признакам. Обработку полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 26 (IBM Inc., США). **Результаты.** Гистологическое исследование нижней челюсти крыс из I группы продемонстрировало, что разрушение периодонтальной связки в отсутствие лечения приводит к расширению периодонтальной щели, сопровождающемуся воспалительными процессами и истончением коллагеновых волокон за счет нарастания отека, появлению лакун резорбции и далее к резорбции альвеолярной кости. Тогда как в группах II и III наблюдалось постепенное снижение воспалительной реакции, формирование молодых коллагеновых волокон и, как следствие, восстановление периодонтального пространства. При этом гистологическая картина соответствовала норме при трехкратном лечении со скоростью потока 5 мл/мин и уже при двукратном лечении со скоростью потока 10 мл/мин. **Заключение.** В результате проведенного исследования можно сделать вывод, что применение инъекционной карбокситерапии при повреждении периодонтальной связки не только восстанавливает ее микроархитектонику, но и препятствует дальнейшему процессу резорбции альвеолярной кости, за счет чего может оказывать положительный эффект при лечении пародонтитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карбокситерапия, модель пародонтита, альвеолярная кость, периодонтальная связка

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Колсанов А. В., Трунин Д. А., Хайкин М. Б., Лимарева Л. В., Постников М. А., Нестеров А. М., Чистякова М. С., Сагиров М. Р. Возможности использования карбокситерапии при заболеваниях пародонта: доклиническое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1): 27–38. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-27-38>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведение экспериментального исследования одобрено на заседании локального этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, Россия) протокол № 235 от 29.09.2022 г. При выполнении оперативных вмешательств на животных, а также их содержании в виварии авторы руководствовались Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986 г.; «Принципами надлежащей лабораторной практики» — национальный стандарт Российской Федерации, ГОСТ № 33044–2014, введен с 1.08.2015 г.; приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199 н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»; «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218–14).

ВКЛАД АВТОРОВ: А. В. Колсанов, Д. А. Трунин, М. Б. Хайкин, Л. В. Лимарева, М. А. Постников, А. М. Нестеров, М. С. Чистякова, М. Р. Сагиров — разработка концепции и дизайна исследования; М. Б. Хайкин, Л. В. Лимарева — сбор данных; Д. А. Трунин, М. А. Постников, А. М. Нестеров, М. С. Чистякова — анализ и интерпретация результатов; М. Б. Хайкин, М. А. Постников, М. Р. Сагиров — обзор литературы, проведение статистического анализа; М. Б. Хайкин, М. А. Постников, М. Р. Сагиров — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А. В. Колсанов, Д. А. Трунин, Л. В. Лимарева, А. М. Нестеров, М. С. Чистякова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Сагиров Марсель Рамильевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия. E-mail: m.r.sagirov@samsmu.ru

Получена: 11.04.2023 / Получена после доработки: 08.12.2023 / Принята к публикации: 12.01.2024

Use of carboxytherapy in the treatment of periodontal diseases: A preclinical experimental study

Alexander V. Kolsanov¹, Dmitry A. Trunin¹, Maxim B. Khaikin¹, Larisa V. Limareva¹, Mikhail A. Postnikov¹, Alexander M. Nesterov¹, Maria S. Chistyakova², Marsel R. Sagirov¹✉

¹Samara State Medical University, Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia

²Clinical Hospital RZD-Medicine, Agibalova str., 12, Samara, 443041, Russia

ABSTRACT

Background. Periodontitis is a progressive lesion of periodontal tissues and one of the most important causes of tooth loss. According to recent publications, periodontitis affects from 11% to 50% of the world's adult population. Therefore, the problem of developing effective methods for treating and preventing this disease remains relevant. Metabolic disorders in the periodontium are known to contribute to the development of periodontitis. A pronounced change in hemodynamics and microcirculation leads to trophic disturbance of periodontal tissues, thus triggering the development of pronounced hypoxia in these tissues. Thus, prevention and elimination of hypoxia is one of the most important stages of pathogenetic treatment. **Objective.** To experimentally evaluate the efficacy of injectable carboxytherapy in the treatment of periodontal diseases using an *in vivo* model of periodontitis in rats. **Methods.** A preclinical experimental study was conducted on 30 sexually mature Wistar rats. The animals were randomly divided into 4 groups, including I–III experimental groups ($n = 27$) and a control group ($n = 3$). In all experimental groups, periodontitis was modelled. In group I ($n = 9$), no treatment was performed. In group II ($n = 9$), carboxytherapy with a carbon dioxide flow rate of 5 ml/min was conducted. In group III ($n = 9$), carboxytherapy with a flow rate of 10 ml/min was conducted. The experimental animals were injected with carbon dioxide once, twice, or three times 7 days after surgical intervention at weekly intervals. The efficacy of injected carboxytherapy in rat periodontium with respect to the control was evaluated by histologic analysis. The norm criteria were the lamellar structure of compact alveolar bone, the presence of periodontal ligament between the alveolar bone and the tooth, represented by oriented collagen fibers with orderly arranged fibroblasts between them (final signs). The intermediate outcome was considered based on the launch of neovascularization and neocollagenogenesis processes. The criterion of neovascularization and neocollagenogenesis activation was considered to be an increase in the number of young collagen fibers, an increase in fibroblast-like cells of outgrowth form with a high expression of procollagen in the connective tissue matrix (intermediate signs). Integral indices on intermediate signs and on final signs were brought to normalized indices as a fraction of the maximum possible sum of points in the group. The dynamics of the normalized indicator for intermediate and final signs was considered. The results were processed using IBM SPSS Statistics version 26 (IBM Inc., USA). **Results.** The histological study of the mandible of rats from group I demonstrated that the destruction of the periodontal ligament in the absence of treatment leads to the widening of the periodontal gap, accompanied by inflammatory processes and thinning of collagen fibers due to the growth of edema, the appearance of resorption lacunae and, further, to the resorption of alveolar bone. At the same time, groups II and III showed a gradual decrease in the inflammatory reaction, formation of young collagen fibers, and, as a consequence, restoration of the periodontal space. In these groups, the histologic pattern corresponded to the norm in the case of three times

carboxytherapy injection with a flow rate of 5 ml/min and already in the case of two times injection with a flow rate of 10 ml/min. **Conclusion.** The use of injectable carboxytherapy to treat periodontal ligament lesions not only restores its microarchitectonics, but also prevents further resorption of alveolar bone. This may have a positive effect in the treatment of periodontal disease.

KEYWORDS: carboxytherapy, periodontitis model, alveolar bone, periodontal ligament.

FOR CITATION: Kolsanov AV, Trunin DA, Khaikin MB, Limareva LV, Postnikov MA, Nesterov AM, Chistyakova MS, Sagirov MR. Use of carboxytherapy in the treatment of periodontal diseases: A preclinical experimental study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(1): 27–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-27-38>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the author on a reasonable request. The data and statistical methods presented in the article were statistically reviewed by the editor of the journal, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The experimental study was approved at the meeting of the Local Ethics Committee of Samara State Medical University (89 Chapaevskaya St., Samara, Russia), minutes No. 235 of 29.09.2022. When performing surgical interventions on animals, as well as their maintenance in the vivarium, the authors were guided by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental Purposes ETS No. 123, Strasbourg, 18.03.1986; the Principles of Good Laboratory Practice national standard of the Russian Federation GOST No. 33044-2014, introduced 1.08.2015; the Order of the Ministry of Health of Russia from 01.04.2016 No. 199n "On approval of the Principles of Good Laboratory Practice"; Sanitary and Epidemiological Requirements for the Design, Equipment, and Maintenance of Experimental-Biological Clinics (Vivariums) (SP 2.2.1.3218-14).

AUTHOR CONTRIBUTION STATEMENT: A.V. Kolsanov, D.A. Trunin, M.B. Khaikin, L.V. Limareva, M.A. Postnikov, A.M. Nesterov, M.S. Chistyakova, M.R. Sagirov — development of the study concept and design; M.B. Khaikin, L.V. Limareva, — data collection; D.A. Trunin, M.A. Postnikov, A.M. Nesterov, M.S. Chistyakova, — data analysis and interpretation; M.B. Khaikin, M.A. Postnikov, M.R. Sagirov — literature review, statistical analysis; M.B. Khaikin, M.A. Postnikov, M.R. Sagirov — manuscript draft and its finalization; A.V. Kolsanov, D.A. Trunin, L.V. Limareva, A.M. Nesterov, M.S. Chistyakova — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Marsel Ramilievich Sagirov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Orthopedic Dentistry, Samara State Medical University. Address: Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia. E-mail: m.r.sagirov@samsmu.ru

Received: 11.04.2023/ **Revised:** 08.12.2023/ **Accepted:** 12.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

Пародонтит — прогрессирующее поражение тканей пародонта и одна из важнейших причин потери зубов [1, 2]. Современные исследования показывают, что пародонтитом страдает от 11 до 50% взрослого населения планеты [3–6]. Поэтому сохраняет актуальность проблема разработки новых методов лечения [5] и профилактики данной болезни [7, 8]. В настоящее время для изучения развития заболеваний пародонта и сопутствующих этому факторов, выявления взаимосвязи пародонтита с системными заболеваниями (атеросклероз, сахарный диабет, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Альцгеймера), а также для определения безопасности и эффективности новых методов лечения с использованием новых подходов и материалов разработано множество экспериментальных моделей на различных животных [6, 9–11]. Чаще всего для изучения патогенеза заболеваний пародонта используют мелких животных, в том числе крыс [13–15]. Схожесть структуры гингивальной области крыс и человека проявляется в наличии мелкой десневой бороздки и примыкании эмалевого эпителия к зубной поверхности.

Известно, что одним из факторов возникновения заболевания пародонта являются нарушения в нем метаболических процессов. Так, выраженное изменение гемодинамики и микроциркуляции приводит к нарушению трофики тканей пародонта, что, в свою очередь, является причиной развития в этих тканях выраженной гипоксии [1, 4, 16]. Таким образом, предупреждение и устранение

гипоксии — один из важнейших этапов патогенетического лечения.

На сегодня для этих целей применяются различные лекарственные препараты. В то же время помимо фармакотерапии при многих заболеваниях костной и соединительной тканей применяется карбокситерапия, которая в настоящее время активно внедряется в различных отраслях медицины [17–20]. В организме существует множество сенсоров, регистрирующих концентрацию углекислого газа как важнейшего продукта клеточного дыхания. Сдвиг уровня CO_2 в любую сторону запускает адаптивные реакции [21]. В месте инъекции CO_2 возникает состояние локальной гиперкапнии, что вызывает рефлекторное расширение сосудов, приток крови с кислородом, усиление обменных процессов и выведение метаболитов из клеток, повышение скорости регенерации клеток и сжигания жиров, усиленный синтез коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты, улучшается лимфодренаж и выведение межклеточной жидкости, уменьшаются воспалительные процессы кожного покрова и начинается процесс восстановления клеток [22]. Поскольку углекислый газ является мощным естественным вазодилататором (снижает базальный тонус артериол и способствует усилению кровотока), карбокситерапию организм интерпретирует как дефицит кислорода и реагирует путем увеличения не только потока крови, но и усилением синтеза фактора роста эндотелия сосудов, который стимулирует неоангиогенез, что в долгосрочной перспективе также улучшает кровоснабжение [19, 21–23].

Несмотря на значительное число исследований эффективности карбокситерапии при различных патологических состояниях (лечение хронических ран, заболеваний периферических вен и артерий, дерматологических заболеваний, косметология), отсутствуют данные по возможности использования инъекций CO_2 для лечения заболеваний пародонта. Необходимость в разработке новых стратегий лечения заболеваний пародонта, доказанная возможность улучшения микроциркуляции и оксигенации тканей, а также стимулирование образования коллагеновых волокон под действием карбокситерапии обуславливают актуальность данного исследования.

Цель исследования — оценить эффективность применения инъекционной карбокситерапии для лечения заболеваний пародонта в эксперименте на модели периодонтита у крыс *in vivo*.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование действия углекислого газа на процесс заживления тканей пародонта было выполнено на 30 половозрелых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 250 ± 20 г, полученных из вивария Института экспериментальной медицины и биотехнологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ИЭМБ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России) в зимний период.

Размещение и содержание

Содержание животных и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с нормативными документами: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199 н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)», Strasbourg, 1986. Животные содержались в виварии ИЭМБ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России группами по 3 особи при регулируемом совмещенном световом режиме (12/12 ч) и температуре $20\text{--}22^\circ\text{C}$ со свободным доступом к воде и пище. За 12 часов до эксперимента животным сохранялся свободный доступ только к воде.

Дизайн исследования

Проведено рандомизированное исследование. Исследуемым животным был смоделирован дефект в области нижних резцов, соответствующий пародонтиту. Длительность исследования составила 28 дней. Забор образцов для гистологического исследования осуществляли через 14 дней после оперативного вмешательства, либо через 7 дней после последней инъекции углекислого газа. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

Животные были разделены на 4 группы. Группа контроль-норма ($n = 3$) — интактная (гистологическая картина в норме была получена при исследовании здоровых животных). I исследуемая группа ($n = 9$) — животные, которым создавали модель пародонтита, при этом никакое лечение не проводилось; II исследуемая группа ($n = 9$) — крысам, включенным в эту группу, проводилась карбокситерапия со скоростью потока углекислого газа 5 мл/мин; III исследуемая группа ($n = 9$) — крысам, включенным в эту группу, проводилась карбокситерапия со скоростью потока углекислого газа 10 мл/мин.

Предварительно проведенный анализ на нормальность распределений для величин возраста и массы крыс в группах по критерию Шапиро — Уилка показал, что нормального закона распределения нет в трех группах по возрасту ($p < 0,05$) и есть в группах по массе ($p > 0,05$). Для доказательства того факта, что возраст и масса крыс однородны, применялся непараметрический метод сравнения по критерию Краскела — Уоллиса (для возраста) и однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера (для массы) (табл. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения

В эксперименте участвовали только здоровые половозрелые самцы без внешних дефектов.

Критерии невключения

В эксперимент не включались самки, самцы, масса которых была меньше 160 или больше 300 г, самцы с повреждениями кожи, бледными покровами, помутнением глаз.

Критерии исключения

Самоповреждающее поведение, агрессивное поведение, гибель животного.

Рандомизация

Рандомизация проводилась методом «конвертов». С учетом критериев включения были отобраны 30 крыс, которых разделили на 4 группы: группа контроль-норма (3 животных), I исследуемая группа (9 животных), II исследуемая группа (9 животных), III исследуемая группа (9 животных).

Обеспечение анонимности данных

Распределение животных на группы и анализ полученных результатов проводились коллективом авторов без введения дополнительных лиц. Информацией о распределении животных на группы располагал руководитель исследования А. В. Колсанов.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Основной исход исследования — по гистологической картине оценить эффективность применения инъекционной карбокситерапии для лечения заболеваний пародонта в эксперименте на модели пародонтита у крыс *in vivo*. Критериями нормы считали пластинчатое строение компактной альвеолярной кости, наличие периодонтальной связки между альвеолярной костью и зубом, представленной ориентированными коллагеновыми волокнами с упорядоченно расположенными фибробластами между ними.



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема составлена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE).

Fig. 1. Research design

Note: compiled by the authors (according to the ARRIVE recommendations).

Таблица 1. Значения массы и возраста крыс в исследуемых группах

Table 1. Weight and age characteristics of rats in the studied groups

Показатели	Группы				p критерия сравнения
	Контроль-норма (n = 3)	Группа I (n = 9)	Группа II (n = 9)	Группа III (n = 9)	
Масса, (M ± SD), гр	245,0 ± 2,6	252,2 ± 8,9	250,9 ± 14,2	246,4 ± 8,8	0,859*
Возраст, Ме (Q ₁ –Q ₃), мес.	6,0 (5,5–6,0)	6,0 (6,0–7,0)	6,0 (5,0–6,0)	6,0 (6,0–7,0)	0,719**

Примечания: таблица составлена авторами; * — различия по критерию Фишера; ** — различия по критерию Краскела — Уоллиса.

Notes: the table was compiled by the authors; * — differences by Fisher's criterion; ** — differences by the Kraskel — Wallis test.

Промежуточным исходом считали запуск процессов неоваскуляризации и неокollaгеногенеза. Критерием активации процессов неоваскуляризации и неокollaгеногенез считали: увеличение количества молодых коллагеновых волокон, увеличение фибробластоподобных клеток отростчатой формы с высокой экспрессией проколлагена, в матриксе соединительной ткани. Для перевода качественных показателей в количественные показатели ввели промежуточные признаки: Пр1 (образование проколлагена и молодых коллагеновых волокон) и Пр2 (наличие фибробластоподобных клеток отростчатой формы). Каждому присутствию промежуточного признака присваивался 1 балл, а в каждой груп-

пе крыс получали интегральный показатель, равный сумме баллов по двум промежуточным признакам.

Для итоговых признаков ввели признаки: И1 (присутствие пластинчатого строения костной ткани в периапикальной области), И2 (наличие периодонтальной связки, представленной ориентированными коллагеновыми волокнами) и И3 (наличие фибробластов, упорядоченно расположенные между коллагеновыми волокнами периодонтальной связки). Каждому присутствию итогового признака присваивался 1 балл, а в каждой группе крыс получали интегральный показатель, равный сумме баллов по трем итоговым признакам.

Интегральные показатели и по промежуточным признакам, и по итоговым признакам приводили к нормированным показателям как доли от максимально возможной суммы баллов в группе. Рассматривали динамику нормированного показателя по промежуточным признакам и по итоговым признакам.

Экспериментальные процедуры

Оперативные вмешательства на животных проводили под внутримышечным наркозом смесью: «Золетил 100» (Virbac С.А., Франция) в дозировке 15 мг/кг веса и «Рометар» (Bioveta, Чехия) в дозировке 6 мг/кг веса. Все манипуляции производили с соблюдением правил асептики и антисептики. Животным создавали дефект путем разрыва круговой связки нижних резцов, используя гладилку, с последующим отслаиванием десны с вестибулярной и оральной сторон.

Инъекции углекислого газа экспериментальным животным проводили однократно, двукратно или трехкратно через 7 дней после оперативного вмешательства с интервалом в неделю. Для процедур инъекционной карбоксите-рапии использовали очищенный медицинский CO_2 , а также одноразовые стерильные инсулиновые иглы.

Для проведения гистологического исследования забирали фрагмент нижней челюсти после проведения эвтаназии (путем передозировки наркоза). Образцы нижней челюсти фиксировали в 10% формалине, далее декальцинировали и после стандартной проводки заливали в парафин. Изготовленные серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Анализ изображений окрашенных препаратов производили с помощью системы визуализации на основе исследовательского микроскопа Olympus BX41 («Olympus», Япония), цветной

цифровой камеры «ProgRes CF» и стационарного компьютера с программным обеспечением «Морфология 5.2» («ВидеоТест», Россия).

Уход за животными и мониторинг

Животные находились под наблюдением на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде. В ходе проведения исследования нежелательные явления не отмечены. Животных выводили из эксперимента согласно рекомендациям Всемирного общества защиты животных путем передозировки наркоза (введение дозы, в 3 раза превышающей обычное количество препарата).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Обработку полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 26 (IBM Inc., США). Соответствие выборок нормальному распределению определялось с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для доказательства однородности групп применялся непараметрический метод сравнения по критерию Краскела — Уоллиса и параметрический критерий Фишера при дисперсионном анализе. Различия между значениями частот промежуточных и итоговых признаков в исследуемых группах и в различные сроки наблюдения оценивали путем применения четырехпольных и многопольных таблиц сопряжения с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В норме компактная альвеолярная кость крысы имеет пластинчатое строение. Базофильные линии пластинчатой кости ориентированы перпендикулярно оси зуба. Внутри компактной кости видны остеокиты и каналцы, ориентирующиеся параллельно оси зуба. Между альвеолярной костью и зубом располагается периодонтальная связка, представленная ориентированными коллагеновыми волокнами, связывающими альвеолярную кость и поверхность зуба. Между коллагеновыми волокнами периодонтальной связки видны упорядоченно расположенные фибробласты. В периодонтальной связке также определяются малочисленные сосуды в виде артериол, венул и капилляров (рис. 2).

Через 7 дней после проведения операции у животных из всех экспериментальных групп наблюдается состояние, соответствующее клинической картине периодонтита: наличие гиперемии десневого края резцов нижней челюсти, образование налета на нижней части зубов, переходящее на слизистую оболочку, появление патологической подвижности зубов. При сравнении всех трех исследуемых групп с группой контроль-норма по итоговым показателям наблюдаются статистически значимые различия ($p < 0,05$).

В I группе через 14 суток после операции по моделированию периодонтита у животных в отсутствие лечения наблюдается следующая гистологическая картина: зна-

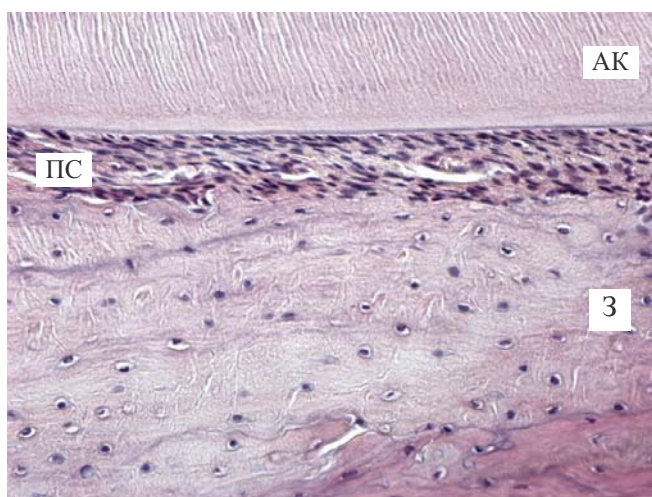


Рисунок 2. Контроль-норма. Периодонтальная связка (ПС), соединяющая поверхности альвеолярной кости (АК) и зуба (3). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 2. Control. Periodontal ligament (ПС) connecting the surfaces of the alveolar bone (АК) and tooth (3). Hematoxylin and eosin staining. Magn. $\times 400$

Note: the photo was taken by the authors.

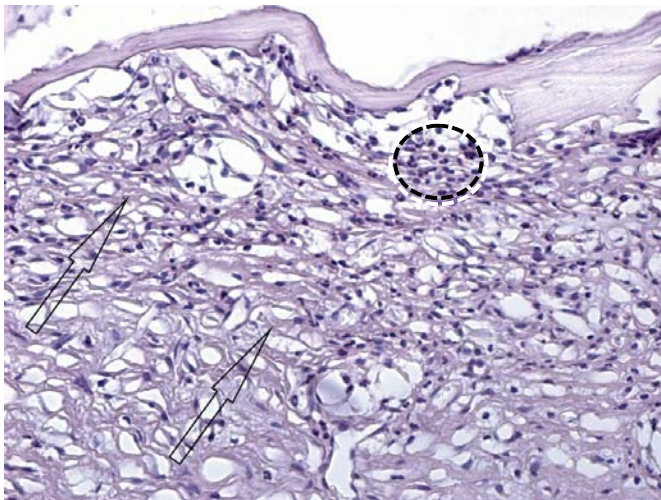


Рис. 3. Группа I (14 суток). Периодонтальная связка представлена хаотично расположенными пучками коллагеновых волокон (обозначено стрелками) с умеренной нейтрофильной инфильтрацией (обозначено фигурой). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 3. Group I (14 days). The periodontal ligament is represented by chaotically arranged bundles of collagen fibers (indicated by arrows) with moderate neutrophilic infiltration (indicated by a figure). Hematoxylin and eosin staining. Magn. $\times 400$

Note: the photo was taken by the authors.

чительное расширение периодонтального пространства и признаки воспалительного процесса, характеризующегося наличием массивного отека, а также инфильтрацией нейтрофилами. Наряду с воспалительным процессом выражено нарушение архитектоники периодонтальной связки, на месте которой видны разнонаправленные пучки коллагеновых волокон и фибробластоподобные клетки (рис. 3).

Во II группе после однократной карбокситерапии со скоростью потока углекислого газа 5 мл/мин на 14-е сутки после операции гистологическая картина характеризуется расширением периодонтального пространства. Одновременно наблюдается формирование молодых коллагеновых волокон, которые расположены под углом к уже имеющимся. Воспалительной реакции нет (рис. 4).

В III группе после однократной инъекции углекислого газа со скоростью потока 10 мл/мин гистологическая картина на 14-е сутки эксперимента не имеет значительных отличий от однократного лечения с меньшей дозой (табл. 2).

Сравнение по промежуточным исходам (процессы неоколлагеногенеза и ревазуляризации) показало статистически значимые различия между группами I–II, I–III ($p < 0,05$) начиная с 14 дня наблюдения (табл. 2). Между показателями групп II и III достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$) начиная с 14 дня наблюдения (табл. 2).

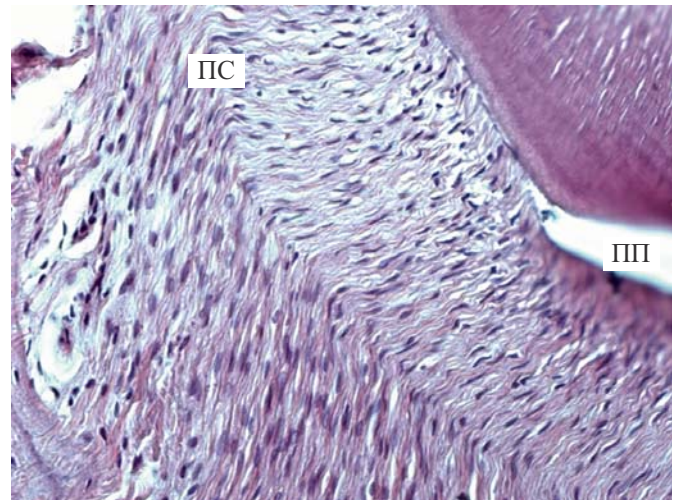


Рис. 4. Группа II (однократное лечение, 5 мл/мин). Расширение периодонтального пространства (ПП). Периодонтальная связка с тангенциально расположенными пучками молодых коллагеновых волокон (ПС). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 4. Group II (single treatment, 5 ml/min). Expansion of the periodontal space (ПП). Periodontal ligament with tangentially located bundles of young collagen fibers (ПС). Hematoxylin and eosin staining. Magn. $\times 400$

Note: the photo was taken by the authors.

По сравнению с I группой отек тканей выражен в меньшей степени (рис. 5).

В I группе на 21-е сутки эксперимента микроскопическое исследование выявило значительное расширение периодонтального пространства с истончением коллагеновых волокон за счет сохраняющегося мощного отека. Встречаются лакуны резорбции, внутри которых расположены остеокласты.

После двух инъекций углекислого газа со скоростью потока 5 мл/мин (II группа, 21-е сутки эксперимента) при микроскопическом исследовании визуализируется практически восстановленное периодонтальное пространство. Периодонтальная связка представлена пучками коллагеновых волокон, ориентированными от поверхности зуба к прилежащей альвеолярной кости. Таким образом, улучшение кровоснабжения и оксигенации тканей под действием инъекций CO_2 стимулирует процессы васкуляризации и коллагеногенеза.

В III группе на 21-е сутки эксперимента после двукратной инъекции CO_2 со скоростью потока 10 мл/мин наблюдается схожая с нормой гистологическая картина.

Таким образом, на 21-е сутки после начала эксперимента при сравнении по итоговым показателям наблюдаются статистически значимые различия между группами I–III, а также между группами II–III (табл. 3), что указывает на более быстрое восстановление в группе III.

На 28-е сутки эксперимента у животных без лечения при гистологическом исследовании в ряде случаев наблюдается

Таблица 2. Значения интегрального и нормированного показателей как доля от максимального значения промежуточных признаков в исследуемых группах для различных сроков наблюдения

Table 2. Values of integral index and normalized index as a fraction of the maximum value, intermediate signs in the studied groups for different follow-up periods

Сроки наблюдения	Группы						p критерия сравнения
	I (n = 9)		II (n = 9)		III (n = 9)		
	Интегральный показатель (баллы)	Нормированный показатель	Интегральный показатель (баллы)	Нормированный показатель	Интегральный показатель (баллы)	Нормированный показатель	
7 дней	0	0,00	0	0,00	0	0,00	$p_{12} = 1,0$; $p_{13} = 1,0$ $p_{23} = 1,0$
14 дней	0	0,00	14	0,78	16	0,89	$p_{12} < 0,05$; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} = 0,372$
21 день	0	0,00	16	0,89	18	1,00	$p_{12} < 0,05$; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} = 0,467$
28 дней	0	0,00	18	1,00	18	1,00	$p_{12} < 0,05$; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} = 1,0$

Примечания: таблица составлена авторами; p_{12} — при сравнении показателей групп I и II; p_{13} — при сравнении показателей групп I и III; p_{23} — при сравнении показателей групп II и III.

Notes: the table was compiled by the authors, where: p_{12} when comparing group I and group II, p_{13} when comparing group I and group III, p_{23} when comparing group II and group III.

разрушение альвеолярной кости, происходит ее спонгизация. Межкостные пространства заполнены соединительной тканью различной степени зрелости, фибробластоподобными клетками. Альвеолярная кость приобретает вид, имеющий

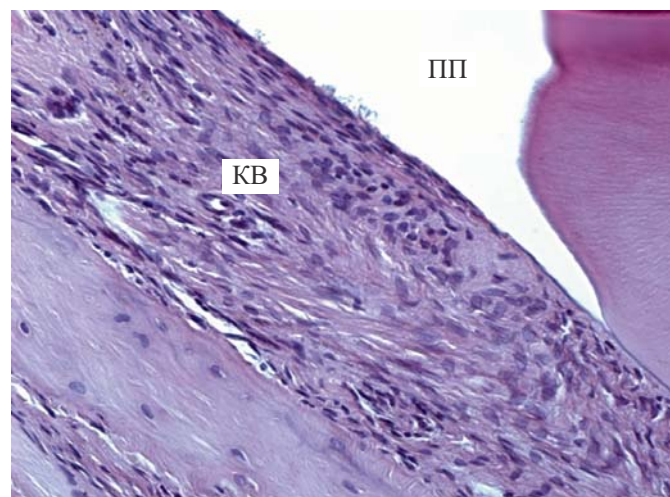


Рис. 5. Группа III (однократное лечение, 10 мл/мин). Расширение периодонтального пространства (ПП). Тангенциально ориентированные коллагеновые волокна (KB). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 5. Group III (single treatment, 10 ml/min). Expansion of periodontal space (ПП). Tangentially oriented collagen fibers (KB). Hematoxylin and eosin staining. Magn. $\times 400$

Note: the photo was taken by the authors.

сходство с губчатой костью, что свидетельствует о прогрессирующем ее разрушении (рис. 6).

В группах II и III на 28-е сутки эксперимента после трех инъекций углекислого газа со скоростью потока 5 и 10 мл/мин соответственно гистологическая картина соответствует норме (рис. 7). Статистически значимых различий интегрального показателя итоговых признаков в группах II и III на 28-е сутки не выявлено ($p = 0,602$).

При сравнении по итоговым показателям выявлены статистически значимые различия показателей группы I с группами II, III для всех сроков наблюдения (табл. 3).

Таким образом, в ходе эксперимента выявлено, что однократные инъекции углекислого газа со скоростью потока 5 и 10 мл/мин запускают процессы регенерации с одинаковой степенью. Применение карбокситерапии со скоростью потока 10 мл/мин приводит к восстановлению морфологии ткани уже после двух инъекций CO_2 (группа III), тогда как использование меньшей скорости потока (5 мл/мин) приводит к аналогичному результату после трех инъекций (группа II).

Исходя из вышесказанного и результатов проведенного эксперимента следует, что инъекции углекислого газа могут использоваться с целью улучшения трофики тканей и стимуляции компенсаторных процессов при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

Увеличение парциального давления углекислого газа (P_{CO_2}) в тканях благодаря высокой биологической

Таблица 3. Значения интегрального и нормированного показателей как доля от максимального значения итоговых признаков в исследуемых группах для различных сроков наблюдения

Table 3. Values of the integral index and normalized index as a share of the maximum value, final signs in the studied groups for different follow-up periods

Сроки наблюдения	Группы						p критерия сравнения
	I (n = 9)		II (n = 9)		III (n = 9)		
	Интегральный показатель (баллы)	Нормированный показатель	Интегральный показатель (баллы)	Нормированный показатель	Интегральный показатель (баллы)	Нормированный показатель	
7 дней	0	0,00	0	0,00	0	0,00	$p_{12} = 1,0$; $p_{13} = 1,0$ $p_{23} = 1,0$
14 дней	0	0,00	0	0,00	0	0,00	$p_{12} = 1,0$; $p_{13} = 1,0$ $p_{23} = 1,0$
21 день	0	0,00	2	0,07	24	0,89	$p_{12} = 0,472$; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} < 0,05$
28 дней	0	0,00	24	0,89	26	0,96	$p_{12} < 0,05$; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} = 0.602$

Примечания: таблица составлена авторами; p_{12} — при сравнении показателей групп I и II; p_{13} — при сравнении показателей групп I и III; p_{23} — при сравнении показателей групп II и III.

Notes: the table was compiled by the authors, where: p_{12} when comparing group I and group II, p_{13} when comparing group I and group III, p_{23} when comparing group II and group III.

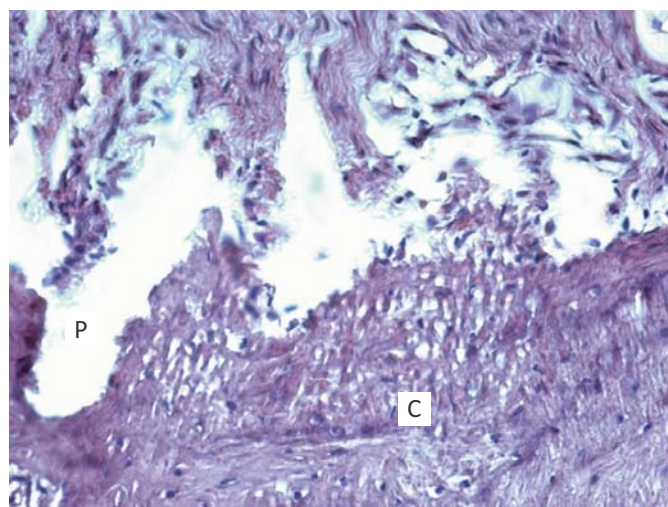


Рис. 6. Группа I (28 суток). Резорбция (Р) и спонгизация (С) альвеолярной кости. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 6. Group I (28 days). Resorption (P) and spongification (C) of the alveolar bone. Hematoxylin and eosin staining. Magn. $\times 400$

Note: the photo was taken by the authors.

активности CO_2 является регулятором биосинтеза белков, углеводов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот и липидов. Это, в свою очередь, приводит к интенсивному образованию новых коллагеновых и эластических волокон, ремоделированию коллагена, снижению

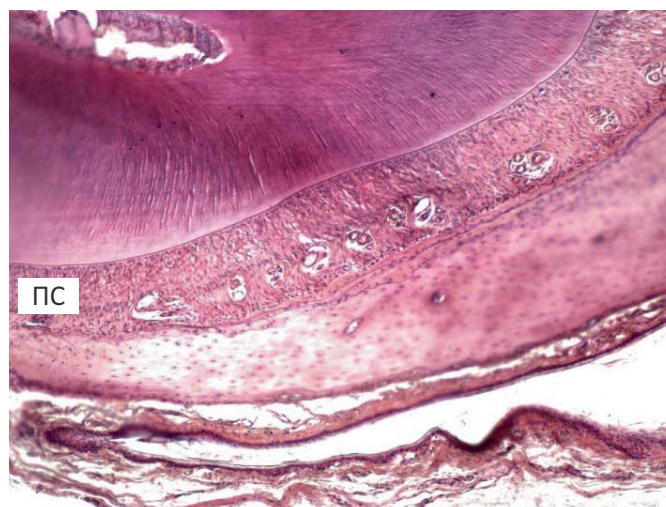


Рис. 7. Группа III (трехкратное лечение, 10 мл/мин). Восстановленная периодонтальная связка (ПС). Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение $\times 100$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 7. Group III (triple treatment, 10 mL/min). Reconstructed periodontal ligament (ПС). Van Gieson's picrofuchsin staining. Magn. $\times 100$

Note: the photo was taken by the authors.

воспалительных изменений и скорейшему заживлению раны.

Таким образом, в группах II и III на 14-е сутки после оперативного вмешательства уже после однократной инъекции углекислого газа наблюдается снижение отека

и запуск процессов формирования молодых коллагеновых волокон. Известно, что в месте введения диоксида углерода в результате его избытка снижается pH среды и создается локальный ацидоз, характеризующийся гипоксией тканей и усиленным потреблением O_2 , что, в свою очередь, способствует притоку артериальной крови с кислородом к этому участку (рост оксигенации), улучшению микроциркуляции и трансапикалярного обмена. Уменьшение отека может быть следствием вышеописанных процессов.

После двух инъекций углекислого газа в группе II на 21-е сутки наблюдается практически полное восстановление периодонтального пространства с правильно ориентированными коллагеновыми волокнами. При этом в III группе наблюдается гистологическая картина, соответствующая норме. Это говорит о положительном влиянии введения углекислого газа на процессы неоваскуляризации и коллагеногенеза.

На 28-е сутки в обеих группах, лечение в которых проводилось с использованием карбокситерапии, наблюдается картина, соответствующая норме, что говорит о том, что инъекции углекислого газа позволяют добиться улучшения трофики тканей и стимуляции компенсаторных процессов при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Ограничения исследования

Ограничений не было.

Обобщаемость/экстраполяция

Стимулирующий эффект на образование коллагеновых волокон согласуется с данными других исследований. Так, A. Sönmez et al. [25] при изучении действия карбокситерапии на кожный лоскут у крыс наблюдали увеличение интенсивности обмена коллагена по сравнению с физиологическим раствором и уплотнение коллагено-

вых волокон. Согласно различным источникам терапия диоксидом углерода увеличивает количество коллагена в 2-сантиметровых трансплантатах по сравнению с физиологическим раствором, повышая приживаемость композитных трансплантатов [12, 24]. Т. М. М. Brochado et al. [17] выявили, что карбокситерапия способствует лучшей реструктуризации базальной мембраны за счет усиления синтеза коллагена и уплотнения коллагеновых волокон у крыс. Исследование S. O. Nassar et al. [18] показало улучшение ремоделирования коллагена и интенсивное образование эластических волокон при применении карбокситерапии для лечения атрофических рубцов у людей.

В литературе также описано, что инъекционная карбокситерапия (введение CO_2) приводит не только к улучшению параметров кровообращения и перфузии в месте инъекции, но также вызывает повышение парциального давления кислорода в тканях, что может быть связано с вызванным гиперкапнией капиллярным кровотоком и увеличением локальной доступности кислорода, высвобождаемого из гемоглобина при снижении pH (эффект Бора) [16, 25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами гистологическое исследование нижней челюсти крыс в эксперименте продемонстрировало, что разрушение периодонтальной связки приводит к расширению периодонтальной щели, далее к резорбции альвеолярной кости. Применение карбокситерапии при повреждении периодонтальной связки не только восстанавливает микроархитектонику связки, но и препятствует дальнейшему процессу резорбции альвеолярной кости и, следовательно, может быть эффективным при лечении пародонтитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
2. Mishra R, Chandrashekar KT, Tripathi VD, Trivedi A, Daryani H, Hazari A. Analysis of curtailing prevalence estimates of periodontitis post the new classification scheme: A cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol*. 2019;23(6):569–573. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_57_19
3. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, Taylor GW, Page RC, Beck JD, Genco RJ. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*. 2015;86(5):611–622. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140520>
4. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045–1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>
5. West N, Chapple I, Claydon N, D'Aiuto F, Donos N, Ide M, Needleman I, Kebschull M; British Society of Periodontology and Implant Dentistry Guideline Group Participants. BSP implementation of European S3 - level evidence-based treatment guidelines for stage I-III periodontitis in UK clinical practice. *J Dent*. 2021;106:103562. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103562>
6. Marchesan J, Girnary MS, Jing L, Miao MZ, Zhang S, Sun L, Morelli T, Schoenfish MH, Inohara N, Offenbacher S, Jiao Y. An experimental murine model to study periodontitis. *Nat Protoc*. 2018;13(10):2247–2267. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0035-4>
7. Bartold PM. Lifestyle and periodontitis: The emergence of personalized periodontics. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):7–11. <https://doi.org/10.1111/prd.12237>
8. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
9. de Molon RS, Mascarenhas VI, de Avila ED, Finoti LS, Toffoli GB, Spolidorio DM, Scarel-Caminaga RM, Tetradis S, Cirelli JA. Long-term evaluation of oral gavage with periodontopathogens or ligature induction of experimental periodontal disease in mice. *Clin Oral Investig*. 2016;20(6):1203–1216. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1607-0>
10. Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):90–106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>. PMID: 32385879.
11. Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *J Dent Res*. 2019;98(2):148–156. <https://doi.org/10.1177/0022034518805739>
12. Sallum EA, Ribeiro FV, Ruiz KS, Sallum AW. Experimental and clinical studies on regenerative periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2019;79(1):22–55. <https://doi.org/10.1111/prd.12246>
13. Hajishengallis G, Lamont RJ, Graves DT. The enduring importance of animal models in understanding periodontal disease. *Virulence*. 2015;6(3):229–235. <https://doi.org/10.4161/21505594.2014.990806>
14. Padial-Molina M, Rodriguez JC, Volk SL, Rios HF. Standardized in vivo model for studying novel regenerative approaches for multitissue bone-ligament interfaces. *Nat Protoc*. 2015;10(7):1038–1049. <https://doi.org/10.1038/nprot.2015.063>
15. Inoue M, Sakai Y, Oe K, Ueha T, Koga T, Nishimoto H, Akahane S, Harada R, Lee SY, Niikura T, Kuroda R. Transcutaneous carbon dioxide

- application inhibits muscle atrophy after fracture in rats. *J Orthop Sci*. 2020;25(2):338–343. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2019.03.024>
16. Sakai Y, Miwa M, Oe K, Ueha T, Koh A, Niikura T, Iwakura T, Lee SY, Tanaka M, Kurosaka M. A novel system for transcutaneous application of carbon dioxide causing an “artificial Bohr effect” in the human body. *PLoS One*. 2011;6(9):e24137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024137>
17. Brochado TMM, de Carvalho Schweich L, Di Pietro Simões N, Oliveira RJ, Antonioli-Silva ACMB. Carboxytherapy: Controls the inflammation and enhances the production of fibronectin on wound healing under venous insufficiency. *Int Wound J*. 2019;16(2):316–324. <https://doi.org/10.1111/iwj.13031>
18. Nassar SO, Eltatawy RAR, Hassan GFR. Safety and efficacy of platelet-rich plasma vs carboxytherapy in the treatment of atrophic scars: A comparative clinical and histopathological study. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13942. <https://doi.org/10.1111/dth.13942>
19. Leibaschoff GH, Arrieta CTN, Reyes CLG, Melamed JL. A Pilot Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial on the Efficacy and Safety of a Transdermal Gel that Delivers CO₂ in the Treatment of Vulvovaginal Atrophy. *Surg Technol Int*. 2021;38:234–239. <https://doi.org/10.52198/21.STI.38.GY1350>
20. Бунятян Н.Д., Дрогвоз С.М., Кононенко А.В., Прокофьев А.Б. Карбокситерапия — одно из инновационных направлений в курортологии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2018;95(5):72–76. <https://doi.org/10.17116/kurort20189505172>
- Bunyatyany ND, Drogovoz SM, Kononenko AV, Prokofiev AB. Carboxytherapy — an innovative trend in resort medicine. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2018;95(5):72–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort20189505172>
21. Бунятян Н.Д., Дрогвоз С.М., Штробля А.Л., Кононенко А.В., Зеленкова Г., Прокофьев А.Б., Саповский М.М., Николаева Л.Л. Механизм пульмопротекторного действия карбокситерапии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019;96(4):58–62. <https://doi.org/10.17116/kurort20199604158>
- Bunyatyany ND, Drogovoz SM, Shtroblya AL, Kononenko AV, Zelenkova H, Prokofiev AB, Sapovsky MM, Nikolaeva LL. The mechanism of the pulmo-protective action of carboxytherapy. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2019;96(4):58–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort20199604158>
22. Prakash K, Chandran DS, Khadgawat R, Jaryal AK, Deepak KK. Correction for blood pressure improves correlation between cerebrovascular reactivity assessed by breath holding and 6% CO₂ breathing. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(4):630–635. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.003>
23. Koutná N. *Carboxytherapy in Aesthetic Medicine*. Prendergast PM, Shiffman MA., editors. *Aesthetic Medicine*. 2011;547–576. https://doi.org/10.1007/978-3-642-20113-4_43
24. Balik O, Yilmaz M, Bagriyanik A. Does carbon dioxide therapy really diminish localized adiposities? Experimental study with rats. *Aesthetic Plast Surg*. 2011;35(4):470–474. <https://doi.org/10.1007/s00266-010-9638-z>
25. Sönmez A, Yaman M, Yalçın O, Ersoy B, Serin M, Sav A. Carbon dioxide therapy increases capillary formation on random pedicled skin flaps in the rat. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62(7):e236–237. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.01.067>
26. Durães EF, Durães Lde C, Carneiro FP, Lino Rde S Jr, Sousa JB. The effect of carbon dioxide therapy on composite graft survival. *Acta Cir Bras*. 2013;28(8):589–593. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502013000800006>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колсанов Александр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом медицинских информационных технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>

Трунин Дмитрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии института последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7221-7976>

Хайкин Максим Борисович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0129-6654>

Лимарева Лариса Владимировна — доктор биологических наук, доцент, директор Института экспериментальной медицины и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4529-5896>

Постников Михаил Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

Нестеров Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8487-7392>

Чистякова Мария Станиславовна — кандидат медицинских наук врач — стоматолог-ортопед отделения стоматологии частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Самара».

<https://orcid.org/0009-0001-0932-3645>

Сагиров Марсель Рамильевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5679-2041>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Kolsanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy with a Course of Medical Information Technologies, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>

Dmitry A. Trunin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Dentistry Department, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-7221-7976>

Maxim B. Khaikin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-0129-6654>

Larisa V. Limareva — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Director of the Institute of Experimental Medicine and Biotechnology, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-4529-5896>

Mikhail A. Postnikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

Alexander M. Nesterov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Orthopedic Dentistry, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-8487-7392>

Maria S. Chistyakova — Cand. Sci. (Med.), Dentist-Orthopedist, Dentistry Department, Clinical Hospital RZD-Medicine, Samara.
<https://orcid.org/0009-0001-0932-3645>

Marsel R. Sagirov✉ — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Orthopedic Dentistry, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-5679-20>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-39-49>

УДК: 617.7-007.681:303.447.3



Фармакологическая активность агониста mGLUR4 на модели первичной открытоугольной глаукомы: доклиническое экспериментальное исследование

А.С. Победа[✉]

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

АННОТАЦИЯ

Введение. В мире насчитывается более 67 млн человек, страдающих глаукомой. В России это число превышает 1,08 млн человек. Число впервые выявляемых пациентов увеличивается на 3–4% в год. Ввиду высокого роста числа больных глаукомой особое внимание на сегодня уделяется поиску нейропротекторов, которые могут уменьшить потерю ганглионарных клеток сетчатки, что способно остановить и предотвратить прогрессирование заболевания. **Цель исследования** — определение фармакологической активности агониста mGLUR4, субстанции ZC64-0001, на модели первичной открытоугольной глаукомы. **Методы.** Проведенное доклиническое экспериментальное исследование реализовано на 60 половозрелых самцах крыс линии Wistar массой 180–220 г. Период наблюдения за животными составил 73 дня. Животные были разделены на 6 групп по 10 особей в каждой группе: I группа — интактные животные (без каких-либо манипуляций); II группа — животные отрицательного контроля, которым в переднюю камеру глаза вводили воду для инъекций ($n = 10$); животным с III по VI группу моделировали первичную открытоугольную глаукому путем введения с 1-го по 62-й день исследования один раз в семь дней в переднюю камеру глаза 1% раствор гиалуроновой кислоты. Животные IV группы в качестве терапии получали внутривенно Н-[4-(4-хлорфенил)метил]-1,6-дигидро-4-метокси-1-(2-метилфенил)-6-оксо-3-пиридазинкарбоксамида под лабораторным шифром ZC64-0001 в дозе 10 мг/кг ($n = 10$); V группа в качестве терапии получала внутримышечно препарат сравнения Мексидол в дозе 25,7 мг/кг ($n = 10$); VI группа — животные, которым проводили инстилляцию препарата Тимолол в дозе 0,009 мл/кг ($n = 10$). Исследуемые соединения вводили с 63-го дня исследования 1 раз в день на протяжении 10 дней ежедневно. Итоговыми показателями исследования являлись оценка уровня микроциркуляции в сетчатке, амплитуды волны-а и волны-б электроретинограммы и число ядер ганглионарного слоя сетчатки на фоне коррекции патологии. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США). Различия были определены при уровне значимости $p < 0,05$. **Результаты.** Введение соединения ZC64-0001 повышало уровень микроциркуляции относительно группы с моделью на 11,5%, при этом показатель в группе статистически значимо отличался как от группы с моделью, так и от интактной ($p < 0,05$). В группе животных, получавших ZC64-0001, амплитуда волны-а возрастала относительно группы первичной открытоугольной глаукомы на 17,7%, при этом данный показатель имел статистически значимое отличие от группы интактных животных и отрицательного контроля ($p < 0,05$). Амплитуда волны-б увеличивалась на 34,4% относительно группы с моделью и статистически значимо отличалась от интактной группы, группы отрицательного контроля, группы с моделью патологии и от групп с препаратами сравнения ($p < 0,05$). Введение соединения ZC64-0001 приводило к увеличению числа ядер ганглионарных клеток сетчатки относительно группы с моделью патологии на 41,0%, что имеет статистически значимое отличие от всех исследуемых групп ($p < 0,05$). **Заключение.** На основании улучшения уровня микроциркуляции сетчатки, увеличения амплитуды волн по результатам электрофизиологического исследования и увеличения количества ядер ганглионарных клеток по результатам морфометрического анализа в сетчатке животных на фоне коррекции соединением ZC64-0001 сделано заключение о его высоких нейропротективных свойствах на модели первичной открытоугольной глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейродегенерация, сетчатка, микроциркуляция, электроретинография, морфометрия, крысы

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Победа А.С. Фармакологическая активность агониста mGLUR4 на модели первичной открытоугольной глаукомы: доклиническое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1): 39–49. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-39-49>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: автор заявляет об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведение экспериментального исследования одобрено на заседании локального этического комитета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», протокол № 10/19 от 20.05.2019 г. Условия содержания животных и работы с ними проводили с соблюдением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123).

БЛАГОДАРНОСТИ: автор выражает глубокую признательность за помощь в проведении морфологических исследований Должикову Александру Анатольевичу, доктору медицинских наук, профессору, профессору кафедры анатомии и гистологии человека федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия) и Нестеровой Наталье

© Победа А.С., 2024

Игоревне, врачу судебно-медицинскому эксперту 2-й категории областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородское бюро судебно-медицинской экспертизы» (ул. Волчанская, д. 159, г. Белгород, 308017, Россия).

ВКЛАД АВТОРА: А. С. Победа — разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация результатов; обзор литературы, проведение статистического анализа; составление рукописи и формирование окончательного варианта статьи перед публикацией. Автор выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Победа Анна Сергеевна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Адрес: ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия. E-mail: pobeda@bsu.edu.ru

Получена: 11.05.2023 / Получена после доработки: 04.12.2023 / Принята к публикации: 12.01.2024

Pharmacologic activity of mGLUR4 agonist in a model of primary open-angle glaucoma: A preclinical experimental study

Anna S. Pobeda ✉

Belgorod National Research University, Pobeda str., 85, Belgorod, 308015, Russia

ABSTRACT

Background. Worldwide, more than 67 million people suffer from glaucoma. In Russia, this number exceeds 1.08 million people. Annually, the number of primary cases increases by 3–4%. The increasing prevalence of glaucoma intensifies the search for neuroprotectants that can reduce the loss of retinal ganglion cells, thereby impeding the progression of the disease. **Objective.** To study of the pharmacological activity of mGLUR4 agonist, ZC64-0001 substance, on a model of primary open-angle glaucoma. **Methods.** The conducted preclinical study involved 60 sexually mature male Wistar rats, weighing 180–220 g. The observation period was 73 days. The animals were divided into 6 groups with 10 animals in each. Group 1 included intact animals (without any manipulations); Group 2 included negative control animals with the water injected in the anterior chamber of the eye; in Group 3–6, primary open-angle glaucoma was modelled by injecting 1% hyaluronic acid solution into the anterior chamber of the eye once every 7 days from day 1 to day 62 of the study. Animals in Group 4 were treated intragastrically with H-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,6-dihydro-4-methoxy-1-(2-methylphenyl)-6-oxo-3-pyridazinecarboxamide under the laboratory code of ZC64-0001 at a dose of 10 mg/kg. Animals in Group 5 received Mexidol as a comparison drug intramuscularly at a dose of 25.7 mg/kg. Animals in Group 6 were treated with a Timolol instillation at a dose of 0.009 ml/kg. The studied compounds were administered from day 63 of the study once a day for 10 days. The evaluated indicators included the level of microcirculation in the retina, the amplitude of a-wave and b-wave of the electroretinogram, and the number of retinal ganglionic layer nuclei in the setting of the conducted treatment. Statistical processing of the data was performed using the Statistica 10.0 software (StatSoft, USA). Differences were determined at the significance level of $p < 0.05$. **Results.** ZC64-0001 increased the level of microcirculation relative to the group with modelled glaucoma by 11.5%, with this indicator being statistically significantly different from that both in the group with modelled glaucoma and the intact group ($p < 0.05$). In the group of animals receiving ZC64-0001, the amplitude of a-wave increased relative to the primary glaucoma group by 17.7%, with this index being statistically different from the groups of intact animals and negative control ($p < 0.05$). The b-wave amplitude increased by 34.4% relative to the group with modelled glaucoma, being statistically different from the intact group, negative control group, pathology modelled group, and comparison drug groups ($p < 0.05$). Administration of ZC64-0001 increased the number of retinal ganglion cell nuclei relative to the group with modelled glaucoma by 41.0%, which had a statistically significant difference from all the studied groups ($p < 0.05$). **Conclusion.** The ZC64-0001 compound demonstrated high neuroprotective properties in a model of primary open-angle glaucoma, leading to an improvement in retinal microcirculation, an increase in the wave amplitude according to the conducted electrophysiological study, and an increase in the number of ganglion cell nuclei.

KEYWORDS: neurodegeneration, retina, microcirculation, electroretinography, morphometry, rats

FOR CITATION: Pobeda AS. Pharmacologic activity of mGLUR4 agonist in a model of primary open-angle glaucoma: A preclinical experimental study, *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(1): 39–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-39-49>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: The author declares no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the author on a reasonable request. The data and statistical methods presented in the article were statistically reviewed by the editor of the journal, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study was approved at the meeting of the Ethics Committee of Belgorod National Research University, Minutes 10/19 as of May 20, 2019. The conditions of animal housing and their treatment were conducted in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS N 123).

ACKNOWLEDGEMENTS: The author expresses her sincere gratitude for assistance in conducting morphological studies to Alexander A. Dolzhikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Human Anatomy and Histology of Belgorod National Research University and Natalia I. Nesterova, Doctor of Forensic Medicine, 2nd category, Belgorod Bureau of Forensic Medical Examination.

AUTHOR CONTRIBUTION STATEMENT: Anna S. Pobeda — development of the study design; results analysis and interpretation; literature review; statistical analysis; manuscript draft and its revision. The author assumes responsibility for all aspects of the work, which implies proper investigation and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Anna Sergeevna Pobeda, Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod National Research University, Pobeda str., 85, Belgorod, 308015, Russia. E-mail: pobeda@bsu.edu.ru.

Received: 11.05.2023/ **Revised:** 04.12.2023/ **Accepted:** 12.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

В мире насчитывается более 67 млн человек, страдающих глаукомой [1]. В России это число превышает 1,08 млн человек. Число впервые выявляемых пациентов увеличивается на 3–4% в год. По данным Министерства здравоохранения РФ за 5 лет (2013–2018 гг.) в России увеличилось количество случаев заболевания глаукомой на 10,5%: с 823,8 до 909,9 на 100 тыс. населения [2]. Глаукома является второй ведущей причиной необратимой слепоты. Заболевание характеризуется дегенерацией ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов, из которых состоит зрительный нерв. Гибель ГКС приводит к потере зрения, а при отсутствии лечения к слепоте. Текущая терапия глаукомы основана на препаратах, снижающих внутриглазное давление (ВГД). Тем не менее плохая приверженность к лечению, позднее выявление заболевания и не всегда эффективная терапия приводят к росту необратимой слепоты [3].

Альтернативный подход к лечению может заключаться в использовании нейропротекторов, предназначенных для повышения выживаемости ГКС независимо от ВГД. Хотя снижение ВГД может поддерживать и контролировать глаукому у большинства пациентов, есть пациенты, у которых наблюдается прогрессирующая потеря поля зрения даже при адекватном снижении ВГД [4]. Для этих пациентов желательны альтернативные или дополнительные подходы к сохранению жизнеспособности и функциональной активности клеток.

Как уже отмечалось, современные терапевтические стратегии направлены на снижение внутриглазного давления, однако значительное количество пациентов с глаукомой продолжают терять зрение несмотря на то, что уровень ВГД достигает целевых значений. Кроме того, во многих случаях первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) наблюдается нормальное ВГД, которое сопровождается прогрессирующей потерей ГКС и повреждением зрительного нерва. Это указывает на существование факторов риска, определяющих развитие глаукомы, и механизмов заболевания, приводящих к дегенерации ГКС, которые остаются неизученными. На сегодня не существует достаточного количества исследований, объясняющих нейродегенеративную природу и молекулярную основу гибели ГКС при глаукоме [5].

Особенности метаболической организации сетчатки делают ее особенно уязвимой в условиях измененного метаболического и энергетического состояния. Повышенное внутриглазное давление приводит к снижению метаболической функции сетчатки, что делает аксоны ГКС уязвимыми и в итоге приводит к апоптозу [6]. В экспериментальных моделях глаукомы показаны изменения функции митохондрий. Такая дисфункция часто связана с повышенным производством активных форм кислорода (АФК), которые взаимодействуют с органеллами, такими

как митохондриальная ДНК и клеточные белки, вызывая повреждение. Со временем происходит развитие окислительного стресса, который завершается апоптозом [7].

В свою очередь, хроническое воздействие окислительного стресса приводит к активации патологической воспалительной реакции [8]. Локальное паравоспаление, первоначально существовавшее в сетчатке в гомеостатической роли, становится нерегулируемым при глаукоме и связано по одной из версий с ухудшением дисфункции трабекулярной сети. Аномальная воспалительная передача сигналов может также приводить к активации астроцитов и ремоделированию внеклеточного матрикса [9].

Продолжительная активация астроцитов при поддержании воспалительных процессов приводит к нарушению их функций. В том числе это приводит к запуску эксайтотоксичности. Исследования показали, что после активации астроцитов в глаукоматозных глазах транспортеры и рецепторы глутамата, ответственные за очистку синаптического пространства, подавляются. В частности, накопление нейротрансмиттера происходит на дендритах ганглионарных клеток сетчатки, которые обычно получают его от биполярных клеток. Длительное воздействие глутамата в итоге вызывает апоптоз ГКС [10].

Многие исследователи выдвигают гипотезу, согласно которой глаукома имеет сходные механизмы и патофизиологические особенности с другими заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), связанными с нейродегенерацией, и поэтому терапевтические стратегии использования нейропротекторов при этих заболеваниях следует рассматривать как возможные пути замедления или обращения вспять последствий глаукоматозной нейродегенерации [5].

Все вышеперечисленное указывает на сложную природу глаукомы и самого процесса нейродегенерации сетчатки. В свою очередь, альтернативой в замедлении прогрессирования заболевания в качестве дополнения к сопутствующей терапии может стать нейропротекция.

Потеря ганглионарных клеток сетчатки в первую очередь происходит в результате связывания глутамата с рецепторами N-метил-D-аспартата (NMDAR), что вызывает эксайтотоксичность [11]. Помимо этих рецепторов, в сетчатке распространены каинатные рецепторы (KAR) и рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), представляющие собой один из трех подтипов ионотропных глутаматных рецепторов (iGluR). Помимо ионотропных рецепторов глутамата в сетчатке локализуются метаботропные рецепторы. Известно восемь метаботропных рецепторов глутамата (mGluR), которые экспрессируются в сетчатке. Активация mGluR может влиять на активность нейронов и приводить к изменению гомеостаза внутриклеточного Ca^{2+} . Помимо этого, mGluR взаимодействуют с iGluR, другими ионными каналами и мембранными ферментами и могут

модулировать процессы нейродегенерации [12]. Среди групп этих рецепторов исследование соединений, воздействующих на mGLUR4, является наиболее предпочтительным, локализация mGLUR4 в аксонах амакриновых и ганглионарных клеток сетчатки позволяет регулировать уровень глутамата и запускать процессы, препятствующие эксайтотоксичности [13]. Ввиду чего изучение путей фармакологической коррекции нейродегенеративных повреждений сетчатки при глаукоме и поиск средств, препятствующих гибели ГКС при глаукоме, являются весьма актуальной темой.

Цель исследования — определение фармакологической активности агониста mGLUR4, субстанции ZC64-0001, на модели первичной открытоугольной глаукомы.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Экспериментальное исследование проводилось на 60 половозрелых самцах крыс линии Wistar массой 180–220 г. Животные были получены из вивария Научно-исследовательского института фармакологии живых систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИИ фармакологии живых систем) в весенне-летний период. Предварительно все животные проходили 14-дневный период карантина и адаптации.

Размещение и содержание

Животных содержали в условиях вивария НИИ фармакологии живых систем в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14 по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) и ГОСТ 33044-2014. Проведение экспериментов осуществлялось с соблюдением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123) и в соответствии с руководством ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments), на стандартном водном и пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде.

Дизайн исследования

Рандомизированное исследование выполнено на самцах крыс в условиях вивария. Экспериментальные исследования проведены в НИИ фармакологии живых систем. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

Животные были разделены на 6 групп по 10 особей в каждой группе: I группа — интактные животные (без каких-либо манипуляций); II группа — животные отрицательного контроля (ОК), которым в переднюю камеру глаза вводили воду для инъекций ($n = 10$); животным с III по VI группу моделировали первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ). Животные IV группы в качестве терапии получали внутривенно ZC64-0001 в дозе 10 мг/кг

($n = 10$); V группы в качестве терапии получали внутримышечно препарат сравнения Мексидол в дозе 25,7 мг/кг ($n = 10$); VI группа — животные, которым проводили инстилляцию (инст.) препарата Тимолол в дозе 0,009 мл/кг ($n = 10$).

Период наблюдения за животными составил 73 дня. Все животные, вошедшие в эксперимент, были сопоставимы по породе, полу, массе тела и возрасту (табл. 1). Подтверждением однородности исследуемых групп служил критерий Краскела — Уоллиса, уровень значимости которого составил $p = 0,713$ для массы тела животных и $p = 0,749$ для возраста.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включались половозрелые самцы крыс линии Wistar без внешних признаков заболеваний и травм.

Критерии невключения

В эксперимент не включались животные, вес которых был меньше 180 и больше 220 г, с определяемыми визуально признаками заболеваний или дефектами органа зрения, самки.

Критерии исключения

Гибель животного, осложнения после проведения манипуляций.

Рандомизация

Распределение животных на группы осуществлялась случайным образом («методом конвертов»). Каждому животному был присвоен один из шести номеров группы, извлекаемых из непрозрачного конверта с 60 листками с номером группы. В соответствии с чем все 60 животных были разделены на 6 групп по 10 в каждой.

Обеспечение анонимности данных

Распределение животных на группы, оценка результатов и анализ полученных данных проводились автором без введения дополнительных лиц.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговыми показателями исследования являлись оценка уровня микроциркуляции в сетчатке, амплитуды волны-a и волны-b электроретинограммы (ЭРГ) и число ядер ганглионарного слоя сетчатки (ГКС) на фоне медикаментозной коррекции патологии.

Экспериментальные процедуры

I этап — моделирование первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ)

В группах с III по VI с 1-го по 62-й день исследования один раз в семь дней осуществляли введение в переднюю камеру глаза 1 % раствора гиалуроновой кислоты согласно методике, описанной Benozzi J et al.¹

Общее анестезирование животных проводили хлоралгидратом («Sigma-Aldrich», США) внутривенно в дозе 300 мг/кг. Местную анестезию проводили препаратом Алкаин (МНН: проксиметаксин), капли глазные 0,5 % (ALCON-COUVREUR N. V., S. A., Бельгия). Для мидриа-

¹ Benozzi J, Nahum LP, Campanelli JL, Rosenstein RE. Effect of hyaluronic acid on intraocular pressure in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(7):2196–2200.

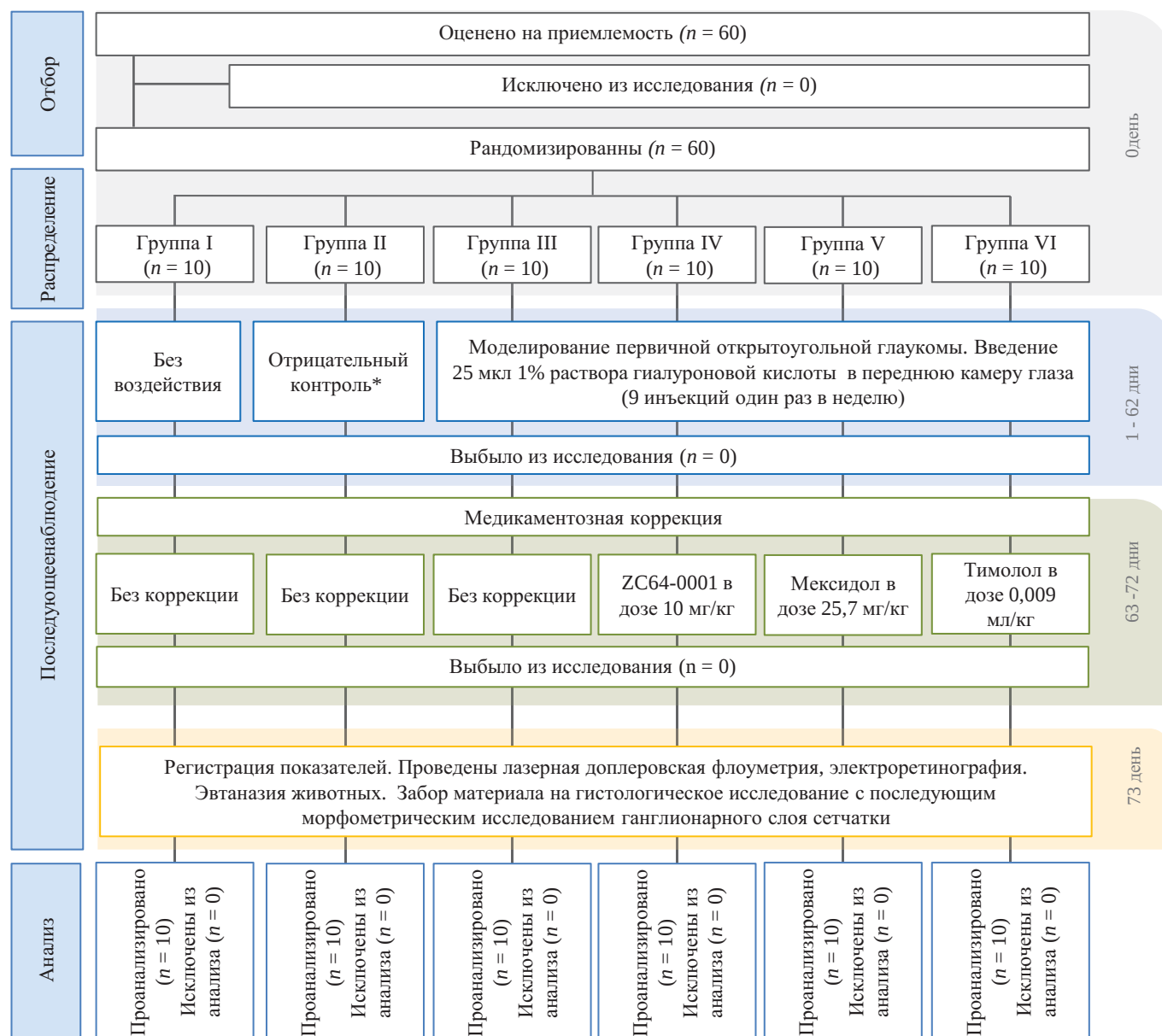


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечания: блок-схема составлена автором (согласно рекомендациям ARRIVE); * — введение 25 мкл воды для инъекций в переднюю камеру глаза (9 инъекций 1 раз в неделю).

Fig. 1. Block diagram of the study design

Notes: the block diagram was created by the author (as per ARRIVE recommendations). *Injection of 25 μ l of water for injection into the anterior chamber of the eye (9 injections once a week).

Таблица 1. Значения медианы и квартилей в группах до эксперимента (Me (Q_1 ; Q_3))Table 1. Median and quartile values in groups before the experiment (Me (Q_1 ; Q_3))

Группы	Масса, г	Возраст, мес.
I группа, $n = 10$	199 (189; 206)	4 (3; 4)
II группа, $n = 10$	198,5 (188; 206)	4 (3; 4)
III группа, $n = 10$	202 (198; 212)	4 (3; 4)
IV группа, $n = 10$	202,5 (194; 209)	4 (4; 4)
V группа, $n = 10$	207 (202; 216)	4 (4; 4)
VI группа, $n = 10$	200 (194; 216)	4 (3; 4)
p-критерий Краскела — Уоллиса	$p = 0,713$	$p = 0,749$

Примечание: таблица составлена автором.

Note: compiled by the author.

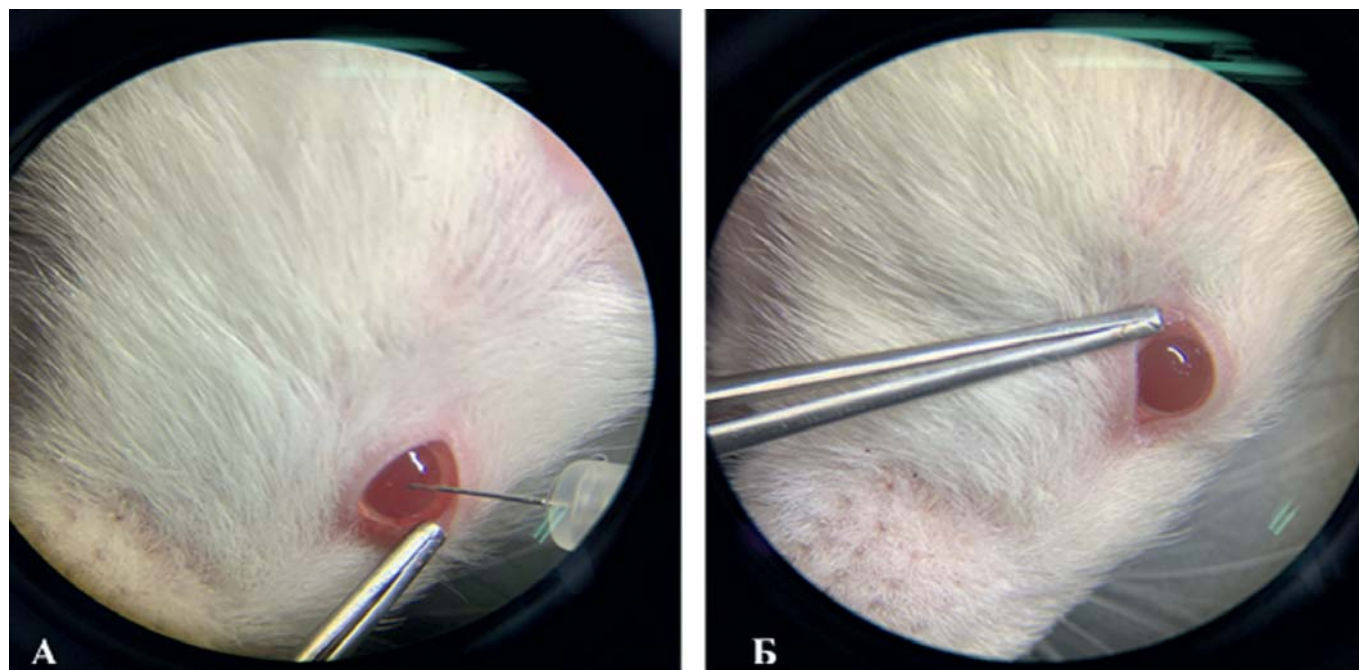


Рис. 2. Процедура моделирования первичной открытоугольной глаукомы: А — введение раствора гиалуроновой кислоты (игла в передней камере глаза); Б — глаз животного сразу после инъекции

Примечание: фотографии выполнены автором.

Fig. 2. Procedure of modeling primary open-angle glaucoma: A — injection of hyaluronic acid solution (needle in the anterior chamber of the eye). B — the animal's eye immediately after injection

Note: the photos were made by the author.

за использовали препарат Мидримакс (МНН: Тропикамид + Фенилэфрин), капли глазные (SENTISS PHARMA, Pvt. Ltd., Индия). Моделирование патологии осуществляли путем введения в переднюю камеру глаза 1% раствора гиалуроновой кислоты («Sigma-Aldrich», США). Процедуру осуществляли за препаративным микроскопом Leica (Германия). Игла продвигалась через корнеосклеральный лимб в переднюю камеру срезом вниз. Когда кончик ско-са иглы достигал передней камеры, вводили жидкость, что обеспечивало постепенное увеличение глубины передней камеры глаза, отделяя иглу от радужной оболочки и избегая контакта иглы с хрусталиком. Введение 25 мкл раствора производили медленно, но с усилием, достаточным для опорожнения содержимого шприца (рис. 2).

Во II группе проводили аналогичные процедуры, отличие заключалось в том, что в переднюю камеру животных вводили 25 мкл воды для инъекций.

II этап — коррекция патологии фармакологическими агентами

Исследуемое соединение Н-[(4-хлорфенил)метил]-1,6-дигидро-4-метокси-1-(2-метилфенил)-6-оксо-3-пиридазинкарбоксамид под лабораторным шифром ZC64-0001 было синтезировано ЦБТ «ХимРар». Субстанцию ZC64-0001 вводили внутривенно (в/в) в дозе 10 мг/кг.

В качестве препарата сравнения использовали Мексидол, раствор для инъекций, 50 мг/мл (ООО НПК «Фармасофт», Россия), вводили внутримышечно (в/м) в дозе 25,7 мг/кг. Дополнительно как основной препарат из группы стандартной терапии использовали Тимолол, капли глазные 0,5% (АО ФПК «Обновление», Россия). Расчет дозы проводили согласно пересчету доз с животного на человека, что составило 0,009 мл/кг или 0,002 мл, инстилляцию (инст.) осуществляли микропипеткой. Исследуемые соединения вводили с 63 дня исследования 1 раз в день на протяжении 10 дней ежедневно.

III этап — регистрация показателей

На 73-й день проводили выведение животных из эксперимента. Предварительно определяли уровень микроциркуляции в сетчатке (п. е.)² с использованием полиграфа Биопас MP-150 (BIOPAC Systems, Inc., США) с блоком для лазерной доплеровской флоуметрии LDF-100С и датчиком TSD-144, результаты представлялись числовым показателем (средним числовым значением) с помощью программы AcqKnowledge 4.2.³; определяли величину амплитуды волны-а и волны-в в μV при регистрации электроретинограммы (ЭРГ) (Biopac-systems MP-150, США) и осуществляли забор глаз для последующего морфометрического исследования ганглионарного слоя сетчатки,

² Бархатов И.В. Оценка системы микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии. *Клиническая медицина*. 2013;91 (11):21–27.

³ Manuals Brands BIOPAC Systems, Inc. Manuals Transducer MP150 Hardware manual BIOPAC Systems, Inc. MP150 Hardware Manual. *Principles of Laser Doppler Flowmetry*. Available: <https://www.manualslib.com/manual/1665982/Biopac-Systems-Inc-Mp150.html?page=181#manual>

в котором подсчитывали количество ядер (шт.). Подтверждение развития ВГД при моделировании данной модели патологии представлено ранее [13].

Фиксацию энуклеированных глаз осуществляли в 10% растворе формалина с последующей гистологической стандартной проводкой и заливкой в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [14]. Визуальную оценку гистологических препаратов осуществляли в световом микроскопе МИКМЕД-6 (АО «ЛОМО», Россия). Для подсчета количества ядер в 100 мкм длины ганглионарного слоя сетчатки использовали формулу (1) [15].

$$\text{Количество ядер ГКС} = \frac{\text{Количество ядер ГКС}}{\text{Длина слоя ГКС в поле зрения}} \times 100. \quad (1)$$

Подсчет количества ядер проводили с помощью камеры МС-5 (АО «ЛОМО», Россия) и программы MCview (АО «ЛОМО», Россия).

Уход за животными и мониторинг

После процедуры внутрикамерной инъекции глаза для предотвращения присоединения патогенной микрофлоры применяли Ципролет, капли глазные 0,3% (SENTISS PHARMA, Pvt. Ltd., Индия). Для исключения возможного влияния активных соединений и вспомогательных веществ используемых препаратов их применение было одинаковым для всех групп животных за исключением интактной группы. Во время проведения исследований животным предоставлялся свободный доступ к пище и воде. Проводились ежедневная смена подстилки, кормление комбикормом, смена питьевой воды. Нежелательные явления отмечены не были.

Эвтаназию животных осуществляли путем помещения в CO₂-камеру с постепенным увеличением концентрации диоксида углерода.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для оценки однородности групп по критериям массы тела и возраста применяли критерий Краскела — Уоллиса. Данные проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро — Уилка. Среднее (M) и стандартную ошибку среднего (m) рассчитывали для групп в случае нормального распределения. Медиану (Me) и первый и третий квартили ($Q1$; $Q3$) рассчитывали в случае ненормального распределения. В зависимости от типа распределения межгрупповые различия анализировались с использованием t -критерия Стьюдента или U -критерия Манна — Уитни. Различия были определены при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 73 день исследования определяли уровень микроциркуляции в сетчатке. Результаты ЛДФ представлены в таблице 2.

На фоне моделирования глаукомного процесса у животных из группы с моделью наблюдалось снижение уровня

Таблица 2. Уровень микроциркуляции в сетчатке на модели первичной открытоугольной глаукомы ($M \pm m$)
Table 2. Retinal microcirculation levels in the primary open-angle glaucoma model ($M \pm m$)

Экспериментальные группы	Уровень микроциркуляции в сетчатке, п. е.
I группа, $n = 10$	$743,8 \pm 15,8$
II группа, $n = 10$	$739,1 \pm 19,6^{\#}$
III группа, $n = 10$	$602,1 \pm 18,0^{*y}$
IV группа, $n = 10$	$671,6 \pm 10,5^{*y}$
V группа, $n = 10$	$700,9 \pm 10,9^{*z}$
VI группа, $n = 10$	$657,7 \pm 14,5^{*y}$

Примечания: таблица составлена автором; * — $p < 0,05$ в сравнении с интактными; # — $p < 0,05$ в сравнении с первичной открытоугольной глаукомой; y — $p < 0,05$ в сравнении с отрицательным контролем; x — $p < 0,05$ в сравнении с мексидолом; z — $p < 0,05$ в сравнении с тимололом.

Notes: compiled by the author; * — $p < 0.05$ compared with the intact group; # — $p < 0.05$ compared with the open-angle glaucoma group; y — $p < 0.05$ compared with the negative control group; x — $p < 0.05$ compared with the Mexidol group; z — $p < 0.05$ compared with the Timolol group.

микроциркуляции на 19,0% относительно группы интактных животных, что имеет статистически значимое отличие от группы интактных животных и группы отрицательного контроля ($p < 0,05$). В группе животных отрицательного контроля показатель статистически значимо не отличается от группы интактных животных и статистически значимо отличается от группы с моделью патологии, что указывает на отсутствие влияния инъекции в переднюю камеру на состояние микроциркуляторного русла сетчатки. Введение соединения ZC64-0001 повышало уровень микроциркуляции относительно группы с моделью на 11,5%, при этом показатель в группе статистически значимо отличался от группы с моделью, интактной, отрицательного контроля ($p < 0,05$) и статистически значимо не отличался от групп препаратов сравнения ($p > 0,05$). В группе с введением мексидола показатель составил $700,9 \pm 10,9$ п. е., что выше показателя в группе с моделью на 16,4% и имеет статистически значимое отличие от группы интактных животных и группы с моделью патологии ($p < 0,05$), статистически значимо не отличаясь от группы отрицательного контроля. В группе с введением тимолола показатель составил $657,7 \pm 14,5$ п. е., что имеет статистически значимо отличие не только от группы интактных животных и отрицательного контроля, но и от группы с моделью патологии ($p < 0,05$).

Результаты исследования электрофизиологического состояния сетчатки при ее коррекции на фоне моделирования ПОУГ представлены в таблице 3. На 73-й день исследования в группе животных с моделью патологии наблюдалось снижение амплитуды а- и b-волны ЭРГ.

На 73-й день исследования амплитуда волны-а в группе с моделью снизилась на 29,9% в сравнении с интактной группой, данный показатель имел статистически значимое отличие ($p < 0,05$). Амплитуда волны-б снижалась на 35,8% ($p < 0,05$).

Таблица 3. Электрофизиологическое состояние сетчатки на фоне модели первичной открытоугольной глаукомы ($M \pm m$; $n = 10$)Table 3. Electrophysiologic state of the retina against in the modelled primary open-angle glaucoma ($M \pm m$; $n = 10$)

Экспериментальные группы	Амплитуда а-волны, μV	Амплитуда b-волны, μV
I группа, $n = 10$	$116,0 \pm 6,7$	$205,4 \pm 8,8$
II группа, $n = 10$	$110,8 \pm 6,0^{\#}$	$199,4 \pm 7,3^{\#}$
III группа, $n = 10$	$81,3 \pm 6,4^{*y}$	$131,8 \pm 9,6^{*y}$
IV группа, $n = 10$	$95,7 \pm 2,8^{*y}$	$177,1 \pm 5,1^{*y,x,z}$
V группа, $n = 10$	$93,3 \pm 3,1^{*y}$	$161,3 \pm 4,9^{*y}$
VI группа, $n = 10$	$86,7 \pm 5,3^{*y}$	$154,4 \pm 5,0^{*y}$

Примечания: таблица составлена автором; * — $p < 0,05$ в сравнении с интактными; # — $p < 0,05$ в сравнении с первичной открытоугольной глаукомой; y — $p < 0,05$ в сравнении с ОК; x — $p < 0,05$ в сравнении с мексидолом; z — $p < 0,05$ в сравнении с тимололом. Notes: compiled by the author; * — $p < 0.05$ compared with the intact group; # — $p < 0.05$ compared with the open-angle glaucoma group; y — $p < 0.05$ compared with the negative control group; x — $p < 0.05$ compared with the Mexidol group; z — $p < 0.05$ compared with the Timolol group.

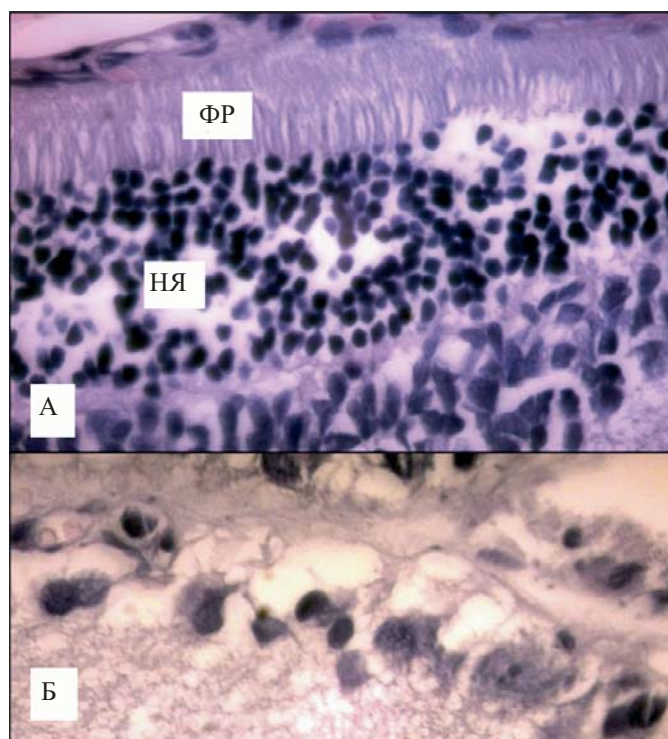


Рис. 3. Микрофотография сетчатки животного из группы с моделью первичной открытоугольной глаукомы без медикаментозной коррекции. Окраска гематоксилином и эозином; А — очаги разрыхления структуры фоторецепторного (ФР) и наружного ядерного (НЯ) слоев. Увеличение $\times 400$; Б — выраженный перинейрональный отек, хроматолиз, пикноз ядер ганглионарных нейронов. Увеличение $\times 1000$

Примечание: микрофотографии выполнены Должиковым А. А.

Fig. 3. Microphotograph of the retina of an animal from the group of modelled primary open-angle glaucoma without drug correction. Hematoxylin and eosin staining; A — foci of loosening of the structure of photoreceptor (FR) and outer nuclear (ON) layers. Magn. $\times 400$; B — pronounced perineuronal edema, chromatolysis, pyknosis of ganglion neuron nuclei. Magn. $\times 1000$

Note: microphotographs were made by A. A. Dolzhikov.

Введение соединения ZC64-0001 обеспечивало рост амплитуды волны-b на 34,4% относительно группы с моделью и статистически значимо отличалось от интактной группы, группы отрицательного контроля, группы с моделью патологии и от групп с препаратами сравнения ($p < 0,05$). Введение мексидола обеспечивало рост амплитуды волны-b на 22,4% относительно группы с моделью, что статистически значимо отличалось как от интактной группы и группы отрицательного контроля, так и от группы с моделью патологии ($p < 0,05$). В группе с введением тимолола амплитуда волны-b возрастала на 17,1% относительно группы с моделью ПОУГ, данный показатель имел статистически значимое отличие от группы интактных животных и группы отрицательного контроля ($p < 0,05$), статистически значимо не отличаясь от группы с моделью ПОУГ ($p > 0,05$).

Снижение амплитуд b- и а-волны ЭРГ на фоне длительно повышенного ВГД можно объяснить развитием нейродегенеративных процессов, связанных с механическим действием внутриглазного давления и ухудшением уровня микроциркуляции в сетчатке. Использование агониста рецепторов mGLUR4 обеспечивает сохранность амплитуды b-волны, что указывает на его нейропротекторные свойства.

После регистрации ЭРГ осуществляли выведение животных и забор глаз для последующего гистологического исследования. Морфологическое описание сетчатки, характерное для интактных животных, описано нами ранее [16].

В структурах глаз у животных с моделью глаукомы, в структурах фиброзной, сосудистой оболочек, стекловидном теле значимых изменений не выявлено. Общая структура сетчатки и большинства ее слоев, также относительно сохранены, представлены на рисунке.

Значимые и специфичные для глаукомы изменения выявлены в ганглионарном слое. Главными из них являлись проявления нейрональной гибели в виде хроматолиза, отека нейроплазмы, выраженного пикноза, а в отдельных клетках — фрагментации ядер, что соответствовало морфологическому проявлению апоптоза. Распространены очаги нейронального опустошения.

Для определения выраженности нейропротективных эффектов изучаемых соединений определяли количество ядер в ганглионарном слое. Оценку количества ядер ГКС

производили в трех полях зрения, из которых рассчитывали среднее, которое вносили в протокол [15].

Результаты определения количества ядер ГКС представлены в таблице 4. На фоне моделирования ПОУГ наблюдалось снижение количества ядер в ганглионарном слое на 40,9% относительно интактной группы животных, что носит статистически значимый характер ($p < 0,05$). В группе отрицательного контроля показатель не отличался от группы интактных животных, что указывает на отсутствие влияния процедуры инъекции в переднюю камеру глаза на количество ядер ГКС.

Введение соединения ZC64-0001 приводило к увеличению числа ядер ГКС относительно группы с моделью патологии на 41,0%, что имеет статистически значимое отличие от всех исследуемых групп ($p < 0,05$). Введение мексидола обеспечивало увеличение числа ядер ГКС относительно группы с моделью на 25,6%, что имеет статистически значимое отличие от интактных животных, отрицательного контроля и группы с моделью патологии ($p < 0,05$). Введение тимолола оказывало наименее выраженный эффект, показатель был выше, чем в группе с моделью, на 7,7% и статистически значимо отличался только от интактной группы и группы отрицательного контроля ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

В группе животных с моделью патологии устойчивое и длительное повышение ВГД обеспечивало ряд изменений, сопровождающихся характерной для глаукомы динамикой. Это выражалось снижением уровня микроциркуляции, угнетением электрофизиологической функции сетчатки и рядом специфических морфологических изменений, на основании чего можно сделать вывод о том, что модель воспроизводит характерные для первичной открытоугольной глаукомы изменения в сетчатке.

На данный момент все большее число исследований указывает на изменение микроциркуляторного русла сетчатки у больных с ПОУГ. Помимо количественных изменений, хорошо изучены изменения качества ауторегуляции микроциркуляторного русла сетчатки. Сообщалось об истощении резерва ауторегуляции микрососудистых сосудов сетчатки у пациентов с глаукомой. Несмотря на многочисленные исследования эндотелия сосудов, лишь немногие опубликованные отчеты посвящены микроциркуляторному руслу сетчатки. Недавние исследования показали вовлечение эндотелия сетчатки в развитие глаукомы, поскольку при глаукоме реакции эндотелия сетчатки на эндотелийзависимые вазодилаторы ослабляются [17].

У животных с моделью патологии наблюдалось значительное снижение амплитуды а- и b-волны скотопической ЭРГ. Аналогичные результаты ЭРГ сообщались на различных моделях глаукомы у крыс [18, 19]. Подобные изменения в а- и b-волнах ЭРГ были описаны у мышей DBA/2 с закрытоугольной глаукомой⁴.

Таблица 4. Результаты подсчета количества ядер в ганглионарном слое сетчатки на модели первичной открытоугольной глаукомы на 100 мкм ($M \pm m$)

Table 4. Nuclei counts in the retinal ganglion cell layer, in a 100 μ m model of primary open-angle glaucoma ($M \pm m$)

Экспериментальные группы	Количество ядер ГКС, шт.
I группа, $n = 10$	$6,6 \pm 0,4$
II группа, $n = 10$	$6,5 \pm 0,3^{\#}$
III группа, $n = 10$	$3,9 \pm 0,4^{*y}$
IV группа, $n = 10$	$5,5 \pm 0,2^{*yxxz}$
V группа, $n = 10$	$4,9 \pm 0,2^{*yzz}$
VI группа, $n = 10$	$4,2 \pm 0,2^{*y}$

Примечания: таблица составлена автором; * — $p < 0,05$ в сравнении с интактными; # — $p < 0,05$ в сравнении с первичной открытоугольной глаукомой; y — $p < 0,05$ в сравнении с ОК; x — $p < 0,05$ в сравнении с мексидолом; z — $p < 0,05$ в сравнении с тимололом. Сокращение: ГКС — ганглионарные клетки сетчатки.

Notes: compiled by the author; * — $p < 0.05$ compared with the intact group; # — $p < 0.05$ compared with the open-angle glaucoma group; y — $p < 0.05$ compared with the negative control group; x — $p < 0.05$ compared with the Mexidol group; z — $p < 0.05$ compared with the Timolol group. ГКС — ganglion retinal cells.

Результаты гистологического исследования подтверждали характерные для глаукомы морфологические изменения, что сопровождалось снижением числа ядер ГКС. Эти данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями, использующими различные методики индуцирования экспериментальной глаукомы у мышей и крыс [19–21].

Введение соединения ZC64-0001 обеспечивало повышение уровня микроциркуляции в сетчатке на 11,5% относительно группы с моделью ($p < 0,05$), приводило к выраженному улучшению электрофизиологических свойств сетчатки на фоне применения ZC64-0001, что указывает на его нейропротективные свойства и сохранность электрофизиологической функции клеток в условиях экспериментальной глаукомы. Дальнейшим подтверждением нейропротективных свойств соединения служило увеличение количества ядер ганглионарных клеток. На фоне применения ZC64-0001 количество ядер ГКС возрастало на 41,0% относительно показателя группы с моделью патологии ($p < 0,05$).

Полученные данные указывают на высокую фармакологическую активность агониста рецепторов mGLUR4, соединения под лабораторным шифром ZC64-0001, реализация нейропротективного действия которого осуществляется за счет регуляции внутриклеточных сигнальных каскадов в клетках, экспрессирующих данный подтип метаболитных рецепторов глутамата.

Нейропротективное действие агониста mGluR4, видимо, реализуется через различные механизмы. Предположительно, некоторые из них могут заключаться в следующем: рецепторы mGluR4 положительно

⁴ Bayer AU, Neuhardt T, May AC, Martus P, Maag KP, Brodie S, Lütjen-Drecoll E, Podos SM, Mittag T. Retinal morphology and ERG response in the DBA/2Nnia mouse model of angle-closure glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2001;42(6):1258–1265.

связаны с калиевыми каналами внутреннего выпрямления, что играет важную роль в регуляции возбудимости мембран и притока Ca^{2+} в нейроны [22]. Благодаря этому механизму активация mGluR4 может влиять на чувствительность нейронов к эксайтотоксическому повреждению, которое возникает на фоне длительного повышения ВГД. Также известно, что рецепторы mGluR приводят к модуляции различных путей вторичных мессенджеров, включая митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК) и фосфатидилинозитол-3 киназу (PI3) [23].

Все известные рецепторы mGluR подразделяются на три группы на основе фармакологических свойств и связей со вторичным мессенджером. I группа mGluR (mGluR1 и mGluR5) представляет собой G_{aq} -связанные GPCR (рецепторы, сопряженные с G-белком), которые активируют фосфолипазу C (PLC) для образования диацилглицерина и инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3). Эти рецепторы экспрессируются преимущественно в постсинаптических участках. II группа mGluRs (mGluR2 и mGluR3) представляет собой $G_{ai/o}$ -связанные GPCR, которые ингибируют образование цАМФ и локализуются как в пре-, так и в постсинаптических сайтах. III группа mGluR (mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8) также связывается с $G_{ai/o}$, ингибирует аденилатциклазу. Однако эти mGluRs экспрессируются преимущественно в пресинаптических участках, где они регулируют высвобождение нейротрансмиттеров. mGluRs также присутствуют в глиальных клетках, где они играют важную роль в нейропротекции, глиально-нейрональных связях и высвобождении глутамата [24]. Фосфорилирование белков опосредует клеточные ответы на внеклеточные стимулы. В нервной системе фосфорилирование может влиять на пресинаптические функции, такие как высвобождение синаптических везикул, а также может регулировать постсинаптические реакции, такие как токи ионных каналов и рецептор-стимулируемую внутриклеточную передачу сигналов [25]. Хорошо известно, что активация протеинкиназы регулирует синаптическую передачу и синаптическую пластичность в глутаматергических синапсах [26]. Также известно, что прямое фосфорилирование ионотропных рецепторов глутамата влияет на функцию каналов и транспортировку рецепторов [25].

В пресинаптических нервных окончаниях и микроглии активация mGluR4 снижает внутриклеточное образование цАМФ, при этом ряд авторов считает, что степень и способ передачи сигналов цАМФ объясняет выживание и рост нейронов [27].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мовсисян А.Б., Куроедов А.В., Архаров М.А., Прохоренко В.В., Чепурнов И.А. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Клиническая офтальмология*. 2022;22(1):3–10. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10>
Movsisyan AB, Kuroedov AV, Arkharov MA, Prokhorenko VV, Chepurnov IA. Epidemiological analysis primary open-angle glaucoma incidence and prevalence in Russia. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2022;22(1):3–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10>
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma bur-

den through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>

Помимо этого, в литературе описаны результаты противовоспалительного действия на микроглию некоторых агонистов mGluR [28], что может указывать на еще одну точку приложения для использования ZC64-0001 в качестве нейропротектора.

Это является убедительным доказательством того, что субстанция ZC64-0001 через активацию работы mGluR4 подавляет нейродегенеративные процессы, протекающие в сетчатке на фоне длительного повышения ВГД, и объясняет высокую активность ZC64-0001.

Ограничения исследования

Ограничений не было.

Обобщаемость/экстраполяция

Воспроизведенная нами модель ПОУГ патогенетически наиболее приближена к течению заболевания у людей. Учитывая результаты полученных данных, длительное повышение ВГД, приводит к характерным изменениям, которые подобны изменениям сетчатки больных, страдающих глаукомой. Возникающие изменения на фоне модели также сопровождались снижением уровня микроциркуляции, эти данные сопоставимы с результатами последних исследований, указывающих на то, что процесс нейродегенерации сетчатки при глаукоме протекает в том числе и на фоне гемодинамических нарушений [29, 30], что указывает на еще большее соответствие между течением глаукомы у пациентов с ПОУГ и процессами, протекающими в сетчатке лабораторных животных на фоне моделирования патологии. Ввиду чего полученные по результатам исследования данные позволяют экстраполировать результаты экспериментального исследования на клиническую практику и предполагают нейропротективное действие соединения на сетчатку человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне моделирования патологии ввиду нейродегенеративных процессов, протекающих в сетчатке, наблюдалось снижение уровня микроциркуляции в сетчатке, уменьшение амплитуд b- и a-волны ЭРГ и снижение числа ядер ГКС.

По результатам проведенного исследования на основании улучшения микроциркуляторного, электрофизиологического и морфометрического показателей в сетчатке животных на фоне коррекции соединением ZC64-0001 можно сделать вывод о его высоких нейропротективных свойствах в условиях повышенного внутриглазного давления. Что позволяет рекомендовать ZC64-0001 соединение в качестве нейропротектора.

3. Zembala J, Forma A, Zembala R, Januszewski J, Zembala P, Adamowicz D, Teresiński G, Buszewicz G, Flieger J, Baj J. Technological Advances in a Therapy of Primary Open-Angle Glaucoma: Insights into Current Nanotechnologies. *J Clin Med*. 2023;12(18):5798. <https://doi.org/10.3390/jcm12185798>
4. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):429–440. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00538-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00538-9)

5. Artero-Castro A, Rodriguez-Jimenez FJ, Jendelova P, VanderWall KB, Meyer JS, Erceg S. Glaucoma as a Neurodegenerative Disease Caused by Intrinsic Vulnerability Factors. *Prog Neurobiol*. 2020;193:101817. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101817>
6. Gu L, Kwong JM, Caprioli J, Piri N. DNA and RNA oxidative damage in the retina is associated with ganglion cell mitochondria. *Sci Rep*. 2022;12(1):8705. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12770-9>
7. Munemasa Y, Ahn JH, Kwong JM, Caprioli J, Piri N. Redox proteins thioredoxin 1 and thioredoxin 2 support retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Gene Ther*. 2009;16(1):17–25. <https://doi.org/10.1038/gt.2008.126>
8. Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, Messmer EM. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res*. 2021;83:100916. <https://doi.org/10.1016/j.pretyeres.2020.100916>
9. Kasetti RB, Maddineni P, Millar JC, Clark AF, Zode GS. Increased synthesis and deposition of extracellular matrix proteins leads to endoplasmic reticulum stress in the trabecular meshwork. *Sci Rep*. 2017;7(1):14951. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14938-0>
10. Shinozaki Y, Leung A, Namekata K, Saitoh S, Nguyen HB, Takeda A, Danjo Y, Morizawa YM, Shigetomi E, Sano F, Yoshioka N, Takebayashi H, Ohno N, Segawa T, Miyake K, Kashiwagi K, Harada T, Ohnuma SI, Koizumi S. Astrocytic dysfunction induced by ABCA1 deficiency causes optic neuropathy. *Sci Adv*. 2022;8(44):eabq1081. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq1081>
11. Lambuk L, Jafri AJA, Iezhitsa I, Agarwal R, Bakar NS, Agarwal P, Abdullah A, Ismail NM. Dose-dependent effects of NMDA on retinal and optic nerve morphology in rats. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(5):746–753. <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.05.08>
12. Reiner A, Levitz J. Glutamatergic Signaling in the Central Nervous System: Ionotropic and Metabotropic Receptors in Concert. *Neuron*. 2018;98(6):1080–1098. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.018>
13. Калатанова А.В., Победа А.С., Абашева Д.А., Должиков А.А., Пересыпкина А.А., Покровский М.В. Электроретинография в оценке нейропротекторного эффекта на модели экспериментальной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(3):86–92. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113703186>
14. Kalatanova AV, Pobeda AS, Abasheva DA, Dolzhikov AA, Peresypkina AA, Pokrovsky MV. Electroretinography in evaluation of neuroprotective effect in an experimental model of glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(3):86–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113703186>
15. Pobeda AS, Kalatanova AV, Abashev DA, Dolzhikov AA, Solovlev NV, Shchurovskaya KV, Chernyaeva SS, Kolesnik IM. Study to elucidate the pharmacological activity of retinalamin in a rat model of ischemic retinopathy. *Research Results in Pharmacology*. 2021;7(2):39–48. <https://doi.org/10.3897/rpparmacology.7.67390>
16. Lambuk L, Iezhitsa I, Agarwal R, Agarwal P, Peresypkina A, Pobeda A, Ismail NM. Magnesium acetyltaurate prevents retinal damage and visual impairment in rats through suppression of NMDA-induced up-regulation of NF-κB, p53 and AP-1 (c-Jun/c-Fos). *Neural Regen Res*. 2021;16(11):2330–2344. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.310691>
17. Победа А.С., Соловьев Н.В., Покровский М.В., Скачилова С.Я., Ефименко С.В., Симакина Е.А., Башук В.В., Проскурина О.В., Должиков А.А., Нестерова Н.И. Влияние новых производных 3-гидроксипиридина на NMDA-индуцированную дегенерацию сетчатки. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(3):11–16. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-3-11-16>
18. Pobeda AS, Solovlev NV, Pokrovsky MV, Skachilova SYa, Efimenko SV, Simakina EA, Bashuk VV, Proskurina OV, Dolzhikov AA, Nesterova NI. Effect of new 3-hydroxypyridine derivatives on NMDA-induced retinal neurodegeneration. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2023;86(3):11–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-3-11-16>
19. Fan X, Ying Y, Zhai R, Sheng Q, Sun Y, Xu H, Kong X. The characteristics of fundus microvascular alterations in the course of glaucoma: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2022;10(9):527. <https://doi.org/10.21037/atm-21-5695>
20. Bayer AU, Danias J, Brodie S, Maag KP, Chen B, Shen F, Podos SM, Mittag TW. Electroretinographic abnormalities in a rat glaucoma model with chronic elevated intraocular pressure. *Exp Eye Res*. 2001;72(6):667–677. <https://doi.org/10.1006/exer.2001.1004>
21. Moreno MC, Marcos HJ, Oscar Croxatto J, Sande PH, Campanelli J, Jaliffa CO, Benozzi J, Rosenstein RE. A new experimental model of glaucoma in rats through intracameral injections of hyaluronic acid. *Exp Eye Res*. 2005;81(1):71–80. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.01.008>
22. Noailles A, Kutsyr O, Mayordomo-Febrer A, Lax P, López-Murcia M, Sanz-González SM, Pinazo-Durán MD, Cuenca N. Sodium Hyaluronate-Induced Ocular Hypertension in Rats Damages the Direction-Selective Circuit and Inner/Outer Retinal Plexiform Layers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(5):2. <https://doi.org/10.1167/iov.63.5.2>
23. Grodzanic SD, Betts DM, Sakaguchi DS, Allbaugh RA, Kwon YH, Kardon RH. Laser-induced mouse model of chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4337–4346. <https://doi.org/10.1167/iov.44.10.4337>
24. Abitbol K, McLean H, Bessiron T, Daniel H. A new signalling pathway for parallel fibre presynaptic type 4 metabotropic glutamate receptors (mGluR4) in the rat cerebellar cortex. *J Physiol*. 2012;590(13):2977–2994. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.232074>
25. Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:295–322. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533>
26. Yao HH, Ding JH, Zhou F, Wang F, Hu LF, Sun T, Hu G. Enhancement of glutamate uptake mediates the neuroprotection exerted by activating group II or III metabotropic glutamate receptors on astrocytes. *J Neurochem*. 2005;92(4):948–961. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02937.x>
27. Chen BS, Roche KW. Regulation of NMDA receptors by phosphorylation. *Neuropharmacology*. 2007;53(3):362–368. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.05.018>
28. Loane DJ, Stoica BA, Faden AI. Metabotropic glutamate receptor-mediated signaling in neuroglia. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal*. 2012;1(2):136–150. <https://doi.org/10.1002/wmts.30>
29. Lee HK. Synaptic plasticity and phosphorylation. *Pharmacol Ther*. 2006;112(3):810–832. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.06.003>
30. Abulwerdi G, Stoica BA, Loane DJ, Faden AI. Putative mGluR4 positive allosteric modulators activate Gi-independent anti-inflammatory mechanisms in microglia. *Neurochem Int*. 2020;138:104770. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104770>
31. Wang X, Wang M, Liu H, Mercieca K, Prinz J, Feng Y, Prokosch V. The Association between Vascular Abnormalities and Glaucoma-What Comes First? *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13211. <https://doi.org/10.3390/ijms241713211>
32. Feng KM, Tsung TH, Chen YH, Lu DW. The Role of Retinal Ganglion Cell Structure and Function in Glaucoma. *Cells*. 2023;12(24):2797. <https://doi.org/10.3390/cells12242797>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Победа Анна Сергеевна — кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образова-

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Anna Sergeevna Pobeda — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod National Research University.

<https://orcid.org/0000-0002-0541-8946>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

тельного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

<https://orcid.org/0000-0002-0541-8946>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-50-63>

УДК: 616.34-007.43-089.85



Результаты послеоперационного периода у больных после модифицированной реконструкции пахового канала: наблюдательное когортное исследование

Ю. Ю. Лымарь¹✉, М.Л. Ставцев^{1,2}, А.А. Супряга¹, В.А. Юдин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия

² Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница № 11», ул. Новоселов, д. 26/17, г. Рязань, 390037, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Несмотря на достижения хирургии, до сих пор сохраняется необходимость в снижении количества рецидивов в послеоперационном периоде у больных паховыми грыжами, улучшении качества их жизни и разработке метода грыжесечения с меньшей зависимостью от наличия расходных материалов, что дало повод к проведению данного исследования. В статье представлены результаты хирургического лечения больных паховыми грыжами методом ненатяжной герниопластики с использованием имплантатов и аутоканевых лоскутов. **Цель исследования** — снижение количества рецидивов в послеоперационном периоде у больных паховыми грыжами, улучшение качества их жизни, разработка метода грыжесечения с меньшей зависимостью от наличия расходных материалов. **Методы.** Проведено наблюдательное когортное исследование 759 пациентов с паховыми грыжами в возрасте от 18 лет, находившихся на лечении в государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Городская клиническая больница № 11» и государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Областная клиническая больница» в период с 2006 по 2022 год, 39 из них были прооперированы методом Десарда в модификации авторов, особенностью которого является формирование лоскута из апоневроза наружной косой мышцы, охватывающего семенной канатик, с фиксацией свободного его конца к паховой связке, и составили основную группу, 720 пациентов составили контрольную группу, 454 из них были прооперированы методом Бассини, 266 — методом по Лихтенштейну. С целью оценки результатов хирургического лечения пациентов было проведено комплексное обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, осмотр послеоперационного шва и паховой области: размеры, форма, вправимость грыжевого выпячивания при его наличии, расширение наружного пахового кольца, состояние кожных покровов, болезненность и симптом кашлевого толчка при пальпации, ультразвуковое исследование паховой области. Качество жизни оценивалось с использованием опросника SF-36 (Short Form). Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программного пакета для статистического анализа Statistica 13 (StatSoft, США). **Результаты.** Пациенты основной и контрольной групп были разделены на поступивших в плановом и экстренном порядке. Отдаленные результаты герниопластики у пациентов, поступивших в плановом порядке: рецидивы после метода Десарда в модификации авторов — 0 из 24 (0,00%), рецидивы после метода Бассини — 44 из 310 (14,20%), рецидивы после метода по Лихтенштейну — 7 из 181 (3,87%). Отдаленные результаты герниопластики у пациентов, поступивших в экстренном порядке: рецидивы после метода Десарда в модификации авторов — 0 из 15 (0,00%), рецидивы после метода Бассини — 31 из 144 (21,53%), рецидивы после метода по Лихтенштейну — 4 из 85 (4,70%). Статистически значимо у плановых пациентов основной группы по отношению хотя бы к одному методу герниопластики контрольной группы увеличилось 5 показателей качества жизни опросника SF-36, а у экстренных пациентов — 4 показателя. Отсутствие рецидивов как при плановом, так и при экстренном обращении, связанное с неинвазивностью аутоканеи, сохраненным ненатяжением, уменьшением зависимости от наличия расходных материалов, и улучшение качества жизни пациентов с паховыми грыжами определяют преимущества использования метода Десарда в модификации авторов. **Заключение.** Применение метода Десарда в модификации авторов снизило количество рецидивов в послеоперационном периоде у больных паховыми грыжами, поступивших как в плановом, так и в экстренном порядке, улучшило качество их жизни, предложен метод грыжесечения с меньшей зависимостью от наличия расходных материалов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: грыжа, метод Бассини, метод по Лихтенштейну, метод Десарда, герниопластика, грыжесечение

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лымарь Ю.Ю., Ставцев М.Л., Супряга А.А., Юдин В.А. Результаты послеоперационного периода у больных после модифицированной реконструкции пахового канала: наблюдательное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1): 50–63. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-50-63>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные не являются общедоступными, так как они содержат информацию, которая может поставить под угрозу конфиденциальность участников исследования. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, Россия), протокол № 4 от 06.12.2010 г.

© Лымарь Ю. Ю., Ставцев М. Л., Супряга А. А., Юдин В. А., 2024

ВКЛАД АВТОРОВ: Ю. Ю. Лымарь, М. Л. Ставцев, А. А. Супряга, В. А. Юдин — разработка концепции и дизайна исследования; Ю. Ю. Лымарь, В. А. Юдин — сбор данных; Ю. Ю. Лымарь, В. А. Юдин — анализ и интерпретация результатов; Ю. Ю. Лымарь — обзор литературы, проведение статистического анализа; Ю. Ю. Лымарь, В. А. Юдин — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; М. Л. Ставцев, А. А. Супряга — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Лымарь Юлиан Юрьевич, соискатель кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес: кв. 46, д. 42, ул. Свободы, г. Рязань, Россия. E-mail: Julian_Limar@mail.ru

Получена: 20.06.2023 / Получена после доработки: 19.12.2023 / Принята к публикации: 12.01.2024

Postoperative outcomes in patients after modified inguinal reconstruction: An observational cohort study

Julian Yu. Lyymar[✉], Maxim L. Stavtsev^{1,2}, Anna A. Supriyaga¹, Vladimir A. Yudin¹

¹Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Vysokovoltynaya str., 9, Ryazan, 390026, Russia

²Ryazan City Clinical Hospital No. 11., Novoselov str., 26/17, Ryazan, 390037, Russia

ABSTRACT

Background. Despite major progress in surgical care, the need remains to reduce the number of recurrences in the postoperative period in inguinal hernia patients and to improve their quality of life (QoL). To this end, the development of a technique for hernia repair, which would decrease dependence on the availability of consumables, appears promising. We present the surgical outcomes of inguinal hernia patients treated by the technique of tension-free hernioplasty using implants and auto-tissue flaps. **Objective.** To develop a technique for hernia repair with a reduced dependence on the availability of consumables, which could decrease the number of recurrences in the postoperative period in inguinal hernia patients and to improve their QoL indicators. **Methods.** An observational cohort study of 759 patients with inguinal hernias aged 18 years and older was conducted. The patients underwent treatment at the Ryazan City Clinical Hospital No. 11 and the Ryazan Region Clinical Hospital in the period from 2006 to 2022. The main group included 39 patients, who were operated by the Desarda technique modified by the authors. The modification consisted in the formation of a flap from the aponeurosis of the external oblique muscle, covering the seminal canal, with fixation of its free end to the inguinal ligament. The control group included 720 patients, 454 and 266 of whom were operated by the Bassini and Lichtenstein techniques, respectively. In order to evaluate the surgical outcomes, a comprehensive examination was performed, including collection of complaints, anamnesis, examination of the postoperative suture, and inguinal region. This included the size, shape, and hernia repairability, if any, dilation of the external inguinal ring, skin condition, painfulness and cough tremor at palpation, and ultrasound examination of the inguinal region. QoL was assessed using the SF-36 (Short Form) questionnaire. Statistical analysis was performed using the Statistica 13 software package (StatSoft, USA). **Results.** The patients of the main and control groups were divided into those who were admitted as planned and emergency patients. Long-term hernioplasty outcomes in the planned surgery patients were as follows: recurrences after the Desarda technique modified by the authors — 0 out of 24 (0.00%); recurrences after the Bassini technique — 44 out of 310 (14.20%); recurrences after the Lichtenstein technique — 7 out of 181 (3.87%). Long-term hernioplasty outcomes in the emergency patients were as follows: recurrences after the Desarda technique modified by the authors — 0 out of 15 (0.00%); recurrences after the Bassini technique — 31 out of 144 (21.53%); recurrences after the Lichtenstein technique — 4 out of 85 (4.70%). In the planned surgery patients of the main group, 5 QoL indicators were statistically significantly higher in relation to at least one method of hernioplasty of the control group. In the emergency patients, this number was 4 indicators. The absence of recurrences, both in planned and emergency patients, was associated with the non-invasiveness of auto-tissue, preserved non-tension, reduced dependence on the availability of consumables, and improved QoL of patients with inguinal hernias. These factors determine the advantages of the Desarda technique modification proposed by the authors. **Conclusion.** The application of the Desarda technique modified by the authors reduced the number of recurrences in the postoperative period in inguinal hernia in both planned surgery and emergency patients, improving their QoL. The suggested method of herniorrhaphy ensures reduced dependence on the availability of consumables.

KEYWORDS: hernia, Bassini technique, Lichtenstein technique, Desarda technique, hernioplasty, hernia repair

FOR CITATION: Lyymar JuYu, Stavtsev ML, Supriyaga AA, Yudin VA. Postoperative outcomes in patients after modified inguinal reconstruction: An observational cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2024;31(1): 50–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-50-63>

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

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

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the article have been reviewed by a statistical editor of the Journal, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The research was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki and approved by the Independent Ethics Committee of Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov (Vysokovoltynaya str., 9, Ryazan, 390026, Russia), Minutes No. 4 of 06.12.2010.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: Ju.Yu. Lyamar, M.L. Stavtsev, A.A. Supriyaga, V.A. Yudin — research design and concept development; Ju.Yu. Lyamar, V.A. Yudin — data collection; Ju.Yu. Lyamar, V.A. Yudin — analysis and interpretation of the results; Ju.Yu. Lyamar — literature review, statistical analysis; Ju.Yu. Lyamar, V.A. Yudin — manuscript draft and its finalization; M.L. Stavtsev, A.A. Supriyaga — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors have approved the final version of the manuscript before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Julian Yurievich Lyamar, External PhD Researcher, Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Further Professional Education, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Address: Svobody str., 42 app 46, Ryazan, Russia. E-mail: Julian_Limar@mail.ru

Received: 20.06.2023/ **Revised:** 19.12.2023/ **Accepted:** 12.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

Грыжами живота называют выходжение внутренних органов, покрытых брюшиной, через естественные или искусственные отверстия. Грыжи располагаются под наружными покровами тела или в других полостях [1]. Лечение грыж имеет важное значение в условиях современной медицины, ежегодно выполняется до двадцати миллионов грыжесечений [2]. Появление грыжи может быть в любом возрасте [3]. Распространенность — 2–4 % населения [4], составляя до 25 % всех хирургических патологий [5]. Паховые грыжи составляют 75 % от всех грыжесечений [6].

По данным многих источников, у мужчин паховые грыжи встречаются значительно чаще. Частота преваляирования мужского пола составляет 73,5 % [7]. Это обусловлено более коротким и широким паховым каналом у мужчин по сравнению с женщинами, и, соответственно, поверхностное и глубокое отверстия пахового канала расположены ближе друг к другу. Помимо всего прочего для мужчин более характерны виды работ, связанные с тяжелым физическим трудом.

Рецидив паховой грыжи появляется у каждого 8–10-го больного после устранения простой грыжи, после рецидивных грыж — частота достигает 45 % [8]. Согласно данным ряда авторов повторные грыжи появляются у 18–24 % пациентов с прямыми паховыми грыжами, у 18–25 % пациентов с большими паховыми грыжами, у 43 % пациентов со скользящими грыжами [9, 10].

Рецидивы препятствуют нормальной трудовой деятельности, подрывают веру в здравоохранение, увеличивают вероятность появления таких осложнений, как ущемление внутренних органов.

Наличие рецидива непереносимо ни только исходя из возросших у пациента требований к качеству жизни в послеоперационном периоде, но и из-за экономических аспектов, так как каждый рецидив требует повторной госпитализации, а проведение повторной операции осложняется и возрастает недовольство пациента услугой [11].

Появление протезирующей пластики в лечении паховых грыж значительно снизило процент рецидива [12], но проблема еще актуальна. Неадекватно подобранный размер имплантата, излишнее натяжение при фиксации сетки, являясь нарушением техники из-за сложности методик, способствуют рецидиву [13]. На данный момент имеются данные и о возможности сокращения эндопротеза, которое может достигать 50 % от его изначального размера [14,

15]. Такое изменение размера и миграция сетки могут вызвать рецидив даже в условиях эндопротезирования [16, 17]. Противопоказанием к использованию аллотрансплантатов может быть индивидуальная непереносимость пациентом материала эндопротеза, а также указание на склонность к образованию рубцовой ткани [18]. Сохраняется зависимость от наличия в доступности эндопротезов [19].

Немаловажное значение имеет оценка качества жизни пациента до и после оперативного лечения. Как само заболевание, так и хирургическое вмешательство по поводу него влияют на психоэмоциональное состояние, приводят к росту тревожности и беспокойству, ограничивают двигательные возможности. Качество жизни — это совокупность субъективно воспринимаемых психологических и физических показателей, влияющих на самочувствие пациента и его социальную активность. Оценка качества жизни в послеоперационном периоде выявила превосходство метода Десарда в модификации авторов над традиционными анализируемыми в данном исследовании методиками [20].

Закрытие пахового канала и укрепление внутреннего пахового кольца при наличии грыж является актуальной проблемой современной хирургии, что дало повод к проведению данного исследования.

Подводя итог вышесказанному: несмотря на достижения хирургии, до сих пор сохраняется необходимость в снижении количества рецидивов в послеоперационном периоде у больных паховыми грыжами, улучшении качества их жизни и разработке метода грыжесечения с меньшей зависимостью от наличия расходных материалов.

Цель исследования — снижение количества рецидивов в послеоперационном периоде у больных паховыми грыжами, улучшение качества их жизни, разработка метода грыжесечения с меньшей зависимостью от наличия расходных материалов.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну когортного наблюдательного исследования. В исследовании приняли участие 759 пациентов-грыженосителей паховыми грыжами.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось в государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Городская клиническая больница № 11» и государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Областная клиническая больница». Общая продолжительность проведения исследова-

дования — 2006–2022 годы. Медицинские вмешательства проводились в период с 2006 по 2021 год. Продолжительность периода наблюдения за послеоперационным периодом одного пациента составила 1 год.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование были включены пациенты-грыженосители паховыми грыжами мужского пола в возрасте от 18 лет, обратившиеся в плановом и экстренном порядке, прооперированные методом Десарда в модификации авторов, методом Бассини, методом по Лихтенштейну, подписавшие информированное согласие на участие в операции и исследовании.

Критерии исключения

В клиническое исследование не были включены пациенты до 18 лет, пациенты женского пола, грыженосители паховыми грыжами мужского пола, прооперированные иными методами за исключением метода Десарда в модификации авторов, метода Бассини, метода по Лихтенштейну, с грыжами иных локализаций, кроме паховой, имеющие хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Критерии исключения

Отказ от участия в операции и исследовании.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагноз грыжи устанавливался на основании критериев, отраженных в клинических рекомендациях «Паховая грыжа» 2021 года Министерства здравоохранения Российской Федерации. Пациентам проводился сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр и УЗИ паховой области.

Подбор участников в группы

Было обследовано 759 пациентов-грыженосителей паховыми грыжами, удовлетворяющих критериям соответствия. Отказавшихся не было. 39 из них были прооперированы методом Десарда в модификации авторов¹ и составили основную группу, 720 пациентов составили контрольную группу, 454 из них были прооперированы методом Бассини, 266 — методом по Лихтенштейну. Выбывших пациентов не было.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Оценивали количество рецидивов после проведенной герниопластики методом Десарда в модификации авторов, методом Бассини, методом по Лихтенштейну. Оценивали параметры качества жизни пациентов после проведенной герниопластики методом Десарда в модификации авторов, методом Бассини, методом по Лихтенштейну.

Дополнительные показатели исследования

Не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Оценка наличия рецидивов проведена у 759 пациентов-грыженосителей паховыми грыжами, обследование включало сбор жалоб, анамнеза, осмотр послеоперационного шва и паховой области: размеры, форма, вправимость

грыжевого выпячивания при его наличии, расширение наружного пахового кольца, состояние кожных покровов, болезненность и симптом кашлевого толчка при пальпации, ультразвуковое исследование паховой области. Качество жизни оценивалось с использованием опросника SF-36 (Short Form). Данный опросник представляет собой тест, состоящий из восьми шкал. Результаты каждой шкалы могут принимать значения от 0 (минимальное) до 100 (максимальное). Чем выше полученное значение, тем лучше показатель качества жизни, который оценивает данный параметр. Опросник SF-36 отражает физическое состояние и самочувствие человека (PCN — physical component of health): физическое функционирование (PF — physical functioning), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP — role-physical functioning), интенсивность боли (BP — bodily pain), общее состояние здоровья (GH — general health), и его психическое благополучие (MCH — mental component of health): жизненная активность (VT — vitality), социальное функционирование (SF — social functioning), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE — role-emotional), и психическое здоровье (MH — mental health).

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

При проведении исследования анализировались потенциальные предикторы риска: пожилой возраст, большая масса тела, степень натяжения при закрытии грыжевого дефекта, инвазивность применяемой методики.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Авторы исследования проводили обезличивание пациентов при получении и обработке данных с введением кодирования пациентов без оглашения привязки кода к персональным данным. Третьи лица не привлекались.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программного пакета для статистического анализа Statistica 13 (StatSoft, США). Качественные данные представлены в виде процентной доли (P), количественные (возраст и ИМТ (индекс массы тела)) — средней и стандартного квадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Доли сравнивали с помощью критерия согласия хи-квадрат Пирсона с предварительным анализом таблиц сопряженности. При ожидаемом значении частоты менее 5 использовался точный критерий Фишера, а при ожидаемом значении частоты больше 5, но меньше 10 — поправка Йейтса на непрерывность (для четырехпольных таблиц (2×2)). Статистически значимыми считали различия при уровне ошибки $p > 0,05$.

Нормальность распределения и дисперсия количественных данных проверялись методами Шапиро — Уилка и Левена соответственно. Сравнение нормально распределенных признаков с равными дисперсиями проводилось с помощью дисперсионного анализа на модуле ANOVA

¹ Лымарь Ю. Ю., Юдин В. А., Юдин И. В. *Способ оперативного лечения рецидивных паховых грыж*. Патент на изобретение № 2456928 Российская Федерация, МПК А61 В 17/00 от 27.07.2012.

с последующим парным апостериорным сравнением с применением критерия Ньюмена — Кейлса. Статистически значимыми считали различия при уровне ошибки $p > 0,05$.

Признаки с ненормальным распределением оценивались с помощью методов непараметрической статистики. Парные сравнения проводились с помощью критерия Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне ошибки $p > 0,05$. При сравнении трех и более групп использовался метод Краскела — Уоллиса. Дальнейшие апостериорные сравнения выполнялись при $p > 0,05$ с применением критерия Манна — Уитни с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследовании приняли участие 759 пациентов-грызеносителей паховыми грыжами, удовлетворяющие критериям соответствия, которые были разделены на группы в зависимости от метода грыжесечения. 39 из них были прооперированы методом Десарда в модификации авторов, особенностью которого является формирование лоскута из апоневроза наружной косой мышцы, охватывающего семенной канатик, с фиксацией свободного его конца

к паховой связке (рис. 1), и составили основную группу, 720 пациентов составили контрольную группу, 454 из них были прооперированы методом Бассини [21], 266 — методом по Лихтенштейну [22].

Каждая из групп была разделена на поступивших в плановом и экстренном порядке. Показанием к грыжесечению в плановом порядке было наличие грыжевого образования, в экстренном порядке — ущемление грыжи, осложненное течение грыжи, вероятность разрыва грыжи, наличие воспалительного процесса в области грыжи. Таким образом были сформированы группы исследования. Основная группа: группа 1 — пациенты, оперированные методом Десарда в модификации авторов в плановом порядке ($n = 24$); группа 2 — пациенты, оперированные методом Десарда в модификации авторов в экстренном порядке ($n = 15$). Контрольная группа: группа 3 — пациенты, оперированные методом Бассини в плановом порядке ($n = 310$); группа 4 — пациенты, оперированные методом Бассини в экстренном порядке ($n = 144$); группа 5 — пациенты, оперированные методом Лихтенштейна в плановом порядке ($n = 181$); группа 6 — пациенты, оперированные методом Лихтенштейна в экстренном порядке ($n = 85$).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

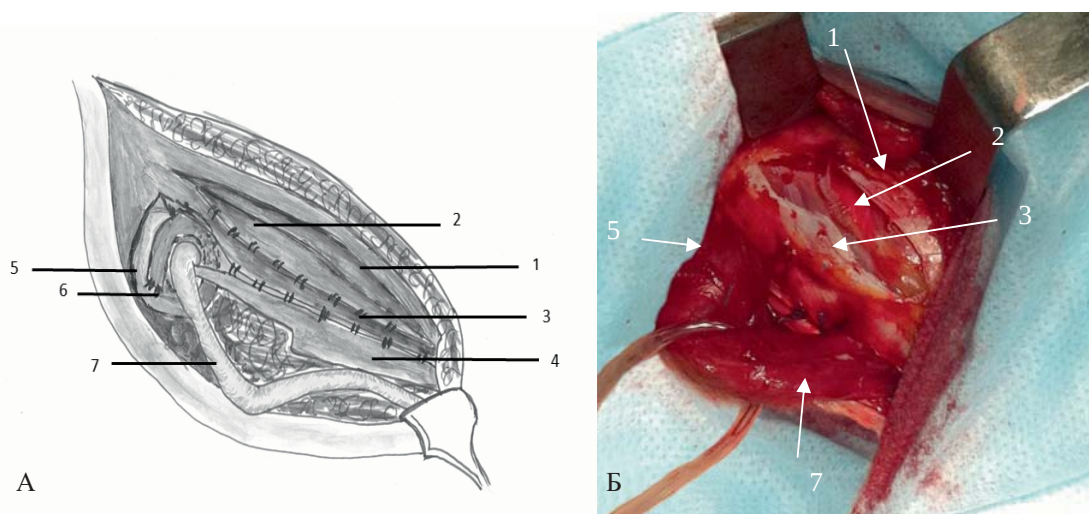


Рис. 1 А, Б. Сформированный лоскут латерального листка наружного апоневроза проведен под семенным канатиком и толщиной внутренней косой мышцы и пришит к основанию латерального листка апоневроза наружной косой мышцы: 1 — медиальный листок апоневроза наружной косой мышцы, 2 — обнаженная поверхность внутренней косой мышцы после рассечения апоневроза наружной косой мышцы, 3 — сшивание сформированного лоскута наружного апоневроза к волокнам внутренней косой мышцы и к пупартовой связке, 4 — латеральный листок наружного апоневроза, 5 — реверсированный лоскут латерального листка апоневроза наружной косой мышцы, 6 — зона фиксации реверсированного лоскута к латеральному листку апоневроза наружной косой мышцы, 7 — семенной канатик

Примечание: рисунок и фотография выполнены авторами.

Fig. 1 А, Б. The formed flap of the lateral leaflet of the external aponeurosis was passed under the spermatic cord and the thickness of the internal oblique muscle followed by suturing to the base of the lateral leaflet of the aponeurosis of the external oblique muscle: 1 — medial leaflet of the aponeurosis of the external oblique muscle, 2 — exposed surface of the internal oblique muscle, after dissection of the aponeurosis of the external oblique muscle, 3 — suturing of the formed flap of the external aponeurosis to the fibers of the internal oblique muscle and to the puparticular ligament, 4 — lateral leaflet of the external aponeurosis, 5 — reversed flap of the lateral leaflet of the aponeurosis of the external oblique muscle, 6 — area of fixation of the reversed flap to the lateral leaflet of the aponeurosis of the external oblique muscle, 7 — spermatic cord

Note: the scheme and the photo were performed by the authors.

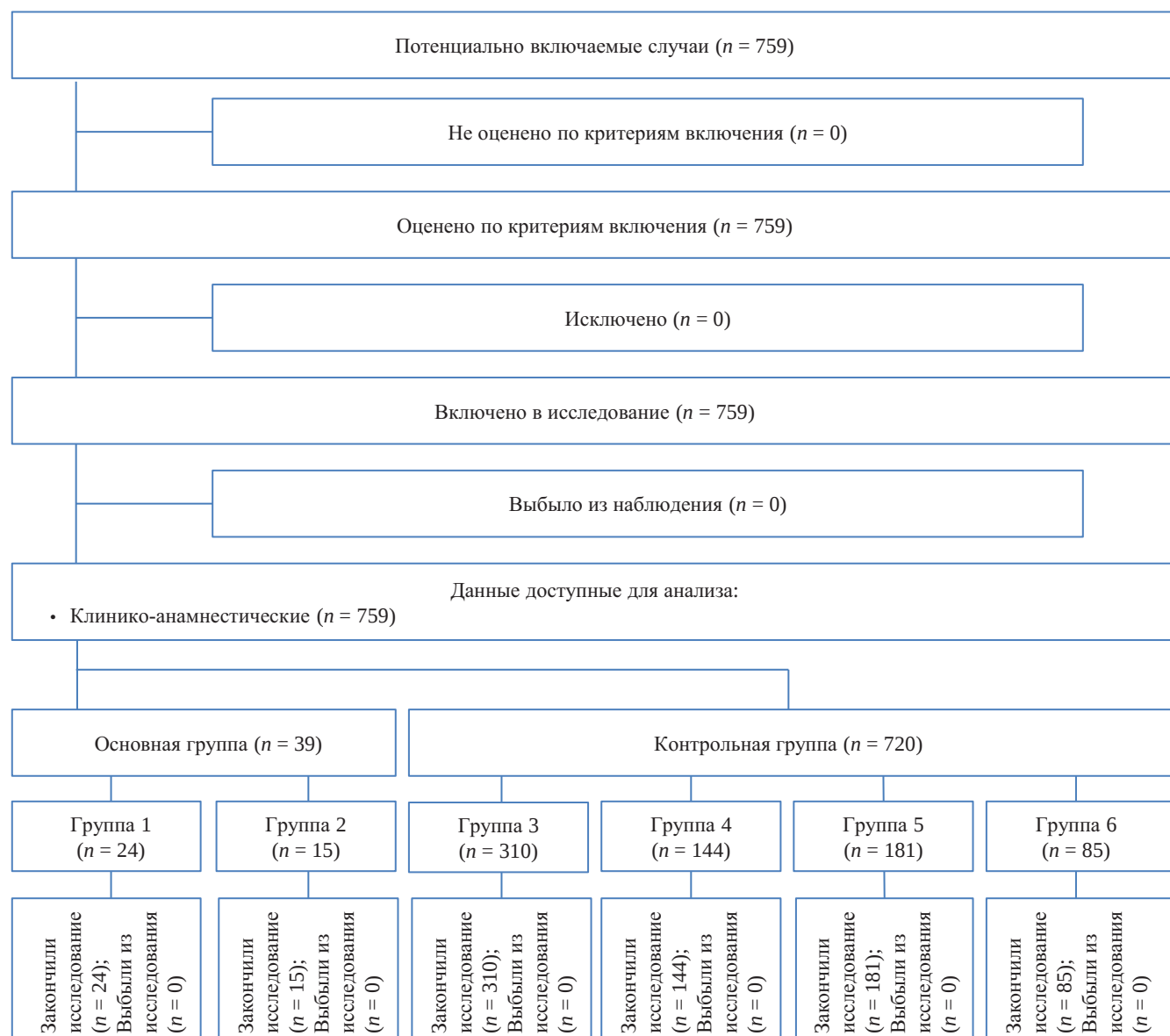


Рис 2. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 2. Block diagram of the study design

Note: the scheme was developed by the authors (according to STROBE recommendations).

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, поступивших в плановом порядке

Table 1. Characteristics of planned surgery patients

Показатель	Группы (n)			p критерия
	Группа 1 (n = 24)	Группа 3 (n = 310)	Группа 5 (n = 181)	
Возраст, лет	62,03 ± 4,85	61,68 ± 2,95	61,22 ± 1,81	$p_{1-3} = 0,84$ $p_{1-5} = 0,78$ $p_{3-5} = 0,96$
ИМТ, кг/м ²	26,43 ± 5,90	26,82 ± 2,84	27,02 ± 3,71	$p_{1-3} = 0,81$ $p_{1-5} = 0,65$ $p_{3-5} = 0,73$

Примечания: Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — средняя, σ — среднеквадратическое отклонение, где p_{1-3} — для сравнения 1-й и 3-й групп, p_{1-5} — для сравнения 1-й и 5-й групп, p_{3-5} — для сравнения 3-й и 5-й групп. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела.
Notes: the data are presented as $M \pm \sigma$, where M — mean, σ — standard deviation, where p_{1-3} — for comparison of groups 1 and 3, p_{1-5} — for comparison of groups 1 and 5, p_{3-5} — for comparison of groups 3 and 5. Abbreviations: ИМТ — body mass index.

Таблица 2. Характеристика групп пациентов, поступивших в экстренном порядке
Table 2. Characteristics of emergency patients

Показатель	Группы (n)			p критерия
	Группа 2 (n = 15)	Группа 4 (n = 144)	Группа 6 (n = 85)	
Возраст, лет	61,28 ± 5,12	60,70 ± 1,85	62,13 ± 2,04	$p_{2-4} = 0,66$ $p_{2-6} = 0,70$ $p_{4-6} = 0,54$
ИМТ, кг/м ²	27,43 ± 4,77	25,94 ± 3,08	26,37 ± 3,71	$p_{2-4} = 0,41$ $p_{2-6} = 0,68$ $p_{4-6} = 0,71$

Примечания: Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — средняя, σ — среднеквадратическое отклонение, где p_{2-4} — для сравнения 2-й и 4-й групп, p_{2-6} — для сравнения 2-й и 6-й групп, p_{4-6} — для сравнения 4-й и 6-й групп. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела.
Notes: the data are presented as $M \pm \sigma$, where M — mean, σ — standard deviation, where p_{2-4} — for comparison of groups 2 and 4, p_{2-6} — for comparison of groups 2 and 6, p_{4-6} — for comparison of groups 4 and 6. Abbreviations: ИМТ — body mass index.

Таблица 3. Доли рецидивов у пациентов, поступивших в плановом порядке
Table 3. Share of recurrences in planned surgery patients

Показатель	Группы (n)			p критерия
	Группа 1 (n = 24)	Группа 3 (n = 310)	Группа 5 (n = 181)	
Количество рецидивов и их доля, n (%)	0 из 24 (0,00 %)	44 из 310 (14,20 %)	7 из 181 (3,87 %)	$p_{1-3} = 0,048$ $p_{1-5} = 0,76$ $p_{3-5} < 0,001$

Примечания: таблица составлена авторами, где p_{1-3} — для сравнения 1-й и 3-й групп, p_{1-5} — для сравнения 1-й и 5-й групп, p_{3-5} — для сравнения 3-й и 5-й групп.

Notes: the table was compiled by the authors, where p_{1-3} — for comparison of groups 1 and 3, p_{1-5} — for comparison of groups 1 and 5, p_{3-5} — for comparison of groups 3 and 5.

Таблица 4. Доли рецидивов у пациентов, поступивших в экстренном порядке
Table 4. Share of recurrences in emergency patients

Показатель	Группы (n)			p критерия
	Группа 2 (n = 15)	Группа 4 (n = 144)	Группа 6 (n = 85)	
Количество рецидивов и их доля, n (%)	0 из 15 (0,00 %)	31 из 144 (21,53 %)	4 из 85 (4,70 %)	$p_{2-4} = 0,045$ $p_{2-5} = 0,39$ $p_{4-6} < 0,001$

Примечания: таблица составлена авторами, где p_{2-4} — для сравнения 2-й и 4-й групп, p_{2-6} — для сравнения 2-й и 6-й групп, p_{4-6} — для сравнения 4-й и 6-й групп.

Notes: the table was compiled by the authors, where p_{2-4} — for comparison of groups 2 and 4, p_{2-6} — for comparison of groups 2 and 6, p_{4-6} — for comparison of groups 4 and 6.

Характеристики выборки (групп) исследования

Возраст обследуемых пациентов: 18–86 лет, средний возраст — 61,45 ± 2,80 года. Индекс массы тела (ИМТ) обследуемых пациентов: 18–42 кг/м², средний ИМТ — 26,72 ± 3,90 кг/м² (табл. 1 и 2). Статистически значимых различий между данными показателями в обследуемых группах не выявлено.

Основные результаты исследования

У пациентов с грыжесечением методом Десарда в модификации авторов, поступивших как в плановом, так и в экстренном порядке, рецидивов не наблюдалось. Отдаленные результаты герниопластики у пациентов основной группы, поступивших в плановом порядке: рецидивы после метода Десарда в модификации авторов — 0 из 24 (0,00 %); в экстренном порядке: рецидивы после метода Десарда в модификации авторов — 0 из 15 (0,00 %).

Отсутствие рецидивов при данном методе пластики обеспечивается смещением вектора нагрузки, это достигается при рассечении апоневроза наружной косой мышцы и дальнейшем подтягивании сформированного лоскута вверх; как итог, закрытие пахового канала осуществляется ненатяжным способом и определяет герниопластику методом Десарда в модификации авторов как эффективную.

Грыжесечение по методу Бассини относится к методам натяжной герниопластики собственными тканями, для него характерно создание натяжения в области дефекта, что может привести неправильному рубцеванию, а в дальнейшем к появлению рецидива.

При грыжесечении по методу Лихтенштейна, который является ненатяжным, рецидивы могут быть обусловлены отторжением имплантата.

Таблица 5. Характеристика параметров качества жизни согласно опроснику SF-36 пациентов, распределенных на медицинское вмешательство, до герниопластики

Table 5. Characteristics of QoL parameters according to the SF-36 questionnaire of patients allocated to medical intervention before hernioplasty

Группы (n) Параметры опросника SF-36 (баллы)	Основная группа (n = 39)	Контрольная группа (n = 720)		p-критерий
	Метод Десарда в модификации авторов (n = 39)	Метод Бассини (n = 454)	Метод по Лихтенштейну (n = 266)	
PF	62 (55; 69)	62 (59; 64)	62 (59; 65)	0,55
RP	47 (44; 55)	47 (45; 55)	48 (44; 55)	0,26
BP	52 (47; 54)	51 (45; 54)	52 (45; 54)	0,15
GH	52 (47; 57)	52 (48; 57)	52 (51; 57)	0,067
PCH	53 (48; 56)	54 (47; 56)	54 (47; 56)	0,23
VT	48 (41; 56)	48 (45; 55)	48 (45; 54)	0,18
SF	70 (68; 74)	71 (68; 74)	71 (68; 74)	0,17
RE	65 (60; 68)	65 (59; 68)	65 (61; 68)	0,29
MH	54 (51; 58)	55 (52; 58)	55 (52; 58)	0,67
MCH	60 (57; 63)	60 (57; 65)	60 (58; 65)	0,18

Примечания: таблица составлена авторами; данные представлены в виде медианы (M) и интерквартильного размаха в 25 и 75 % (Q1; Q3). Сокращения: PF — физическое функционирование; RP — ролевое физическое функционирование; BP — интенсивность боли; GH — общее здоровье; PCH — физический компонент здоровья; VT — жизненная активность; SF — социальное функционирование; RE — ролевое эмоциональное функционирование; MH — психическое здоровье; MCH — психический компонент здоровья.

Notes: the table was compiled by the authors. Data are presented as median (M) and interquartile range at 25 and 75 % (Q1; Q3). Abbreviations: PF — physical functioning; RP — role-physical functioning; BP — bodily pain; GH — general health; PCH — physical component of health; VT — vitality; SF — social functioning; RE — role-emotional; MH — mental health; MCH — mental component of health.

Отдаленные результаты герниопластики у пациентов контрольной группы, поступивших в плановом порядке: рецидивы после метода Бассини — 44 из 310 (14,20%), рецидивы после метода по Лихтенштейну — 7 из 181 (3,87%) (табл. 3); в экстренном порядке: рецидивы после метода Бассини — 31 из 144 (21,53%), рецидивы после метода по Лихтенштейну — 4 из 85 (4,70%) (табл. 4).

Планово: Отмечались статистически значимые различия в количестве рецидивов у пациентов, прооперированных разными методами ($\chi^2 = 16,42$, $p > 0,001$). Самое большое число рецидивов было выявлено у пациентов с грыжесечением по методу Бассини. Отмечалась их статистически значимая разница с результатами операций по методу Лихтенштейна ($\chi^2 = 13,09$, $p > 0,001$) и методом Десарда в модификации авторов ($\chi^2 = 3,92$, $p = 0,048$). В свою очередь, метод Десарда в авторской модификации не продемонстрировал статистически значимого отличия по количеству рецидивов с операцией по Лихтенштейну у плановых пациентов ($\chi^2 = 0,38$, $p = 0,76$).

Экстренно: Количество рецидивов значимо отличалось в зависимости от используемого метода грыжесечения ($\chi^2 = 10,00$, $p > 0,001$). После проведенного лечения по методу Бассини количество рецидивов было значимо выше, чем у лиц, оперированных по методу Лихтенштейна ($\chi^2 = 14,77$, $p > 0,001$) и по методу Десарда в модификации авторов ($\chi^2 = 4,01$, $p = 0,045$). Число рецидивов после операции по методу Десарда в модификации авторов и по методу Лихтенштейна статистически значимо не отличалось ($\chi^2 = 0,73$, $p = 0,39$).

У плановых и экстренных пациентов, оперируемых по методу Десарда в модификации авторов, рецидивов не было.

Для оценки качества жизни до операции и по истечении трех месяцев после герниопластики каждому пациенту предлагалось заполнить опросник SF-36. В дооперационный период параметры опросника статистически значимо не отличались в основной и контрольной группах (табл. 5).

Результаты сравнения показателей качества жизни по опроснику SF-36 в послеоперационном периоде представлены в таблицах 6 и 7.

В ходе исследования были обнаружены статистически значимые различия в следующих показателях теста: PF. Данный показатель характеризует степень физических ограничений и возможность самообслуживания. Высокие результаты данного теста демонстрируют тот факт, что состояние здоровья пациентов с грыжами оказывает незначительное влияние на их физическую активность; RP. Данный показатель отражает взаимосвязь физического состояния и повседневной социальной деятельности (возможность работать по профессии и выполнять какие-то обязанности в семье, коллективе и т.д.). Высокие результаты этой шкалы говорят об ограниченном влиянии физического состояния пациента на его повседневную деятельность; BP. Данный показатель отвечает на вопрос: влияет ли боль на повседневную деятельность и возможность самообслуживания. Высокие результаты данного теста свидетельствуют о том, что боль меньше ограничивает активность пациента, незначительно или не ограничивает вовсе; GH. Данный показатель представляет собой

субъективную оценку пациентом своего качества здоровья в настоящий момент времени. Чем выше результаты этой шкалы, тем лучше пациент думает о состоянии своего организма и перспективах лечения; VT. Данный психологический показатель зависит от субъективного ощущения пациентом уровня своей энергии. Высокие результаты теста соответствуют высокой жизненной активности, чувству бодрости и внутренней силы.

Самые высокие показатели качества жизни имеют плановые пациенты, прооперированные методом Десарда в модификации авторов: показатель физического функционирования (PF) после метода Десарда в модификации авторов показал статистически лучшие результаты по сравнению с методом Бассини ($p > 0,001$) и методом по Лихтенштейну ($p > 0,001$); показатель ролевого функционирования, обусловленный физическим состоянием

(RP), после метода Десарда в модификации авторов показал статистически лучшие результаты по сравнению с методом Бассини ($p > 0,001$) и методом по Лихтенштейну ($p > 0,001$); показатель интенсивности боли (BP) после метода Десарда в модификации авторов показал статистически лучшие результаты по сравнению с методом Бассини ($p > 0,001$) и методом по Лихтенштейну ($p = 0,012$); показатель общего состояния здоровья (GH) после метода Десарда в модификации авторов показал статистически лучшие результаты по сравнению с методом Бассини ($p > 0,001$) и методом по Лихтенштейну ($p > 0,001$); показатель жизненной активности (VT) после метода Десарда в модификации авторов показал статистически лучшие результаты по сравнению с методом Бассини ($p > 0,001$) и с методом по Лихтенштейну ($p = 0,007$); показатель социального функционирования (SF) статистически значимо

Таблица 6. Характеристика параметров качества жизни согласно опроснику SF-36 у пациентов, поступивших в плановом порядке

Table 6. Characteristics of QoL parameters according to the SF-36 questionnaire in planned surgery patients

Группы (n) Параметры опросника SF-36 (баллы)	Группа 1 (n = 24)	Группа 3 (n = 310)	Группа 5 (n = 181)	p-критерий
PF	71 (64; 76)	62 (55; 67)	62 (59; 67)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$ $p_{3-5} = 0,22$
RP	69 (57; 74)	49 (40; 52)	48 (44; 56)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$ $p_{3-5} = 0,17$
BP	55 (48; 62)	54 (46; 57)	53 (58; 69)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-5} = 0,012$ $p_{3-5} = 0,08$
GH	70 (57; 75)	55 (51; 58)	56 (51; 58)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$ $p_{3-5} = 0,098$
PCH	57 (51; 61)	55 (43; 57)	54 (47; 56)	$p_{1-3} = 0,004$ $p_{1-5} = 0,016$ $p_{3-5} = 0,64$
VT	60 (54; 67)	50 (47; 55)	49 (45; 60)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-5} = 0,007$ $p_{3-5} = 0,52$
SF	74 (70; 79)	71 (65; 74)	71 (68; 75)	$p = 0,051$
RE	65 (62; 69)	66 (59; 68)	65 (60; 68)	$p = 0,36$
MH	59 (53; 66)	57 (52; 58)	57 (52; 62)	$p = 0,22$
MCH	64 (59; 68)	61 (55; 65)	60 (57; 65)	$p_{1-3} = 0,02$ $p_{1-5} = 0,1$ $p_{3-5} = 0,75$

Примечания: таблица составлена авторами; p_{1-3} — для сравнения 1-й и 3-й групп, p_{1-5} — для сравнения 1-й и 5-й групп, p_{3-5} — для сравнения 3-й и 5-й групп, статистически значимый уровень p с учетом поправки Бонферрони $< 0,0167$. Сокращения: PF — физическое функционирование; RP — ролевое физическое функционирование; BP — интенсивность боли; GH — общее здоровье; PCH — физический компонент здоровья; VT — жизненная активность; SF — социальное функционирование; RE — ролевое эмоциональное функционирование; MH — психическое здоровье; MCH — психический компонент здоровья.

Notes: the table was compiled by the authors; p_{1-3} for comparison of groups 1 and 3, p_{1-5} for comparison of groups 1 and 5, p_{3-5} for comparison of groups 3 and 5, statistically significant p level with Bonferroni correction < 0.0167 . Abbreviations: PF — physical functioning; RP — role-physical functioning; BP — bodily pain; GH — general health; PCH — physical component of health; VT — vitality; SF — social functioning; RE — role-emotional; MH — mental health; MCH — mental component of health.

не отличался по сравнению с методом Бассини и методом по Лихтенштейну ($p = 0,051$); показатель ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RF), статистически значимо не отличался по сравнению с методом Бассини и методом по Лихтенштейну ($p = 0,36$); показатель психического здоровья (MH) статистически значимо не отличался по сравнению с методом Бассини и методом по Лихтенштейну ($p = 0,22$); физический компонент здоровья (PCH) после метода Десарда в модификации авторов показал статистически лучшие результаты по сравнению с методом Бассини ($p = 0,004$) и методом по Лихтенштейну ($p = 0,016$); психический компонент здоровья (MCH) статистически значимо не отличался по сравнению с методом Бассини ($p = 0,02$) и методом по Лихтенштейну ($p = 0,1$). Статистически значимо у плановых пациентов основной группы по отношению хотя бы к одному методу герниопластики контрольной группы увеличились 5 показателей опросника SF-36 (PF, RP, BP, GH и VT): из них 4 показателя физических шкал (PF, RP, BP, GH) и 1 — психической (VT).

Среди экстренных пациентов самые высокие показатели качества жизни имеют лица, прооперированные методом Десарда в модификации авторов: показатель физического функционирования (PF) статистически значимо не отличался по сравнению с методом Бассини и методом по Лихтенштейну ($p = 0,38$); показатель ролевого функционирования, обусловленный физическим состоянием (RP), после метода Десарда в модификации авторов показал статистически лучшие результаты по сравнению с методом Бассини ($p > 0,001$) и методом по Лихтенштейну ($p = 0,007$); показатель интенсивности боли (BP) после метода Десарда в модификации авторов показал статистически лучшие результаты по сравнению с методом Бассини ($p > 0,001$) и методом по Лихтенштейну ($p = 0,016$); показатель общего состояния здоровья (GH) после метода Десарда в модификации авторов показал статистически лучшие результаты по сравнению с методом Бассини ($p > 0,001$) и методом по Лихтенштейну ($p = 0,014$); показатель жизненной активности (VT) после метода Десарда в модификации авторов показал статистически лучшие результаты по сравнению с методом Бассини ($p > 0,001$).

Таблица 7. Характеристика параметров качества жизни согласно опроснику SF-36 у пациентов, поступивших в экстренном порядке

Table 7. Characteristics of QoL parameters according to the SF-36 questionnaire in emergency patients

Группы (n) Параметры опросника SF-36 (баллы)	Группа 2 (n = 15)	Группа 4 (n = 144)	Группа 6 (n = 85)	p-критерий
PF	63 (60; 64)	63 (59; 71)	62 (59; 67)	$p = 0,38$
RP	58 (55; 66)	51 (44; 67)	52 (45; 57)	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-6} = 0,007$ $p_{4-6} = 0,23$
BP	63 (55; 66)	52 (47; 58)	54 (48; 56)	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-6} = 0,016$ $p_{4-6} = 0,22$
GH	65 (58; 70)	54 (51; 58)	56 (51; 59)	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-6} = 0,014$ $p_{4-6} = 0,10$
PCH	62 (56; 68)	56 (47; 58)	56 (51; 64)	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-6} = 0,008$ $p_{4-6} = 0,08$
VT	58 (56; 70)	52 (45; 59)	52 (47; 54)	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-6} = 0,008$ $p_{4-6} = 0,06$
SF	72 (70; 77)	71 (66; 75)	72 (69; 75)	$p = 0,16$
RE	67 (62; 71)	65 (59; 69)	65 (61; 78)	$p = 0,42$
MH	56 (55; 58)	55 (52; 58)	56 (52; 56)	$p = 0,27$
MCH	67 (56; 71)	60 (58; 65)	61 (58; 66)	$p = 0,054$

Примечания: таблица составлена авторами; p_{2-4} — для сравнения 2-й и 4-й групп, p_{2-6} — для сравнения 2-й и 6-й групп, p_{4-6} — для сравнения 4-й и 6-й групп, статистически значимый уровень p с учетом поправки Бонферрони $< 0,0167$. Сокращения: PF — физическое функционирование; RP — ролевое физическое функционирование; BP — интенсивность боли; GH — общее здоровье; PCH — физический компонент здоровья; VT — жизненная активность; SF — социальное функционирование; RE — ролевое эмоциональное функционирование; MH — психическое здоровье; MCH — психический компонент здоровья.

Notes: the table was compiled by the authors; p_{2-4} for comparison of groups 2 and 4, p_{2-6} for comparison of groups 2 and 6, p_{4-6} for comparison of groups 4 and 6, statistically significant p level with Bonferroni correction < 0.0167 . Abbreviations: PF — physical functioning; RP — role-physical functioning; BP — bodily pain; GH — general health; PCH — physical component of health; VT — vitality; SF — social functioning; RE — role-emotional; MH — mental health; MCH — mental component of health.

и методом по Лихтенштейну ($p = 0,008$); показатель социального функционирования (SF) статистически значимо не отличался по сравнению с методом Бассини и методом по Лихтенштейну ($p = 0,16$); показатель ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RF), статистически значимо не отличался по сравнению с методом Бассини и методом по Лихтенштейну ($p = 0,42$); показатель психического здоровья (MH) статистически значимо не отличался по сравнению с методом Бассини и методом по Лихтенштейну ($p = 0,27$); физический компонент здоровья (PCH) после метода Десарда в модификации авторов показал статистически лучшие результаты по сравнению с методом Бассини ($p > 0,001$) и методом по Лихтенштейну ($p = 0,008$); психический компонент здоровья (MCH) статистически значимо не отличался по сравнению с методом Бассини и методом по Лихтенштейну ($p = 0,054$). Статистически значимо у экстренных пациентов основной группы по отношению хотя бы к одному методу герниопластики контрольной группы увеличились 4 показателя опросника SF-36 (RP, BP, GH и VT): из них 3 показателя физических шкал (RP, BP, GH) и 1 — психической (VT).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов в ходе исследования выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании продемонстрировано достоверное снижение количества рецидивов у пациентов, прооперированных методом Десарда в модификации авторов, по сравнению с количеством рецидивов у пациентов, прооперированных методом Бассини, как в плановом, так и в экстренном порядке. Количество рецидивов у пациентов, прооперированных методом Десарда в модификации авторов, было сопоставимо с количеством рецидивов у пациентов, прооперированных методом по Лихтенштейну, как в плановом, так и в экстренном порядке.

При операции по методу Десарда в модификации авторов рецидивов не наблюдалось.

Самые высокие показатели качества жизни имели пациенты, прооперированные методом Десарда в модификации авторов, отмечалось достоверное увеличение 5 показателей опросника SF-36 у плановых пациентов и 4 показателей опросника SF-36 у экстренных пациентов, прооперированных методом Десарда в модификации авторов, по сравнению с контрольной группой.

Ограничение исследования

Результаты настоящего исследования были получены по двум показателям послеоперационного периода (рецидивам и качеству жизни), что требует оценки других показателей (осложнений).

Интерпретация результатов исследования

Принято считать, что риск рецидивирования грыж после первичной операции по Лихтенштейну колеблется

в диапазоне 1–5 %, а после натяжной герниопластики — 5–47 %, причем 90 % рецидивов происходит в первый год после хирургического лечения² [23], что оказалось близко к результатам нашего исследования. Однако в литературном обзоре А. А. Ботезару и соавт. (2021) [24] приводятся данные о росте процента рецидивов после грыжесечения по Лихтенштейну у лиц пожилого и старческого возраста (до 25–30 %) в связи с увеличением риска сморщивания и отрыва имплантата от фиксирующих тканей. В свою очередь, в сравнительном исследовании результатов герниопластик по Бассини и Лихтенштейну S. M. Khatami et al. (2021) [25] докладывают о 12,1 и 10,1 % рецидивов соответственно в течение первых 18 месяцев после операции у плановых пациентов, а J. P. Engbang et al. (2021) [26] оценивают их вероятность в 31,1 и 27,0 % соответственно за 15 месяцев наблюдения у экстренных пациентов. Высокие проценты рецидивирования, описанные рядом авторов, подтверждают актуальность поиска альтернативных способов герниопластики, что дало повод к проведению данного исследования.

J. Szopinski et al. (2012) [27] сравнили риск рецидивирования паховой грыжи у пациентов, прооперированных методом Десарда и по Лихтенштейну. Коллектив авторов не обнаружил какой-либо разницы между данными способами герниопластики по этому критерию. В свою очередь, в обзорном исследовании M. P. Desarda (2022) [28] с включением в общей сложности 35 578 пациентов метод Десарда в сравнении с другими методами герниопластики (по Бассини, по Лихтенштейну) демонстрировал преимущества в отношении количества рецидивов (0,87 % против 5,6 %).

Авторы отмечают, что «слабым местом» для рецидивирования паховых грыж остается внутреннее паховое кольцо. Успехи применения метода Десарда, его сопоставимая эффективность с распространенными способами герниопластики, а также поиск возможности снизить риск рецидивов послужили стимулом для разработки модификации данного метода.

В литературе имеются ограниченные данные о сравнительном анализе качества жизни пациентов, прооперированных методами Десарда, Бассини и Лихтенштейна, оценивающих как физический, так и психологический статус. Однако в работах T. Mussack et al. (2006) [29] и A. E. Abbas et al. (2012) [30] также отмечено преимущественное улучшение физического компонента здоровья при использовании опросника SF-36 в послеоперационном периоде у пациентов, прооперированных открытым способом по Лихтенштейну. Причем авторы не наблюдали значимых различий показателей шкал в зависимости от способа хирургического лечения [31]. В свою очередь, в исследовании A. S. Gaur et al. (2022) [32] отмечались лучшие результаты по опроснику SF-36 у пациентов, прооперированных методом Десарда, в сравнении с герниопластикой по Лихтенштейну.

Отсутствие рецидивов как при плановом, так и при экстренном обращении, связанное с неинвазивностью ау-

² Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов». Клинические рекомендации. Паховая грыжа. Available: <https://disuria.ru/ld/10/1091kr21K40MZ.pdf>

тоткани, сохраненным ненатяжением, уменьшение зависимости от наличия расходных материалов, и улучшение качества жизни пациентов с паховыми грыжами определяют преимущества использования метода Десарда в модификации авторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие рецидивов после грыжесечения методом Десарда в модификации авторов как в плановом, так и в экстренном порядке, сопоставимое с результатами эндопротезирования по Лихтенштейну, статистически выгодно отличалось от количества рецидивов после грыжесечения по Бассини. Принцип ненатяжной герниопластики в случае предложенного метода, основанный на смещении вектора нагрузки, что достигается рассечением апоневроза наружной косой мышцы и дальнейшем подтягиванием сформированного лоскута вверх, сочетается с неинвазивностью использования собственных тканей, что позволяет применять грыжесечение Десарда в модификации авторов

в условиях индивидуальной непереносимости пациентом материала эндопротеза, а также при указаниях на склонность к образованию рубцовой ткани в анамнезе, не боясь ошибок в подборе размера имплантата, излишнего натяжения при его фиксации, миграции или уменьшения размера, что делает предложенную методику эффективной в лечении паховых грыж. Статистически самые высокие показатели качества жизни пациентов, прооперированных методом Десарда в модификации авторов, свидетельствуют об улучшении качества жизни этой группы пациентов, их психоэмоционального состояния, уменьшении беспокойства и тревожности. Применение метода Десарда в модификации авторов снизило количество рецидивов в послеоперационном периоде у больных паховыми грыжами, поступивших как в плановом, так и в экстренном порядке, улучшило качество жизни пациентов с паховыми грыжами, предложен метод грыжесечения с меньшей зависимостью от наличия расходных материалов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кульченко Н.Г. Паховая герниопластика и мужское здоровье. *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(3):65–73. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-6>
Kulchenko NG. Inguinal hernia repair and male health. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(3):65–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-6>
2. Леонченко С.В., Ставцев М.Л. Улучшение результатов оперативного лечения гигантских грыж пахово-бедренной области посредством выбора способа герниопластики (клинический случай). *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020;28(4):525–529. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284525-529>
Leonchenko SV, Stavtsev ML. Improvement of results of surgical treatment of giant hernias of inguino-femoral region by choice of method of hernioplasty (clinical case). *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020; 28(4):525–529 (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284525-529>
3. Nisiewicz M, Hughes T, Plymale MA, Davenport DL, Roth JS. Abdominal wall reconstruction with large polypropylene mesh: is bigger better? *Hernia*. 2019;23(5):1003–1008. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-02026-3>
4. Costa A, Adamo S, Gossetti F, D'Amore L, Ceci F, Negro P, Bruzzzone P. Biological Scaffolds for Abdominal Wall Repair: Future in Clinical Application? *Materials (Basel)*. 2019;12(15):2375. <https://doi.org/10.3390/ma12152375>
5. Луцевич О.Э., Алибеков К.Б., Урбанович А.С. Качество жизни у больных после лапароскопической герниопластики: рецидив заболевания и хронический болевой синдром. *Московский хирургический журнал*. 2020;2:36–40. <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2020.2.36-40>
Lutsevich OG, Alibekov KT, Urbanovich AS. Quality of life in patients after laparoscopic hernioplasty: recurrence of the disease and chronic pain syndrome. *Moscow Surgical Journal*. 2020;2:36–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2020.2.36-40>
6. Чистяков Д.Б., Мовчан К.Н., Ященко А.С., Мовчан К.Н. Опыт дифференцированного применения современных хирургических технологий лечения больных паховыми грыжами. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4:348. <https://doi.org/10.17513/spno.127-20843>
Chistyakov DB, Movchan KN, Yaschenko AS. Experience differentiated application of modern surgical technologies for the treatment of patients with inguinal hernias. *Modern problems of science and education*. 2015;4:348. <https://doi.org/10.17513/spno.127-20843>
7. Асланов А.Д., Логвина О.Е., Сахтуева Л.М., Калибатов Р.М., Жириков А.В., Готыжев М.А., Карданова Л.Ю., Шоно А.А., Кудусов К.М. Сравнительная оценка эффективности ненатяжной и традиционной герниопластики. *Московский хирургический журнал*. 2020;2:61–68. <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2020.2.61-68>
- Aslanov AD, Logvina OE, Sakhtueva LM, Kalibatov RM, Zhirikov AV, Gotychev MA, Kardanova LYU, Shono AA, Kudosov KM. Comparative evaluation of effectiveness of traction and traditional hernioplasty. *Moscow Surgical Journal*. 2020;2:61–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2020.2.61-68>
8. Gossetti F, Zuegel N, Giordano P, Pullan R, Schuld J, Delrio P, Montorsi M, van Kerschaver O, Lemaitre J, Griffiths B, D'Amore L. A Biologic Surgical Implant in Complex Abdominal Wall Repair: 3-Year Follow-Up Results of a Multicentric Prospective Study. *Med Devices (Auckl)*. 2021;14:257–264. <https://doi.org/10.2147/MDER.S297897>
9. Демин Н.А., Ачкасов Е.Е., Абдурашидова М.Р., Калачев О.А., Иванов Г.В. Взгляд хирурга на особенности реабилитации пациентов с послеоперационными вентральными грыжами большого размера после открытой герниопластики retro-rectus. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2020;10(2):88–95. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-2-88-95>
Demin NA, Achkasov EE, Abdurashidova MR, Kalachev OA, Ivanov GV. Surgeon's view on feature of rehabilitation in patients with large incisional ventral hernia after open retro-rectus hernioplasty. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2022;10(2):88–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-2-88-95>
10. Faylona JM. Evolution of ventral hernia repair. *Asian J Endosc Surg*. 2017;10(3):252–258. <https://doi.org/10.1111/ases.12392>
11. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018;22(1):1–165. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1668-x>
12. Hernández-Granados P, Henriksen NA, Berrevoet F, Cuccurullo D, López-Cano M, Nienhuijs S, Ross D, Montgomery A. European Hernia Society guidelines on management of rectus diastasis. *Br J Surg*. 2021;108(10):1189–1191. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab128>
13. Ашимов Ж.И., Динлосан О.Р., Осмонбекова Н.С., Орозобеков Б.К., Элеманов Н.Ч., Эгенбаев Р.Т. Оценка эффективности хирургического лечения больных паховой грыжей после ауто- и аллопластики. *Бюллетень науки и практики*. 2022;8(12):353–361. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/85/41>
Ashimov ZHI, Dinlosan OR, Osmonbekova NS, Orozobekov BK, Elamanov NCh, Egenbaev RT. Evaluation of the Efficiency of Surgical Treatment of Patients With Inguinal Hernia After Auto- and Alloplasty. *Bulletin of Science and Practice*. 2022;8(12):353–361 (In Russ.). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/85/41>
14. Тарасова И.А., Лиджиева Э.А., Элифханова Х.У., Шестаков А.Л., Эттингер А.П. Программа ускоренного выздоровления хирургических больных в герниологии. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(4):57–66. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211004157>
Tarasova IA, Lidzhieva EA, Elifkhanova KhU, Shestakov AL, Oettinger AP. Enhanced recovery after surgery programs in herniology. *Rus-*

- sian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2021;10(4):57–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211004157>
15. Madani A, Niculiseanu P, Marini W, Kaneva PA, Mappin-Kasirer B, Vassiliou MC, Khwaja K, Fata P, Fried GM, Feldman LS. Biologic mesh for repair of ventral hernias in contaminated fields: long-term clinical and patient-reported outcomes. *Surg Endosc*. 2017;31(2):861–871. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5044-1>
 16. Baylón K, Rodríguez-Camarillo P, Elías-Zúñiga A, Díaz-Elizondo JA, Gilkerson R, Lozano K. Past, Present and Future of Surgical Meshes: A Review. *Membranes (Basel)*. 2017;7(3):47. <https://doi.org/10.3390/membranes7030047>
 17. Attaar M, Forester B, Chirayil S, Su B, Wong HJ, Kuchta K, Linn J, Denham W, Haggerty S, Ujiki MB. Mesh in Elective Hernia Repair: 10-Year Experience with over 6,000 Patients. *J Am Coll Surg*. 2021;233(1):51–62. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.006>
 18. Казакова В.В., Ярцев П.А., Благовестнов Д.А., Кирсанов И.И. Протезирующая пластика брюшной стенки в лечении пациентов со срединными грыжами живота (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2021;15(5):22–31. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-5-1-3>
Kazakova VV, Yartsev PA, Blagovestnov DA, Kirsanov II. Abdominal wall prosthetic plastic in treatment of patients with medium abdominal hernia (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2021;15(5):22–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-5-1-3>
 19. Сапиева С.Т., Алиякпаров М.Т., Абаев Н.Т., Бадиров Р.М. Перфузия яичек в оценке аутопластики пахового канала перемещенным апоневротическим лоскутом. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(1):69–76. <https://doi.org/10.23888/HMJ202311169-76>
Sapiyeva ST, Aliyakparov MT, Abatov NT, Badyrov RM. Testicular Perfusion in the Assessment of the Inguinal Canal Autoplasty by Transferred Aponeurotic Flap. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(1):69–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/HMJ202311169-76>
 20. Феоктистов Я.Е., Никольский В.И., Титова Е.В., Феоктистова Е.Г., Огородник Е.В. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности интраабдоминальной герниопластики комбинированным эндопротезом (из биологического и синтетического материала) и полипропиленовой сетки с антиадгезивным покрытием. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019;51(3):54–65. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2019-3-5>
Feoktistov YaE, Nikol'skiy VI, Titova EV, Feoktistova EG, Ogorodnik EV. Comparative evaluation of the clinical and economic efficiency of intra-abdominal hernioplasty with a combined endoprosthesis (from biological and synthetic materials) and a polypropylene mesh with anti-adhesive coating. *Izvestiya vysshix uchebny'x zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2019;51(3):54–65 (In Russ.). <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2019-3-5>
 21. Бадиров Р.М., Абаев Н.Т., Тусупбекова М.М., Альбертон И.Н., Мусабеков И.К. Результаты применения внеклеточного матрикса ксенобрюшины для реконструкции передней брюшной стенки в отдаленные сроки эксперимента. *Наука и здравоохранение*. 2018;1:24–35. <https://doi.org/10.34689/SH.2018.20.1.002>
Badyrov RM, Abatov NT, Tussupbekova MM, Alberton JN, Mussabekov IK. Results after application of the extracellular bovine-derived peritoneum matrix for abdominal wall reconstruction in the long-term experiment. *Science & Healthcare*. 2018;1:24–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.34689/SH.2018.20.1.002>
 22. Мелконян К.И., Попандопуло К.И., Базлов С.Б., Русинова Т.В., Москалюк О.А., Быков И.М. Сравнительная оценка биомеханических характеристик ацеллюлярного дермального матрикса для герниопластики. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022;29(5):94–107. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-94-107>
Melkonian KI, Popandopulo KI, Bazlov SB, Rusinova TV, Moskalyuk OA, Bykov IM. Comparative Evaluation of Biomechanical Characteristics of Acellular Dermal Matrix for Hernioplasty. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022;29(5):94–107. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-94-107>
 23. Meier J, Stevens A, Berger M, Makris KI, Bramos A, Reisch J, Cullum CM, Lee SC, Sugg Skinner C, Zeh H, Brown CJ, Balentine CJ. Comparison of Postoperative Outcomes of Laparoscopic vs Open Inguinal Hernia Repair. *JAMA Surg*. 2023;158(2):172–180. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.6616>
 24. Ботезату А.А., Паскалов Ю.С., Маракуча Е.В. Способы герниопластики паховых грыж. Их достоинства и недостатки. (Литературный обзор). *Московский хирургический журнал*. 2021;3:68–78. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2021-3-68-78>
Botezatu AA, Paskalov YuS, Marakutsa EV. Methods of hernioplasty of inguinal hernias. Their advantages and disadvantages. (Literary review). *Moscow Surgical Journal*. 2021;3:68–78 (In Russ.). <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2021-3-68-78>
 25. Khatami SM, Mehrvarz S, Akhavan-Moghadam J, Khoshmohabat H, Gholizadeh H, Hosseinzade Y, Babaei MJ. Comparison of complications of surgical repair in inguinal hernia with Bassini, Lichtenstein, and preperitoneal methods. *Romanian Journal of Military Medicine*. 2022;125(1):61–65. <https://doi.org/10.55453/rjmm.2022.125.1.9>
 26. Paul Engbang J, Essola B, Fouda B, Dourga Baakaiwe L, Mefire Chichom A, Ngowe Ngowe M. Inguinal Hernias in Adults: Epidemiological, Clinical and Therapeutic Aspects in the City of Douala. *Journal of Surgery and Research*. 2021;04(1):95–118. <https://doi.org/10.26502/jsr.10020115>
 27. Szopinski J, Dabrowiecki S, Pierscinski S, Jackowski M, Jaworski M, Szuflet Z. Desarda versus Lichtenstein technique for primary inguinal hernia treatment: 3-year results of a randomized clinical trial. *World J Surg*. 2012;36(5):984–992. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1508-1>
 28. Desarda MP. Desarda repair versus other inguinal hernia repairs: a review of global data of 35578 patients. *International Surgery Journal*. 2022;9(2):514–519. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj2022035627>
 29. Mussack T, Ladurner R, Vogel T, Lienemann A, Eder-Willwohl A, Hallfeldt KK. Health-related quality-of-life changes after laparoscopic and open incisional hernia repair: a matched pair analysis. *Surg Endosc*. 2006;20(3):410–413. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0440-y>
 30. Abbas AE, Abd Ellatif ME, Noaman N, Negm A, El-Morsy G, Amin M, Moatamed A. Patient-perspective quality of life after laparoscopic and open hernia repair: a controlled randomized trial. *Surg Endosc*. 2012;26(9):2465–2470. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2212-9>
 31. Licari L, Guercio G, Campanella S, Scerrino G, Bonventre S, Tutino R, Gulotta L, Profita G, Scaturro D, Letizia Mauro G, Salamone G. Clinical and Functional Outcome After Abdominal Wall Incisional Hernia Repair: Evaluation of Quality-of-Life Improvement and Comparison of Assessment Scales. *World J Surg*. 2019;43(8):1914–1920. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05003-0>
 32. Gaur A, Sharma N, Garg P. Chronic groin pain in Desarda versus Lichtenstein hernia repair — a randomised controlled study. *South African Journal of Surgery*. 2022;60(2):141–145. <https://doi.org/10.17159/2078-5151/sajs3738>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лымарь Юлиан Юрьевич ✉ — соискатель кафедры хирургии, акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0004-2915-5089>

Ставцев Максим Леонидович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии с курсом хирургических болезней

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач хирургического отделения № 1 государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 11».

<https://orcid.org/0000-0001-8077-533X>

Супряга Анна Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии федерального го-

сударственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0000-3087-2203>

Юдин Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, акушерства

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Julian Yu. Lyamar✉ — External PhD Researcher, Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Further Professional Education, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov.

<https://orcid.org/0009-0004-2915-5089>

Maxim L. Stavtsev — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Urology with a Course of Surgical Diseases, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; Physician, Surgical Department No. 1, Ryazan City Clinical Hospital No. 11.

<https://orcid.org/0000-0001-8077-533X>

и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9955-6919>

Anna A. Supriyaga — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov.

<https://orcid.org/0009-0000-3087-2203>

Vladimir A. Yudin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Further Professional Education, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov.

<https://orcid.org/0000-0002-9955-6919>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-64-73>

УДК: 618.3+616.379-008.64



Особенности течения и исходов беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом без инсулинопотребности: наблюдательное когортное исследование

О.Н. Сытых[✉], Н.В. Путилова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Гестационный сахарный диабет является наиболее частым метаболическим нарушением во время беременности, его распространенность неуклонно растет. При данной патологии на фоне гиперинсулинизма возникают различные структурные и функциональные изменения в плаценте, снижается поступление кислорода к плоду, в результате чего формируется его гипоксия, увеличивается риск задержки роста плода. Вышеуказанное диктует необходимость изучения особенностей течения беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом с целью профилактики его осложнений. **Цель исследования** — изучить особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с гестационным сахарным диабетом без инсулинопотребности. **Методы.** Проведено когортное наблюдательное исследование историй болезни 120 женщин с одноплодной беременностью II и III триместров с диагностированным гестационным сахарным диабетом, не требующим инсулинотерапии, историй их родов и медицинские карты их новорожденных, наблюдавшихся в федеральном государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период 2021–2023 гг. Основную группу составили 70 пациенток, беременность которых осложнилась суб- и декомпенсированными формами плацентарной недостаточности, группу сравнения — 50 беременных без патологии фетоплацентарного комплекса. Проанализированы акушерский анамнез, особенности течения настоящей беременности и ее исходы, состояние новорожденных. Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с помощью электронных таблиц Microsoft Excel (Microsoft, США) и прикладных программ «Statistica 13» (Dell Inc., США) и «MedCalc 15.8» (MedCalc Software, Бельгия). Нулевая гипотеза отклонялась при $p > 0,05$. **Результаты.** Гестационный сахарный диабет в предыдущие беременности встречался статистически значимо реже в основной группе (2,9% ($n = 2$)), чем в группе сравнения (18,0% ($n = 9$)) ($p < 0,05$). Плацентарная недостаточность в основной группе характеризовалась задержкой роста плода, которая сочеталась с нарушением маточно-плацентарного кровотока у 58,6% ($n = 41$) женщин. У пациенток основной группы беременность закончилась преждевременными родами в 21,4% ($n = 15$) случаев, в 78,6% ($n = 55$) роды были срочными. В группе сравнения преждевременных родов не было, $p < 0,05$. Кесарево сечение проведено 62,9% ($n = 44$) пациенток основной группы против 20,0% ($n = 10$) в группе сравнения ($p < 0,05$). Новорожденные основной группы чаще нуждались в респираторной поддержке ($p < 0,05$). **Заключение.** Механизм возникновения плацентарной недостаточности у пациенток с гестационными нарушениями углеводного обмена без инсулинопотребности до конца не известен. Дальнейшее изучение предикторов формирования патологии фетоплацентарного комплекса у этого контингента больных позволит прогнозировать эту патологию и снизить удельный вес перинатальных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационный сахарный диабет, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, перинатальные исходы

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сытых О. Н., Путилова Н. В. Особенности течения и исходов беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом без инсулинопотребности: наблюдательное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1): 64–73. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-64-73>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования. **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у соответствующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, Россия), протокол № 23 от 30.11.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: О.Н. Сытых, Н.В. Путилова — разработка концепции и дизайна исследования; О.Н. Сытых — сбор данных; О.Н. Сытых, Н.В. Путилова — анализ и интерпретация результатов; О.Н. Сытых — обзор литературы, проведение статистического анализа; О.Н. Сытых — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Н.В. Путилова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты

работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Сытых Ольга Николаевна, младший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1., г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: osytykh@gmail.com

Получена: 10.05.2023 / Получена после доработки: 11.12.2023 / Принята к публикации: 11.01.2024

Pregnancy course and outcomes in patients with non-insulin dependent gestational diabetes mellitus: An observational cohort study

Olga N. Sytykh✉, Natalya V. Putilova

Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Repina str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Background. Gestational diabetes mellitus is the most frequent metabolic disorder during pregnancy. Its prevalence is steadily increasing worldwide. In the setting of hyperinsulinism, this pathology may cause various structural and functional changes in the placenta, as well as a reduction in oxygen supply to the fetus. This may result in fetal hypoxia and increased risk of fetal growth restriction. Therefore, research into the specific features of gestation course in patients with gestational diabetes mellitus in order to prevent its complications appears relevant. **Objective.** To study the specific features of gestation, delivery, and perinatal outcomes in patients with non-insulin dependent gestational diabetes mellitus. **Methods.** We conducted an observational cohort study of the case histories of 120 women with singleton pregnancies of the second and third trimesters with diagnosed non-insulin dependent gestational diabetes mellitus, their labor and delivery records, and the medical records of the newborns. All the patients were managed at the Ural Research Institute of Maternity and Child Care during 2021–2023. The main group comprised 70 patients whose pregnancy was complicated by sub- and decompensated forms of placental insufficiency. The comparison group comprised 50 pregnant women without pathologies of the fetoplacental complex. The obstetric history, gestation course of the present pregnancy and its outcomes, as well as the condition of the newborns, were analyzed. The obtained data were processed by the methods of variation statistics using Microsoft Excel spreadsheets (Microsoft, USA) and Statistica 13 (DellInc., USA) and MedCalc 15.8 (MedCalcSoftware, Belgium) applications. The null hypothesis was rejected at $p > 0.05$. **Results.** Gestational diabetes mellitus in previous pregnancies was statistically significantly less frequent in the main group (2.9% ($n = 2$)) than in the comparison group (18.0% ($n = 9$)) ($p > 0.05$). Placental insufficiency in the main group was characterized by fetal growth restriction, which was associated with impaired uteroplacental blood flow in 58.6% ($n = 41$) of the cases. In the main group, the pregnancy ended in preterm delivery in 21.4% ($n = 15$) of the cases; in 78.6% ($n = 55$) of the cases, the delivery was at term. There were no preterm births in the comparison group, $p > 0.05$. Cesarean section was performed in 62.9% ($n = 44$) of patients in the main group, compared to 20.0% ($n = 10$) in the comparison group ($p > 0.05$). Newborns of the main group required respiratory support more often ($p > 0.05$). **Conclusion.** The mechanism of placental insufficiency in patients with non-insulin dependent gestational disorders of carbohydrate metabolism remains to be elucidated. Further research should investigate the predictors of fetoplacental complex pathologies in this group of patients in order to reduce the number of perinatal complications.

KEYWORDS: gestational diabetes mellitus, placental insufficiency, fetal growth restriction, perinatal outcomes

FOR CITATION: Sytykh ON, Putilova NV. Pregnancy course and outcomes in patients with non-insulin dependent gestational diabetes mellitus: An observational cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(1): 64–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-64-73>

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the article have been reviewed by a statistical editor of the Journal, a certified biostatistician.

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

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The research was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Ural Research Institute of Maternity and Child Care (Repina str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), Minutes No. 23 of 30.11.2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: O.N. Sytykh, N.V. Putilova — research design and concept development; O.N. Sytykh — data collection; O.N. Sytykh, N.V. Putilova — analysis and interpretation of the results; O.N. Sytykh — literature review, statistical analysis; O.N. Sytykh — manuscript draft and its finalization; N.V. Putilova — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. Both authors have approved the final version of the manuscript before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Olga Nikolaevna Sytykh, Researcher, Ural Research Institute of Maternity and Child Care. Address: Repina str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia. E-mail: osytykh@gmail.com

Received: 10.05.2023/ Revised: 11.12.2023/ Accepted: 11.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее частым метаболическим нарушением во время беременности и связан с увеличением случаев ожирения за последние десятилетия. Точный уровень распространенности ГСД остается неизвестным и может значительно различаться в зависимости от диагностических критериев, используемых для скрининга. По разным статистическим данным, распространенность ГСД во всем мире колеблется от 4 до 25 % [1–3].

Клиническая и общественная значимость ГСД широко обсуждается из-за растущей заболеваемости, а также значимого процента осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Высокий риск кесарева сечения, дистоция плечиков плода, родовые травмы вследствие макросомии — лишь малая часть возможных осложнений у пациенток с ГСД [4, 5]. Длительная гипергликемия у плода приводит к диабетической фетопатии и гипоксии [4–6]. После пересечения пуповины поток глюкозы от матери прекращается, относительная гиперинсулинемия плода продолжается, что может привести к неонатальной гипогликемии. Гипоксия, возникающая вследствие гипергликемии у плода, способствует повышению продукции эритропоэтина с последующей полицитемией и гипербилирубинемией у новорожденного. Гиперинсулинемия плода изменяет синтез сурфактанта в легких, что предрасполагает к респираторному дистресс-синдрому новорожденного [7]. Долгосрочное влияние внутриутробного воздействия ГСД на здоровье потомства до сих пор изучается. В настоящий момент доказано, что ГСД у матери является фактором риска развития сахарного диабета II типа, ожирения и заболеваний сердечно-сосудистой системы у ребенка [6, 7].

При ГСД повышается концентрация вазодилататоров, изменяется экспрессия рецепторов к инсулину и аденозину в эндотелии, и, как результат, развивается выраженная дилатация сосудов фетоплацентарного комплекса [8]. У женщин с ГСД повышается частота плацентарных нарушений во время беременности. Ведущая роль в патогенезе связанных с гипергликемией осложнений беременности принадлежит микроциркуляторным нарушениям [9]. Оксидативный стресс, индуцированный в ишемизированной плаценте, сопровождается активацией апоптоза, дисфункцией эндотелия (ДЭ) с возможным развитием плацентарной недостаточности (ПН) [10–14]. Нарушение аутокринных регуляторных про- и антиангиогенных факторов при ГСД обуславливает структурное ремоделирование сосудистого русла, развитие ангиопатий, что в конечном счете может привести к формированию ПН, нарушению маточно-плацентарного кровотока (НМПК), задержке роста плода (ЗРП) [15]. ДЭ, возникающая вследствие гестационных нарушений углеводного обмена, является патогенетической основой структурно-функциональных изменений плаценты при ПН [16, 17]. При ДЭ и ПН нарушается васкуляризация и формирование альвеол легких, что повышает риск бронхолегочной дисплазии, синдрома

дыхательных расстройств у новорожденного [18]. Также у этой категории новорожденных отмечен повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Повышенное поглощение питательных веществ плодом, которое возникает на фоне гиперинсулинизма, увеличивает потребление кислорода тканями. Возникающие структурные и функциональные изменения в плаценте, наоборот, снижают поступление кислорода к плоду, в результате чего формируется его гипоксия, увеличивается риск ЗРП и его антенатальной гибели [20, 21, 23].

Вышеуказанное является серьезной медико-социальной проблемой и диктует необходимость изучения особенностей течения беременности у пациенток с ГСД с целью профилактики его осложнений с помощью коррекции факторов риска.

Цель исследования — изучить особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с гестационным сахарным диабетом без инсулинопотребности.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное наблюдательное исследование медицинской документации 120 пациенток с ГСД без инсулинопотребности (истории болезни беременных, истории родов и медицинские карты новорожденных).

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России). Анализировалась медицинская документация пациенток и их новорожденных, наблюдавшихся в учреждении в период с 01.01.2021 г. по 31.01.2023 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включены женщины с одноплодной беременностью II и III триместров, осложненной ГСД без инсулинопотребности, а также с сочетанием ГСД и ПН (ЗРП, НМПК).

Критерии невключения

Многплодная беременность, первый триместр беременности, диагностированные врожденные пороки развития плода, неиммунная и иммунная водянка у плода, ГСД на инсулинотерапии.

Критерии исключения

Пациенты, в медицинских картах которых отсутствовала необходимая для анализа информация.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагноз ГСД установлен в соответствии с критериями, утвержденными в клинических рекомендациях «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение» (2020 г.)¹.

¹ Российская ассоциация эндокринологов; Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение*. 2020. Available: https://opc33.ru/wp-content/uploads/2021/07/kr_gsd_2020.pdf

Компенсация углеводного обмена на диетотерапии и отсутствие инсулинопотребности подтверждались лабораторно в стационаре ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. Диагноз ПН (ЗРП, НМПК) установлен по данным ультразвукового исследования и доплерометрии, проведенного на базе ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, в соответствии с критериями, утвержденными в клинических рекомендациях «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022 г.)².

Подбор участников в группы

В исследование включены 120 пациенток, которые были разделены на две группы. Основную группу составили 70 пациенток, беременность которых осложнилась ГСД без инсулинопотребности и суб- и декомпенсированными формами ПН, и их новорожденные. В группу сравнения вошли 50 беременных с ГСД на диетотерапии, без патологии фетоплацентарного комплекса, и их новорожденные.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основным показателем исследования являлось выявление различий и подробная характеристика особенностей акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, течения и исходов беременности, состояния новорожденных между исследуемыми группами.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели исследования получить не предполагалось.

Методы измерения целевых показателей

Всем пациенткам был проведен тщательный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, изучены антропометрические данные, особенности течения настоящей беременности и ее исходы, состояние новорожденных на основании анализа медицинской документации.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Факторы, которые могли бы исказить результаты, исходно были отнесены к критериям исключения и отсутствовали у исследуемых пациенток.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Первичный анализ с расчетом средних значений, стандартных отклонений для количественных переменных и частотного распределения для бинарных данных был выполнен с использованием «Microsoft Office, Excel 2016». Сравнение непрерывных количественных данных проведено после проверки нормальности распределения, которое в большинстве случаев было отлично от гауссова, поэтому выполнено с помощью критерия Манна — Уитни. Для сравнения бинарных данных применялся точный критерий Фишера (F -критерий). Критерий Фишера, Ман-



Рис. Дизайн исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. Research design

Note: the scheme was developed by the authors (according to STROBE recommendations).

на — Уитни и мощность исследования рассчитывались с использованием прикладных программ «Statistica 13» (Statsoft, США) и «MedCalc 15.8» (MedCalc Software, Бельгия). Нулевая гипотеза отклонялась при $p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В выборку вошли 120 пациенток, подходящих для проведения исследования согласно критериям включения и исключения. За время наблюдения ни одна пациентка не выбыла из исследования (рис.).

² Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). 2022. Available: <https://primorsky.ru/authorities/executive-agencies/departments/health/klinicheskie-protokoly-po-akusherstvu-i-ginekologii/KR722%20ZRP%202022.pdf>

Характеристика выборки (групп) исследования

В возрастных показателях исследуемых групп отличий не выявлено — средний возраст пациенток основной группы составил $29,64 \pm 6,1$ года, в группе сравнения $28,86 \pm 7,2$ года. Выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами по показателю массы тела до беременности: медиана в основной группе составила 59,2 (52,8; 73,5), в группе сравнения 67,1 (58,1; 76,8). При этом медиана индекса массы тела у пациенток основной группы составила 22,7 (20,29; 27,72) кг/м^2 , в группе сравнения — 24,1 (21,8; 28,4) кг/м^2 , статистических различий не обнаружено ($p > 0,05$). Межгрупповых статистических различий в ростовых показателях не выявлено (табл. 1).

Основные результаты исследования

При анализе соматической патологии заболевания мочевыделительной системы в основной группе встречались статистически значимо реже — 14,3 % ($n = 10$) против 30 % ($n = 15$) в группе сравнения ($p < 0,05$). Несмотря на низкую медиану массы тела до беременности в основной группе, ожирением страдали 20,0 % ($n = 14$), в группе сравнения 18 % ($n = 9$), статистически значимой разницы не обнаружено. Эндокринные заболевания, патология желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, органа зрения, никотинозависимость встречались

в обеих группах одинаково часто. Соответственно, соматический статус сопоставим в обеих группах ($p > 0,05$) (табл. 2).

При изучении семейного анамнеза в исследуемых группах была исследована частота встречаемости венозных тромбоэмболических осложнений, онкологических заболеваний, сахарного диабета 1-го и 2-го типов, артериальной гипертензии. Различий между группами по указанным признакам не выявлено.

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза отмечено, что ГСД в предыдущие беременности встречался статистически значимо реже в основной группе (2,9 % ($n = 2$)), чем в группе сравнения (18,0 % ($n = 9$)) ($p < 0,05$). ПН в анамнезе развивалась у 14,3 % ($n = 10$) пациенток основной группы и у 8,0 % ($n = 4$) женщин группы сравнения — различий не выявлено ($p > 0,05$). Гипертензивные расстройства (преэклампсия, эклампсия, гестационная артериальная гипертензия) осложняли предыдущие беременности только у пациенток основной группы ($p < 0,05$). Паритет в группах не различался, но следует отметить, что многорожавшие пациентки встречались только в группе сравнения. Медицинские аборт и самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, рубец на матке от операции кесарево сечение присутствовали в анамнезе одинаково часто ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таблица 1. Возраст и весоростовые показатели в исследуемых группах

Table 1. Age, weight, and height indicators in the studied groups

Показатель	Основная группа ($n = 70$)	Группа сравнения ($n = 50$)
Возраст, лет/М (SD)	29,64 (6,07)	28,86 (7,2)
Рост, см/Ме (Q1; Q3)	162 (157; 167)	165 (158; 171)
Масса тела до беременности, кг/Ме (Q1; Q3)	59,2 (52,8; 73,5)*	67,1 (58,1; 76,8)*
Индекс массы тела, кг/м^2 /Ме (Q1; Q3)	22,7 (20,29; 27,72)	24,1 (21,8; 28,4)

Примечания: таблица составлена авторами; * различия статистически значимы, $p < 0,05$; М — среднее арифметическое; (SD) — стандартное отклонение; Ме-медиана, (Q1; Q3) — квартили.

Notes: the table was compiled by the authors; *differences are statistically significant; $p > 0.05$; M — arithmetic mean; (SD) — standard deviation Me-median; (Q1; Q3) — interquartile range.

Таблица 2. Соматический анамнез пациенток исследуемых групп

Table 2. Medical histories of the studied groups

Заболевания	Основная группа ($n = 70$)		Группа сравнения ($n = 50$)	
	абс.	%	абс.	%
Ожирение	14	20,0	9	18,0
Эндокринные заболевания	9	12,9	3	6,0
Заболевания желудочно-кишечного тракта	9	12,9	6	12,0
Заболевания мочевыделительной системы	10*	14,3*	15*	30,0*
Заболевания сердца и сосудов	13	18,6	3	6,0
Заболевания органа зрения (миопия)	20	28,6	19	38,0
Инфицированные вирусом иммунодефицита	4	5,7	0	0
Никотинозависимость	15	21,4	15	30,0

Примечания: таблица составлена авторами; * различия статистически значимы, $p < 0,05$.

Notes: the table was compiled by the authors; *differences are statistically significant, $p > 0.05$.

Таблица 3. Акушерско-гинекологический анамнез пациенток исследуемых групп
Table 3. Obstetric and gynecologic histories of the studied groups

Данные анамнеза	Основная группа (n = 70)		Группа сравнения (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Первородящая	32	45,7	21	42,0
Повторнородящая	38	54,3	29	58,0
Многорожавшая	0	0	3	6,0
Преждевременные роды	8	11,4	3	6,0
Самопроизвольный выкидыш	17	24,3	6	12,0
Медицинский аборт	20	28,5	17	34,0
ГСД	2*	2,9*	9*	18,0*
ПН	10	14,3	4	8,0
Гипертензивные расстройства	7*	10,0*	0	0
Кесарево сечение в анамнезе	12	17,1	3	6,0

Примечания: таблица составлена авторами; * различия статистически значимы, $p < 0,05$. Сокращения: ГСД — гестационный сахарный диабет; ПН — плацентарная недостаточность.

Notes: the table was compiled by the authors; * differences are statistically significant, $p > 0.05$. Abbreviations: ГСД — gestational diabetes mellitus; ПН — placental insufficiency.

Таблица 4. Структура задержки роста плода и нарушений маточно-плацентарного кровотока у пациенток основной группы

Table 4. Structure of fetal growth restriction and uteroplacental blood flow disorder in the main group

Структура ЗРП	%	абс.
Ранняя ЗРП	14,3	10
Поздняя ЗРП	85,7	60
Структура НМПК	58,6	41
ПИ > 95 процентиля в маточных артериях	68,4	28
ПИ > 95 процентиля в пуповинных артериях	4,9	2
ПИ > 95 процентиля в маточных артериях и артериях пуповины	17,1	7
Нулевой диастолический кровоток в артериях пуповины	9,8	4

Примечания: таблица составлена авторами. Сокращения: ЗРП — задержка роста плода; НМПК — нарушение маточно-плацентарного кровотока; ПИ — пульсационный индекс.

Notes: the table was compiled by the authors. Abbreviations: ЗРП — fetal growth restriction; НМПК — uteroplacental blood flow disorder; ПИ — pulse index.

При анализе течения настоящей беременности выявлено, что срок манифестации ГСД по триместрам в группах значимо не отличался.

Предполагаемые крупные размеры плода к гестационному возрасту по данным ультразвуковой фетометрии отмечены у 20% ($n = 10$) беременных из группы сравнения, однако диабетическая фетопатия в данной выборке пациенток не встречалась. В основной группе у всех пациенток ПН характеризовалась ЗРП — замедлением показателей прироста предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) < 10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным ультразвуковой доплерометрии или значения ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля.

ЗРП, диагностированная до 32 недель беременности (ранняя), выявлена у 14,3% ($n = 10$) пациенток, развившаяся после 32 недель беременности (поздняя) — у 85,7% ($n = 60$). ЗРП сочеталась с НМПК у 58,6% ($n = 41$) женщин, из них ранняя ЗРП в 60% ($n = 6$) случаев, поздняя ЗРП — в 53,3% ($n = 32$). В структуре НМПК наиболее часто встречалось повышение пульсационного индекса (ПИ) в маточной артерии > 95-го перцентиля (с одной или двух

сторон) — у 68,4% ($n = 28$) пациенток, увеличение ПИ артерий пуповины > 95-го перцентиля выявлялось реже всего — у 4,9% ($n = 2$) пациенток. Нулевой диастолический кровоток отмечен у 9,8% ($n = 4$) беременных (табл. 4).

Медианные значения пульсационного индекса артерий пуповины, правой и левой маточных артерий статистически значимо выше в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Среди осложнений беременности гестационная артериальная гипертензия одинаково часто встречалась в обеих группах, преэклампсия отмечалась достоверно чаще в основной группе — в 12,9% ($n = 9$) случаев против 2% ($n = 1$) случаев в группе сравнения, $p < 0,05$. Среди случаев преэклампсии в основной группе 5,7% ($n = 4$) — умеренная, 7,1% ($n = 4$) — тяжелая. В группе сравнения тяжелая преэклампсия выявлена в 2% ($n = 1$) случаев, умеренной преэклампсии выявлено не было. Истмико-цервикальная недостаточность осложняла течение беременности только у пациенток основной группы ($p > 0,05$). Анемия отмечена статистически значимо реже в основной группе (20% ($n = 14$)) относительно группы сравнения (38% ($n = 19$)), $p < 0,05$. Внутривенный холестаз был диагностирован

Таблица 5. Осложнения настоящей беременности в исследуемых группах
Table 5. Present pregnancy complications in the studied groups

Осложнения беременности	Основная группа (n = 70)		Группа сравнения (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Гестационная артериальная гипертензия	7	10,0	4	8,0
Преэклампсия	9*	12,9*	1*	2,0*
Анемия	14*	20,0*	19*	38,0*
Истмико-цервикальная недостаточность	5	7,2	0	0
Внутрипеченочный холестаз	0	0	4*	8,0*

Примечания: таблица составлена авторами; * различия статистически значимы, $p < 0,05$.

Notes: the table was compiled by the authors; * differences are statistically significant, $p > 0.05$

Таблица 6. Способы родоразрешения у пациенток исследуемых групп

Table 6. Delivery methods in the studied groups

Способ родоразрешения	Основная группа (n = 70)		Группа сравнения (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Самостоятельные роды	26*	37,1*	40*	80,0*
Кесарево сечение	44*	62,9*	10*	20,0*
Плановое кесарево сечение	29	65,9	3	30,0
Экстренное кесарево сечение	15	34,1	7	70,0

Примечания: таблица составлена авторами; * различия статистически значимы, $p < 0,05$.

Notes: the table was compiled by the authors; * differences are statistically significant, $p > 0.05$.

Таблица 7. Антропометрические данные и оценка по шкале Апгар у новорожденных исследуемых групп

Table 7. Anthropometric data and Apgar score of newborns in the studied groups

Антропометрические показатели новорожденных и оценка по шкале Апгар	Основная группа (n = 70)	Группа сравнения (n = 50)
Масса новорожденного, г, Ме (Q1; Q3)	2495 (2150; 2830)*	3595 (3390; 3800)*
Рост новорожденного, см, Ме (Q1; Q3)	47, 0 (45,0; 49,0)*	52,0 (51,0; 53,0)*
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы, Ме (Q1; Q3)	7 (6; 7)	8 (7; 8)
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы, Ме (Q1; Q3)	7 (7; 7)	7 (8; 8)

Примечания: таблица составлена авторами; * различия статистически значимы; $p < 0,05$; Ме — медиана; (Q1; Q3) — квартили.

Notes: the table was compiled by the authors; * differences are statistically significant; $p < 0.05$; Me — median; (Q1; Q3) — interquartile range.

только у пациенток группы сравнения, в основной группе данное осложнение не отмечено ($p < 0,05$) (табл. 5). При сравнении показателей лабораторных тестов, взятых согласно стандарту обследования, обращал на себя внимание статистически значимо низкий уровень холестерина в основной группе — 6,70 (6,10; 7,40) ммоль/л против 7,70 (6,72; 9,25) ммоль/л в группе сравнения ($p < 0,05$). Показатель гликированного гемоглобина в основной группе равен 5,6 (5,4; 5,8)%, что достоверно выше, чем 5,4 (5,3; 5,5)% в группе сравнения ($p < 0,05$). Остальные лабораторные показатели между группами значимо не отличались.

Медиана срока родоразрешения составила 38 (37,0; 39,0) недель в основной группе и 39 (39,0; 40,0) недель в группе сравнения. У пациенток основной группы беременность закончилась преждевременными родами в 21,4% ($n = 15$) случаев, в 78,6% ($n = 55$) роды были срочными. В группе сравнения преждевременных родов не было, $p < 0,05$.

По способу родоразрешения между группами выявлены статистически значимые различия. Беременность заканчивалась родами через естественные родовые пути реже в основной группе относительно группы сравнения — 37,1%

($n = 26$) против 80,0%, ($n = 40$) соответственно, $p < 0,05$ (табл. 6). В основной группе кесарево сечение проведено в 62,9% ($n = 44$) случаев, приоритетным показанием к которому явилась ПН (35,7%, $n = 25$), в структуре показаний к абдоминальному родоразрешению присутствовали также рубец на матке от предыдущих абдоминальных родов, дистресс плода, преэклампсия. В группе сравнения 20,0% ($n = 10$) пациенток родоразрешены способом операции кесарево сечение, в большинстве случаев в связи с дистрессом плода во время родов (50,0%, $n = 5$). Также абдоминальные роды пациенткам из группы сравнения проводились в связи с рубцом на матке, аномалиями родовой деятельности.

Медиана массы новорожденных в основной группе составила 2495 (2150; 2830) г, в группе сравнения — 3595 (3390; 3800) г, $p < 0,05$. Масса при рождении свыше 4000 г выявлена у 16% ($n = 8$) детей из группы сравнения. Медиана роста в основной группе составила 47,0 (45,0; 49,0) см, в группе сравнения — 52,0 (51,0; 53,0) см, $p < 0,05$. Несмотря на сниженные показатели роста и массы тела в основной группе, оценка состояния новорожденных по Апгар

в 1-ю и 5-ю минуту жизни между группами сопоставимы, $p > 0,05$ (табл. 7).

В основной группе 21,4% ($n = 15$) новорожденных нуждался в респираторной поддержке, из них 93,3% ($n = 14$) потребовали применения СРАР, 6,7% ($n = 1$) проводилась искусственная вентиляция легких. В группе сравнения СРАР понадобился 6% ($n = 3$) новорожденных ($p < 0,05$), искусственная вентиляция легких не проводилась ни одному ребенку. Новорожденные, которым потребовалась дыхательная поддержка, нуждались в лечении в условиях отделения реанимации с последующим переводом на второй этап выхаживания.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов в ходе исследования выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании продемонстрированы особенности гестационного процесса и перинатальные исходы у пациенток с ГСД без инсулинопотребности и ПН. Показано, что сочетание указанных нозологий связано с высоким удельным весом преэклампсии. Данный контингент больных чаще требует проведения планового кесарева сечения. ПН выступает основным показанием к досрочному абдоминальному родоразрешению. Новорожденные более подвержены развитию синдрома дыхательных расстройств и чаще нуждаются в выхаживании в условиях отделений реанимации и патологии.

Ограничения исследования

Не выявлены.

Интерпретация результатов исследования

У пациенток основной группы, отмечена более низкая масса тела до беременности, чем в группе сравнения, а показатели индекса массы тела в обеих группах соответствовали нормальным. Тем не менее, по литературным данным, для беременных с ГСД характерен высокий индекс массы тела [1–4, 7, 9]. Традиционно считалось, что чрезмерное потребление калорий и ожирение у матери, а также развитие ГСД связаны с крупными плодами, а не малыши к гестационному возрасту. Зарубежные исследования отметили связь между материнским ожирением и ЗРП. По данным F. Cody и соавт., отмечается положительная корреляция между увеличением индекса массы тела матери, аномальными результатами доплерографии и ЗРП. У беременных, страдающих ожирением, по сравнению с худыми женщинами отмечается гиперлипидемия, повышена склонность к воспалению, окислительному стрессу. Воспалительные и окислительные изменения в плаценте приводят к снижению митохондриального дыхания, выработке аденозинтрифосфорной кислоты в трофобласте и нарушению ее функции. Соответственно, материнское ожирение может рассматриваться как фактор риска ПН [22–24]. С другой стороны, исследование L. Sawant et al. демонстрирует, что низкий индекс массы тела у беременных приводит к уменьшению диаметра и массы плаценты.

Показана сильная корреляция между малыми размерами плаценты и ЗРП [23, 25]. Из вышесказанного следует, что дефицит или избыток веса у беременной может внести вклад в нарушение функции фетоплацентарного комплекса.

В предыдущую беременность у пациенток основной группы реже встречался ГСД, чем в группе сравнения. Преэклампсия осложняла течение как предыдущей, так и настоящей беременности чаще в основной группе, чем в группе сравнения. Полученный результат не противоречит исследованиям других авторов — известно, что ГСД относится к факторам риска гипертензивных расстройств, а патогенез ПН и преэклампсии схож. Установлено, что при преэклампсии, так же как при ГСД и ПН, развивается ДЭ, которая является связующей патогенетической единицей указанных осложнений. Состояние системной сосудистой дисфункции приводит к нарушению реологических свойств крови в микрососудистом русле, артериальной гипертензии и протеинурии [5, 26–29].

При настоящей беременности в основной группе анемия и внутрипеченочный холестаз встречались статистически значимо реже, чем в группе сравнения. По литературным данным, анемия во время беременности, наоборот, увеличивает вероятность развития ПН [29–31].

Более 70% гестационных анемий связаны с железодефицитом. Плацента является метаболически активным органом с большой потребностью в железе. Помимо доставки кислорода, железо в цитохромах катализирует выработку аденозинтрифосфорной кислоты, которая необходима для развития центральной нервной системы плода. Ещё железо требуется плоду для собственного метаболизма и доставки кислорода, а также для пополнения его запасов эндогенного железа, которые будут использованы в первые шесть месяцев постнатальной жизни. При железодефицитной анемии у беременных в I триместре повышаются риски формирования ЗРП, во II–III триместрах гестационная анемия связана с нарушенным развитием головного мозга у плода и железодефицитом у новорожденного [28, 30, 31]. Кроме того, существуют данные о связи анемии и ГСД. Анемия, развившаяся в I триместре беременности, ассоциирована с развитием ГСД [32].

У беременных из основной группы ПН представлена ЗРП, которая в большинстве случаев протекала в сочетании с НМПК. В структуре НМПК лидировало повышение ПИ в маточных артериях > 95 -го перцентиля. С вышесказанным связаны частота преждевременных родов и высокий удельный вес кесарева сечения. В соответствии с вышесказанным, показатели массы и роста новорожденных в основной группе были значимо ниже, чем в группе сравнения. Как следствие, дети пациенток из основной группы чаще требовали респираторной поддержки и дальнейшего выхаживания на втором этапе помощи новорожденным. Полученный результат не противоречит данным мировых исследований и еще раз указывает на необходимость продолжения изучения проблемы в целях улучшения качества оказания медицинской помощи беременным и новорожденным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сочетание ГСД без инсулинопотребности и ПН вносит значимый вклад в структуру осложнений беременности и перинатальной заболеваемости. Патогенез и факторы риска развития данных нозологий по отдельности в настоящий момент хорошо изучены, однако механизм возникновения ПН у пациенток с гестационными нарушениями углеводного обмена без инсулинопотребности до конца не известен. Требуются дальнейшие его исследования в связи с высоким риском преждевременного родоразрешения, кесарева сечения, а также дыхательных расстройств у новорожденных. Выявление предикторов формирования патологии фетоплацентарного комплекса и возможность ее прогнозирования у данного контингента больных позволят значимо снизить удельный вес перинатальных осложнений и улучшить исходы беременностей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, Pineda-Cortel MRB. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5003. <https://doi.org/10.3390/ijms21145003>
- Мищенко О.И., Мозес В.Г., Косинова М.В., Благовещенская О.П., Мозес К.Б., Рудаева Е.В., Захаров И.С., Елгина С.И. Гестационный сахарный диабет — современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;1:111–120. https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_111
- Mishenko OI, Mozes VG, Kosinova MV, Blagoveshenskaya OP, Mozes KB, Rudaeva EV, Zaharov IS, Elgina SI. Gestational diabetes mellitus — modern representations on epidemiology, pathogenesis, diagnostics and prevention of complications. *Zabaikal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2020;1:111–120 (In Russ.). https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_111
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
- Guzmán-Gutiérrez E, Arroyo P, Salsoso R, Fuenzalida B, Sáez T, Leiva A, Pardo F, Sobrevia L. Role of insulin and adenosine in the human placenta microvascular and macrovascular endothelial cell dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Microcirculation*. 2014;21(1):26–37. <https://doi.org/10.1111/micc.12077>
- Григорян О.Р., Михеев Р.К., Куринова А.Н., Чернова М.О., Сазонова Д.В., Ахматова Р.Р., Ибрагимова Л.И., Абсатарова Ю.С., Шереметьева Е.В., Дегтярева Е.И., Андреева Е.Н. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(3):78–86. <https://doi.org/10.14341/probl12756>
- Grigoryan OR, Mikheev RK, Kurinova AN, Chernova MO, Sazonova DV, Akhmatova RR, Ibragimova LI, Absatarova YuS, Sheremeteyeva EV, Degtyareva EI, Andreeva EN. Comparative impact analysis of risk factors on the course and outcomes of pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):78–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl12756>
- Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н., Данькова И.В., Трапезникова Ю.М., Чуканова А.Н. Роль дисфункции эндотелия в возникновении синдрома задержки роста плода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(3):21–26. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717321-26>
- Bashmakova NV, Tsyv'ian PB, Chistiakova GN, Dankova IV, Trapeznikova YuM, Chukanova AN. The role of endothelial dysfunction in fetal growth restriction. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(3):21–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush201717321-26>
- Armengaud JB, Ma RCW, Siddeek B, Visser GHA, Simeoni U. Offspring of mothers with hyperglycaemia in pregnancy: The short term and long-term impact. What is new? *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;145:155–166. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.07.039>
- Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022;43(5):763–793. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003>
- Diniz MS, Hiden U, Falcão-Pires I, Oliveira PJ, Sobrevia L, Pereira SP. Fetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus and maternal obesity: A potential threat for programming cardiovascular disease. *Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023;1869(8):166834. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2023.166834>
- Araújo Júnior E, Zamarian AC, Caetano AC, Peixoto AB, Nardozza LM. Physiopathology of late-onset fetal growth restriction. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(4):392–408. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04771-7>
- Szmuliowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):479–493. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.001>
- Gascho CL, Leandro DM, Ribeiro E Silva T, Silva JC. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(2):60–65. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598644>
- Bedell S, Hutson J, de Vrijer B, Eastbrook G. Effects of Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus on the Placenta: Current Knowledge and Targets for Therapeutic Interventions. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(2):176–192. <https://doi.org/10.2174/157016118666200616144512>
- Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, Pineda-Cortel MRB. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5003. <https://doi.org/10.3390/ijms21145003>
- Olmos-Ortiz A, Flores-Espinosa P, Díaz L, Velázquez P, Ramírez-Isarraraz C, Zaga-Clavellina V. Immunoendocrine Dysregulation during Gestational Diabetes Mellitus: The Central Role of the Placenta. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8087. <https://doi.org/10.3390/ijms22158087>
- Valero P, Cornejo M, Fuentes G, Wehinger S, Toledo F, van der Beek EM, Sobrevia L, Moore-Carrasco R. Platelets and endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Acta Physiol (Oxf)*. 2023;237(4):e13940. <https://doi.org/10.1111/apha.13940>
- Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Мусина Е.В., Ярмолинская М.И. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):185–191. <https://doi.org/10.14341/DM10228>
- Tral TG, Tolibova GK, Musina EV, Yarmolinskaya MI. Molecular and morphological peculiarities of chronic placental insufficiency formation caused by different types of diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2020;23(2):185–191 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM10228>
- Sehgal A, Dassios T, Nold MF, Nold-Petry CA, Greenough A. Fetal growth restriction and neonatal-pediatric lung diseases: Vascular mechanistic links and therapeutic directions. *Paediatr Respir Rev*. 2022;44:19–30. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2022.09.002>
- Benagiano M, Mancuso S, Brosens JJ, Benagiano G. Long-Term Consequences of Placental Vascular Pathology on the Maternal and Offspring Cardiovascular Systems. *Biomolecules*. 2021;11(11):1625. <https://doi.org/10.3390/biom11111625>
- Fisher JJ, Vanderpeet CL, Bartho LA, McKeating DR, Cuffe JSM, Holland OJ, Perkins AV. Mitochondrial dysfunction in placental trophoblast cells experiencing gestational diabetes mellitus. *J Physiol*. 2021;599(4):1291–1305. <https://doi.org/10.1113/JP280593>
- Morley LC, Debant M, Walker JJ, Beech DJ, Simpson NAB. Placental blood flow sensing and regulation in fetal growth restriction. *Placenta*. 2021;113:23–28. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.007>
- Cody F, Mullers S, Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary M, Kennelly M, McAuliffe F, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison J, Burke G, Dicker P, Tully E, Malone F; Perinatal Ireland Research Consortium. Correlation of maternal body mass index with umbilical artery Doppler in pregnancies complicated by fetal growth restriction and associated outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;154(2):352–357. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13586>
- Tanner LD, Brock And C, Chauhan SP. Severity of fetal growth restriction stratified according to maternal obesity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(10):1886–1890. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1773427>

24. Myatt L, Maloyan A. Obesity and Placental Function. *Semin Reprod Med.* 2016;34(1):42–49. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570027>
25. Sawant LD, Venkat S. Comparative Analysis of Normal versus Fetal Growth Restriction in Pregnancy: The Significance of Maternal Body Mass Index, Nutritional Status, Anemia, and Ultrasonography Screening. *Int J Reprod Med.* 2013;2013:671954. <https://doi.org/10.1155/2013/671954>
26. Аникеев А.С., Старцева Н.М., Грабовский В.М., Ордиянц И.М., Газарян Л.Г., Савичева А.М. Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом. *Доктор.Ру.* 2023;22(1):62–67. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-1-62-67>
27. Сахаутдинова И.В., Герасимова И.В. Гестационный сахарный диабет как возможный предиктор реализации поздней преэклампсии. *Медико-фармацевтический журнал «Пulse».* 2022;24(5):150–154. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-150-154>
28. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S745–S761. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577>
29. Badfar G, Shohani M, Soleymani A, Azami M. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(10):1728–1734. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1411477>
30. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):516–524. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.006>
31. Shi H, Chen L, Wang Y, Sun M, Guo Y, Ma S, Wang X, Jiang H, Wang X, Lu J, Ge L, Dong S, Zhuang Y, Zhao Y, Wei Y, Ma X, Qiao J. Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e2147046. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47046>
32. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Старцева Н.М., Дамирова С.Ф., Зюкина З.В., Аникеев А.С. Гестационный сахарный диабет и анемия: контрверсии патогенеза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(3):86–93. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13914>
33. Epishkina-Minina AA, Khamoshina MB, Startseva NM, Damirova SF, Zyukina ZV, Anikeev AS. Gestational diabetes mellitus and anemia: pathogenesis of contraversion. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2020;8(3):86–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13914>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сытых Ольга Николаевна ✉ — младший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2661-7001>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga N. Sytykh ✉ — Researcher, Ural Research Institute of Maternity and Child Care.

<https://orcid.org/0000-0003-2661-7001>

Путилова Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель научного отделения антенатальной охраны плода федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0015607-5093>

Natalya V. Putilova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Antenatal Fetal Protection, Ural Research Institute of Maternity and Child Care.

<https://orcid.org/0000-0015607-5093>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-74-87>

УДК: 616.43:616-056.52:616.1



Клиническое значение эндокринных нарушений в развитии синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с абдоминальным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией: обсервационное когортное исследование

А.Ю. Ионов¹, Е. А. Кузнецова¹, О.Г. Киндалёва¹, И.В. Крючкова^{1✉}, Э.Э. Поплавская², А.А. Авагимян³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350055, Россия

² Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», ул. Максима Горького, д. 80, г. Гродно, 230009, Республика Беларусь

³ Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, ул. Корюна, д. 2а, г. Ереван, 0025, Республика Армения

АННОТАЦИЯ

Введение. Висцеральное ожирение — известный предрасполагающий фактор для возникновения комплекса метаболических и эндокринологических нарушений, приводящих к артериальной гипертензии и сердечно-сосудистым осложнениям, а увеличение жесткости сосудистой стенки и появление синдрома раннего сосудистого старения являются современными ранними предикторами их развития. В литературе практически не встречаются исследования, отражающие изучение влияния изменений содержания тестостерона, кортизола, альдостерона в сыворотке крови на жесткость сосудистой стенки и развитие синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с висцеральным ожирением. **Цель исследования** — определить связь гиперкортизолемии, гиперальдостеронемии и гипотестостеронемии с жесткостью сосудистой стенки и наличием синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с висцеральным ожирением. **Методы.** Проведено обсервационное когортное исследование 78 мужчин в возрасте от 35 до 45 лет (средний возраст $38,1 \pm 6,5$ года) с диагнозами «абдоминальное ожирение» и «артериальная гипертензия 1-й степени». Среднее значение окружности талии составило $105,5 \pm 6,9$ см, артериального давления — систолического $152,5 \pm 5,0$ мм рт. ст., диастолического $92,5 \pm 5,0$. Сосудистый возраст у исследуемых пациентов ($n = 78$) составил $44,1 \pm 6,2$ года, что было статистически выше показателей паспортного возраста ($p < 0,001$). Исследуемые были разделены на подгруппы по уровню общего тестостерона (подгруппа 1 А, $n = 49$ — общий тестостерон $< 12,1$ нмоль/л, подгруппа 1 Б, $n = 29$ — общий тестостерон $\geq 12,1$ нмоль/л) и по содержанию кортизола в вечерней порции слюны (подгруппа 2 А, $n = 24$ — кортизол $> 4,5$ нмоль/л, подгруппа 2 Б, $n = 24$ — кортизол $\leq 4,5$ нмоль/л). Все пациенты, включенные в группы исследования, завершили его. Для оценки гормонального статуса в утренних образцах сыворотки крови исследовалось содержание общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды, и инсулина. Для оценки инсулинорезистентности рассчитывался индекс HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance). Концентрация общего тестостерона определялась методом усиленной хемилюминесценции (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J), а общего тестостерона глобулина, связывающего половые стероиды, и инсулина — методом отсроченной во времени флюоресценции. Содержание альдостерона определялось методом радиоиммунологического анализа, свободного кортизола и тестостерона — люминесцентным LIA-методом, расчет концентрации свободного и биодоступного тестостерона в сыворотке крови — с помощью интернет-калькулятора (issam.ch/freetesto.htm). Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс определялся на сфигмометре VaSera VS-15000N, сосудистый возраст рассчитывался автоматически на данном аппарате. Статистический анализ проводился на базе пакета прикладных программ Statistica 10.0 Windows (StatSoft, Inc., США). **Результаты.** Сосудистый возраст у пациентов с гипогонадизмом статистически значимо ($p < 0,001$) превышал показатели паспортного возраста и величину сосудистого возраста мужчин без гипогонадизма. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и сосудистый возраст также были статистически значимо выше у мужчин с признаками функционального гиперкортицизма ($p < 0,001$) в сравнении с подгруппой пациентов без гиперкортицизма. Сосудистый возраст и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс увеличивались при росте концентрации кортизола слюны 22^{00} ($r = 0,5$; $p < 0,05$) и уменьшались при увеличении уровня кортизола слюны 9^{00} ($r = -0,5$; $p < 0,05$). При увеличении концентрации альдостерона в сыворотке крови, полученной утром, данные параметры уменьшались ($r = -0,4$; $p < 0,05$), а при увеличении альдостерона в сыворотке крови в вечернее время — повышались ($r = 0,4$; $p < 0,05$). У 23% ($n = 18$) наблюдалась «инверсия» суточного ритма продукции кортизола — у данных мужчин уровень кортизола слюны 22^{00} превышал уровень кортизола слюны 9^{00} . Величины сосудистого возраста пациентов с «инверсией» продукции кортизола ($49,4 \pm 4,4$ года) статистически значимо ($p < 0,001$) отличались от сосудистого возраста пациентов с нормальными изменениями концентрации кортизола в слюне ($41,9 \pm 4,9$ года). Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс также был выше ($p < 0,001$) у мужчин с инвертированными колебаниями уровня кортизола в слюне ($7,51 \pm 0,62$) в сравнении с пациентами с нормальным суточным ритмом ($6,45 \pm 0,69$). При оценке концентрации альдостерона выявлено, что у 17% мужчин ($n = 13$) содержание альдостерона в вечерней порции сыворотки крови было выше, чем в утренней. У данных пациентов сосудистый возраст ($45,8 \pm 5,1$ года) был выше ($p < 0,001$), чем аналогичный показатель у мужчин с нормальными физиологическими изменениями уровня альдостерона ($41,6 \pm 5,7$ года). Такая же закономерность наблюдалась при сравнении показателей жесткости сосудистой стенки: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у мужчин с инвертированными изменениями концентрации альдостерона ($6,9 \pm 0,8$) был значимо выше ($p < 0,001$) в сравнении с данным показателем у мужчин с физиологическими изменениями уровня альдостерона в крови

© Ионов А. Ю., Кузнецова Е. А., Киндалёва О. Г., Крючкова И. В., Поплавская Э. Э., Авагимян А. А., 2024

($6,4 \pm 0,8$). **Заключение.** Эндокринологические нарушения у мужчин с висцеральным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией (функциональный гипогонадизм, функциональный гиперкортицизм, инвертированный суточный ритм продукции кортизола и альдостерона) способствуют развитию синдрома раннего сосудистого старения посредством повышения жесткости сосудистой стенки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, артериальная гипертензия, тестостерон, кортизол, альдостерон, сосудистый возраст, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, жесткость сосудистой стенки

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ионов А. Ю., Кузнецова Е. А., Киндалёва О. Г., Крючкова И. В., Поплавская Э. Э., Авагимян А. А. Клиническое значение эндокринных нарушений в развитии синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с абдоминальным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией: обсервационное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1): 74–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-74-87>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, Федеральной политике по защите прав субъектов («Общая практика») (US Federal Policy for the Protection of Human Subjects), Руководства Европейского медицинского агентства по надлежащей клинической практике (European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice), одобрено Независимым 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 № 106 от 17.12.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: А. Ю. Ионов, Е. А. Кузнецова, О. Г. Киндалёва, И. В. Крючкова, Э. Э. Поплавская, А. А. Авагимян — разработка концепции и дизайна исследования; Е. А. Кузнецова, О. Г. Киндалёва, И. В. Крючкова — сбор данных; А. Ю. Ионов, Э. Э. Поплавская, А. А. Авагимян — анализ и интерпретация результатов; Е. А. Кузнецова, О. Г. Киндалёва — обзор литературы, проведение статистического анализа; А. Ю. Ионов, Е. А. Кузнецова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; О. Г. Киндалёва, И. В. Крючкова, Э. Э. Поплавская, А. А. Авагимян — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Крючкова Ирина Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350055, Россия. E-mail: kruchkova.irina83@gmail.com

Получена: 10.04.2023 / Получена после доработки: 28.11.2023 / Принята к публикации: 12.01.2024

Clinical significance of endocrine disorders in the development of early vascular aging in males with abdominal obesity and concomitant arterial hypertension: An observational cohort study

Alexey Yu. Ionov¹, Elena A. Kuznetsova¹, Olga G. Kindalyova¹, Irina V. Kryuchkova^{1✉},
Evelina E. Poplavskaya², Ashot A. Avagimyan³

¹ Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Grodno State Medical University, Gorkogo str., 80, Grodno, 230009, Republic of Belarus

³ Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Koryun str., 2a, Yerevan, 0025, Republic of Armenia

ABSTRACT

Background. Visceral obesity is a risk factor in the development of metabolic and endocrine disorders leading to arterial hypertension and cardiovascular complications. Their early predictors include increased vascular stiffness and early vascular aging. The current literature lacks studies into the effects of changes in testosterone, cortisol, and aldosterone levels in serum on vascular stiffness and the development of early vascular aging in patients with visceral obesity. **Objective.** To determine the relationship between hypercortisolemia, hyperaldosteronemia, and hypotestosteronemia and vascular stiffness and the presence of early vascular aging in male patients with visceral obesity. **Methods.** An observational cohort study of 78 males aged 35–45 years (mean age 38.1 ± 6.5 years) diagnosed with abdominal obesity and grade 1 arterial hypertension was conducted. The mean waist circumference ranged 105.5 ± 6.9 cm; systolic and diastolic blood pressure ranged 152.5 ± 5.0 and 92.5 ± 5.0 mm Hg, respectively. The vascular age of the studied patients ($n = 78$) comprised 44.1 ± 6.2 years, which was statistically higher than their passport age ($p < 0.001$). The studied patients were divided into subgroups according to both total testosterone (< 12.1 nmol/l in subgroup 1A ($n = 49$) and ≥ 12.1 nmol/L in subgroup 1B ($n = 29$)) and cortisol in the evening saliva portion (> 4.5 nmol/L in subgroup 2A ($n = 24$) and ≤ 4.5 nmol/L in subgroup 2B ($n = 24$)). All the patients completed the study. To assess the hormonal status, the total testosterone sex steroid-binding globulin (SSBP) and insulin in morning serum samples were investigated. Insulin resistance was assessed based on the NOMA-IR index. The concentration of total testosterone was determined by enhanced chemiluminescence (Or-

tho-Clinical Diagnostics, J&J); the SSBP and insulin levels were determined by delayed fluorescence. Aldosterone content was determined by radioimmunoassay; free cortisol and testosterone were measured by luminescent LIA. Free and bioavailable testosterone concentrations in serum were calculated using an online calculator (issam.ch/freetesto.htm). The cardio-ankle vascular index (CAVI) was determined using a VaSera VS-15000N device, which automatically calculated the vascular age. Statistical analysis was performed using the Statistica 10.0 Windows package (StatSoft, Inc., USA). **Results.** The vascular age of patients with hypogonadism was statistically significantly ($p < 0.001$) higher than their passport age and the vascular age in males without hypogonadism. The CAVI and vascular age were also statistically significantly higher in males with functional hypercorticism ($p < 0.001$) compared with a subgroup of patients without hypercorticism. The vascular age and CAVI increased with an increase in the salivary cortisol concentration 22^{00} ($r = 0.5$; $p < 0.05$) and decreased with an increase in the salivary cortisol level 9^{00} ($r = -0.5$; $p < 0.05$). These parameters decreased with an increase in serum aldosterone obtained in the morning ($r = -0.4$; $p < 0.05$) and increased with an increase in serum aldosterone in the evening ($r = 0.4$; $p < 0.05$). In 23% ($n = 18$), an inversion of the daily rhythm of cortisol production was observed; in these patients, salivary cortisol levels of 22^{00} exceeded salivary cortisol levels of 9^{00} . The vascular age of patients with the inversion of cortisol production (49.4 ± 4.4 years) was statistically significantly ($p < 0.001$) different from that of patients with normal changes in salivary cortisol concentrations (41.9 ± 4.9 years). CAVI was also higher ($p < 0.001$) in males with inverted fluctuations in salivary cortisol levels (7.51 ± 0.62) compared to those with normal diurnal rhythm (6.45 ± 0.69). The results of aldosterone evaluation revealed that 17% of the patients ($n = 13$) had higher aldosterone levels in the evening serum portion compared to the morning serum portion. In these patients, the vascular age (45.8 ± 5.1 years) was higher ($p < 0.001$) than that in males with normal physiologic changes in aldosterone levels (41.6 ± 5.7 years). A similar pattern was observed when comparing vascular stiffness indices. Thus, the CAVI in men with inverted changes in aldosterone concentration (6.9 ± 0.8) was significantly higher ($p < 0.001$), compared to that in men with physiological changes in blood aldosterone levels (6.4 ± 0.8). **Conclusion.** Endocrinologic disorders in male patients with visceral obesity and concomitant arterial hypertension (functional hypogonadism, functional hypercorticism, inverted daily rhythms of cortisol and aldosterone production) contribute to the development of early vascular aging by increasing vascular stiffness.

KEYWORDS: obesity, arterial hypertension, testosterone, cortisol, aldosterone, vascular age, cardiac ankle vascular index, vascular stiffness

FOR CITATION: Ionov AY, Kuznetsova EA, Kindalyova OG, Kryuchkova IV, Poplavskaya EE, Avagimyan AA. Clinical significance of endocrine disorders in the development of early vascular aging in males with abdominal obesity and concomitant arterial hypertension: An observational cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2024;31(1): 74–87 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-74-87>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the article have been reviewed by a statistical editor of the Journal, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The conducted research was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki, US Federal Policy for the Protection of Human Subjects, the European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice. The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia), Minutes No. 106 of December, 2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: A.Yu. Ionov, E.A. Kuznetsova, O.G. Kindalyova, I.V. Kryuchkova, E.E. Poplavskaya, A.A. Avagimyan — research design and concept development; E.A. Kuznetsova, O.G. Kindalyova, I.V. Kryuchkova — data collection; A.Yu. Ionov, E.E. Poplavskaya, A.A. Avagimyan — analysis and interpretation of the results; E.A. Kuznetsova, O.G. Kindalyova — literature review, statistical analysis; A.Yu. Ionov, E.A. Kuznetsova — manuscript draft and its final version preparation; O.G. Kindalyova, I.V. Kryuchkova, E.E. Poplavskaya, A.A. Avagimyan — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors have approved the final version of the manuscript before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Irina V. Kryuchkova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Medicine, Kuban State Medical University. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: kruchkova.irina83@gmail.com

Submitted: 10.04.2023/ **Revised:** 28.11.2023/ **Accepted:** 12.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

Широко известно, что висцеральное ожирение является плацдармом для развития комплекса метаболических и эндокринологических нарушений, приводящих к развитию артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и их сердечно-сосудистых осложнений.

Поскольку висцеральное ожирение относят к так называемому «мужскому» типу, данная патология широко распространена в мужской популяции. По данным эпидемиологических исследований, ожирением страдают от 14 до 36% мужчин, причем его распространенность увеличивается с возрастом [1]. В развитии ожирения одну из ведущих ролей играют гормональные нарушения,

так как жировая ткань является эндокринным органом, при этом висцеральные адипоциты хорошо кровоснабжаются и имеют большую плотность рецепторов к стероидным гормонам [2]. К эндокринным аспектам патогенеза висцерального ожирения относят гиперпродукцию кортизола, альдостерона, а также дефицит тестостерона у мужчин.

Многими исследователями обнаружена не только высокая распространенность гипогонадизма у мужчин с ожирением (до 100% при окружности талии (ОТ) более 102 см) [3], но и связь между уровнем общего тестостерона в плазме, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа [4, 5].

Сходство метаболических нарушений, развивающихся при висцеральном ожирении и синдроме гиперкортицизма, не позволяет недооценивать вклад хронической гиперсекреции кортизола в его патогенез. Хроническая гиперкортизолемиа способствует постепенному развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гиперглюкагонемии, лептинорезистентности, благоприятствует дифференцировке преадипоцитов, подавляет термогенез [6].

Минералокортикоидные рецепторы обнаружены во многих тканях, в том числе в жировой [7]. Чрезмерная активация минералокортикоидных рецепторов, наблюдаемая при ожирении, способствует гипертрофии и дисфункции адипоцитов [7], усилению оксидативного стресса, высвобождению провоспалительных адипокинов и нарушению регуляции аутофагии адипоцитов [8]. Было выявлено, что гиперальдостеронизм способствует развитию гипертриглицеридемии, что, в свою очередь, играет непосредственную роль в развитии АГ и атеросклероза [9].

Учитывая, что одним из важнейших факторов формирования атеросклероза являются морфофункциональные изменения в стенках сосудов, прогностическое и клиническое значение этих изменений у больных с висцеральным ожирением является предметом многочисленных научных исследований [10–12]. Еще в 2008 г. P.M. Nilsson предложил понятие «раннего сосудистого старения» (РСС) (Early vascular aging, EVA) [13]. Оно предложено в качестве определения изменений сосудистой стенки, не свойственных человеку данного возраста и пола, и является новой концепцией для изучения больных с высоким сердечно-сосудистым риском, к которым относятся пациенты с метаболическим синдромом. Понятие «сосудистый возраст» (СВ) представляет собой маркер кумулятивного воздействия факторов риска и общего интегрального показателя развития многих хронических болезней (сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2-го типа, онкологических заболеваний) [14]. Расчет сосудистого возраста у пациентов может проводиться с использованием различных подходов. Однако многие существующие протоколы оценки жесткости сосудов не стандартизированы, для них не установлены процедуры контроля качества; существуют проблемы воспроизводимости результатов и их зависимости от оператора, а также сохраняется необходимость определения пороговых значений показателей. Большинство из этих недостатков лишен новый маркер жесткости артерий — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), который является наиболее современным параметром жесткости сосудистой стенки [15]. СЛСИ не зависит от уровня артериального давления, что делает его более точным и удобным при динамической оценке состояния больных [16].

Практически не проводились исследования, где изучалось бы влияние гипотестостеронемии, гиперкортицизма и гиперальдостеронизма на жесткость сосудистой стенки и, соответственно, на наличие синдрома раннего сосудистого старения, у пациентов с висцеральным ожирением, что и определило научно-практическое направление данного исследования.

Цель исследования — определить связь гиперкортизолемии, гиперальдостеронемии и гипотестостеронемии с жесткостью сосудистой стенки и наличием синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с висцеральным ожирением и эссенциальной артериальной гипертензией 1-й степени.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну обсервационного когортного клинического исследования. В исследование включены 78 мужчин в возрасте от 35 до 45 лет с диагнозами «абдоминальное ожирение» и «артериальная гипертензия 1-й степени». Исследование носило одномоментный характер.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе терапевтического и эндокринологического отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ГКБ № 1» МЗ КК) и заключалось в изучении связи гиперкортизолемии, гиперальдостеронемии и гипотестостеронемии с жесткостью сосудистой стенки и наличием синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с висцеральным ожирением и эссенциальной артериальной гипертензией 1-й степени, I–II стадии, находившихся на лечении в 2022–2023 гг. Все исследуемые пациенты поступали в медицинскую организацию в плановом порядке с целью уточнения диагноза и корректировки лечения.

Критерии соответствия

Критерии включения

Мужчины в возрасте от 35 до 45 лет с окружностью талии более 94 см, ИМТ = 30–39,9 кг/м² (1–2-й степени ожирения), эссенциальной артериальной гипертензией 1-й степени, I–II стадии, получающие антигипертензивную терапию ингибиторами АПФ и тиазидоподобным диуретиком, наличие письменного информированного согласия пациента.

Критерии не включения

В исследование не включались пациенты с 3-й степенью ожирения, с эссенциальной артериальной гипертензией 2-й и 3-й степеней, артериальной гипертензией III стадии, артериальной гипертензией вторичного генеза, сахарным диабетом, гипер- и гипотиреозом, заболеваниями гипофиза и надпочечников, принимающие гормональные препараты, верошпирон, работающие в ночную смену.

Критерии исключения

Отказ от участия в исследовании, отсутствие письменного добровольного согласия на участие в исследовании.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Отбор пациентов включал установление диагноза на основе клинических данных, результатов лабораторно-инструментального обследования в соответствии с национальными рекомендациями и принятыми клиническими протоколами.

Подбор участников в группы

Подбор участников исследования проводился на основании критериев соответствия. Проведено обследование 78 мужчин. Для определения влияния функционального гипогонадизма и гиперкортицизма на сосудистый возраст исследуемые пациенты были разделены на четыре подгруппы по уровню общего тестостерона (подгруппы 1 А и 1 Б) и по содержанию кортизола (подгруппы 2 А и 2 Б) в вечерней порции слюны. Точка разделения концентрации общего тестостерона (12 нмоль/л) использовалась в соответствии с рекомендациями по диагностике гипогонадизма у мужчин [17], для вечернего кортизола слюны точка разделения соответствовала верхней границе референсного диапазона 4,5 нмоль/л.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Основными показателями исследования явились содержание общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), в сыворотке крови и свободных форм тестостерона в сыворотке крови и слюне, свободного кортизола в слюне, альдостерона в сыворотке крови, а также сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и сосудистый возраст. Так же определялись в ходе исследования липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицериды, глюкоза, инсулин, индекс НОМА-IR, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД).

Дополнительные показатели исследования

Настоящим исследованием не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Концентрация общего тестостерона определялась методом усиленной хемилюминесценции (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J), а ГСПГ и инсулина — методом отсроченной во времени флуоресценции. Содержание альдостерона в утренних и вечерних образцах сыворотки крови определялось методом радиоиммунологического анализа. Содержание свободного кортизола и тестостерона в утренней (9⁰⁰) и вечерней (22⁰⁰) порциях слюны определялось люминесцентным LIA-методом (IBL-Гамбург, Германия). Расчет концентрации свободного и биодоступного тестостерона в сыворотке крови проводился математическим методом с помощью интернет-калькулятора (issam.ch/freetesto.htm) с использованием полученных значений общего тестостерона, ГСПГ и альбумина (формула 1):

$$FT = ([T] - (N \times [FT])) / (Kt \{SHBG - [T] + N [FT]\}), \quad (1)$$

где Kt — константа ассоциации SHBG для T, T — общий тестостерон, SGHB — глобулин, связывающий половые стероиды, а $N = Ka Ca + 1$, Ka — константа ассоциации альбумина для T, Ca — концентрация альбумина, а FT — фракция свободного T (пмоль/л).

Для оценки инсулинорезистентности рассчитывался индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [11] (формула 2):

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (Ед/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5. \quad (2)$$

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) определялся на сфигмометре VaSera VS-15000N (Fukuda,

Япония), сосудистый возраст рассчитывался автоматически на данном аппарате. СЛСИ рассчитывается на основании параметра жесткости β с учетом модифицированного уравнения Bramwell-Hill's [12] (формула 3):

$$\text{СЛСИ} = a \frac{2p}{\Delta P} \left[\ln \frac{P_s}{P_d} \right] PWV^2 + b, \quad (3)$$

где P_s и P_d — систолическое и диастолическое артериальное давление соответственно (мм рт. ст.), PWV — скорость пульсовой волны между сердцем и лодыжкой (м/с), ΔP : $P_s - P_d$, ρ — плотность крови (г/см³), a и b — константы. Аппарат VS-1500N позволяет определить сосудистый возраст исходя из жесткости сосудистой стенки.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Факторы, искажающие результаты проводимого исследования, были внесены в состав критериев невключения, таким образом, их влияние было устранено.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительного расчета размера выборки не проводилось.

Статистические методы

Статистический анализ проводился на базе пакета прикладных программ Statistica 10.0 Windows (StatSoft, Inc., США) Статистическая значимость различий определялась с помощью критерия Манна — Уитни. Корреляционные показатели рассчитывались методом ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Описательная статистика представлена в таблицах в виде медианы и интерквартильного размаха, в тексте — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Выборка исследования формировалась в соответствии с критериями включения и невключения. В зависимости от содержания общего тестостерона в сыворотке крови и свободного кортизола в вечерней порции слюны выделены следующие подгруппы: подгруппа 1 А — мужчины с гипогонадизмом — общий тестостерон $< 12,1$ нмоль/л, подгруппа 1 Б (подгруппа сравнения) — мужчины без гипогонадизма — общий тестостерон $\geq 12,1$ нмоль/л; подгруппа 2 А — пациенты с функциональным гиперкортицизмом — кортизол $> 4,5$ нмоль/л, подгруппа 2 Б (подгруппа сравнения) — кортизол $\leq 4,5$ нмоль/л). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Характеристика выборки (групп) исследования

Всего в исследование были включены 78 мужчин от 35 до 45 лет (средний возраст $38,1 \pm 6,5$ года). Ограниченный десятилетний возрастной интервал был выбран в связи с регламентируемой методикой расчета, т.е. прямой зависимостью жесткости сосудистой стенки и сосудистого возраста с паспортным возрастом, и предполагал корректность сравнения. Пациенты имели признаки абдоминального ожирения (окружность талии более 94 см), эссенциальной артериальной гипертензии 1-й степени,

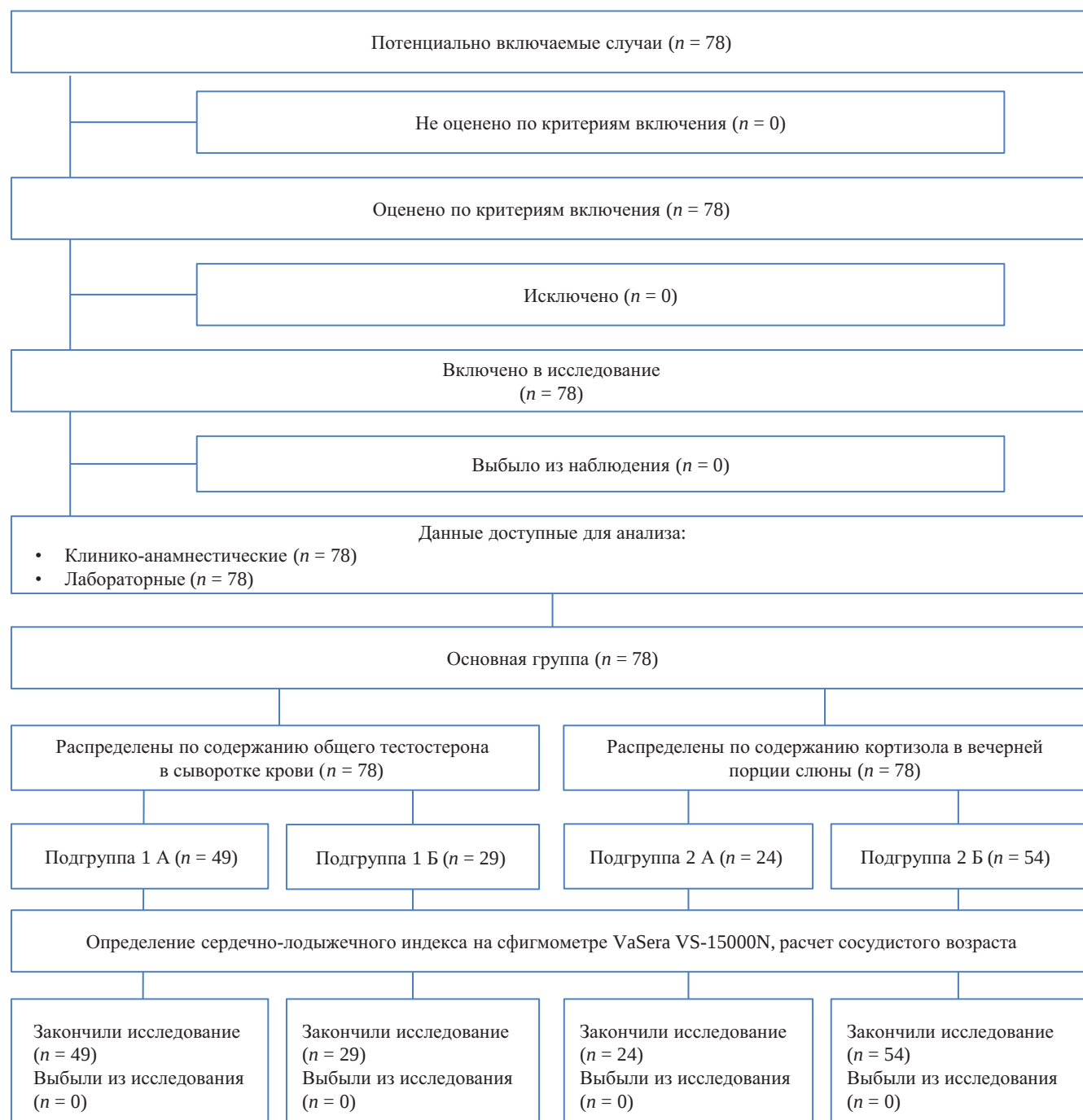


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. Research design

Note: compiled by the authors (according to the STROBE recommendations).

I–II стадии. Среднее значение окружности талии составило $105,5 \pm 6,9$ см. Средние значения артериального давления — САД $152,5 \pm 5,0$ мм рт. ст., ДАД $92,5 \pm 5,0$. Сосудистый возраст у исследуемых пациентов (n = 78) составил $44,1 \pm 6,2$ года, что было статистически значимо выше показателей паспортного возраста ($p < 0,001$).

Среди исследуемых пациентов были выделены мужчины с дефицитом тестостерона (n = 49) и без дефицита тестостерона (n = 29), мужчины с увеличением содержания

свободного кортизола в вечерней порции слюны (n = 24) и с нормальными значениями содержания свободного кортизола в слюне (n = 54). Показатели возраста и ИМТ в изучаемых подгруппах представлены в таблицах 1, 2.

Основные результаты исследования

Результаты сравнительного анализа изучаемых показателей представлены в таблицах 3, 4.

В подгруппе мужчин с дефицитом общего тестостерона выявлено статистически значимое снижение содержания

свободного расчетного, биодоступного тестостерона, свободного тестостерона в утренней и вечерней порциях слюны. У мужчин с гипогонадизмом, в сравнении с пациентами без гипогонадизма, выявлено статистически значимое увеличение уровня триглицеридов, холестерина ЛПНП, гликемии натощак, инсулина и индекса НОМА, САД, вечернего кортизола в слюне, альдостерона в вечерних образцах сыворотки крови. При этом кортизол в утренней порции слюны в данной подгруппе был статистически значимо ниже. Обращало на себя внимание значимое увеличение показателей сосудистого возраста и СЛСИ у пациентов с гипогонадизмом (табл. 3).

Умеренные статистически значимые отрицательные корреляции выявлены между содержанием глюкозы натощак и общим, свободным расчетным и биодоступным тестостероном ($r = -0,5$; $p < 0,05$); между уровнем триглицеридов и ЛПНП и общим, свободным расчетным и биодоступным тестостероном ($r = -0,4$; $p < 0,05$); между САД и свободным расчетным тестостероном ($r = -0,5$; $p < 0,05$), свободным тестостероном в утренней и вечерней порции слюны ($r = -0,4$; $p < 0,05$).

Установлена зависимость сосудистого возраста и СЛСИ от уровней САД и ДАД ($r = 0,5$; $p < 0,05$), гликемии натощак ($r = 0,5$; $p < 0,05$), общего тестостерона и свободного тестостерона слюны 22⁰⁰ ($r = -0,5$; $p < 0,05$), свободного

расчетного ($r = -0,6$; $p < 0,05$) и биодоступного тестостерона ($r = -0,7$; $p < 0,05$).

СЛСИ и сосудистый возраст также были выше у мужчин с признаками функционального гиперкортицизма (табл. 4).

В подгруппе пациентов с функциональным гиперкортицизмом наблюдалось статистически значимое увеличение показателей гликемии натощак, индекса НОМА, инсулина, альдостерона в вечерних образцах сыворотки крови и снижение концентрации общего, биодоступного и свободных форм тестостерона (в слюне 22⁰⁰ и расчетного уровня).

Путем корреляционного анализа выявлено, что при повышении содержания кортизола в вечерней порции слюны у исследуемых пациентов ($n = 78$) снижается уровень общего, свободного расчетного и биодоступного тестостерона и тестостерона слюны 22⁰⁰ ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Напротив, перечисленные параметры андрогенного статуса увеличивались вместе с ростом уровня кортизола слюны 9⁰⁰ ($r = 0,4$; $p < 0,05$). Таким образом, уровни кортизола и тестостерона зависели от времени суток. В таблице 3 также показано, что в подгруппе 1 А мужчин с гипогонадизмом концентрация кортизола в слюне в вечернее время была статистически значимо выше, а в утренние часы статистически значимо ниже в сравнении с пациентами 1 Б подгруппы без андрогенного дефицита.

Таблица 1. Медианные значения Me (25–75 %) параметров в отобранных подгруппах пациентов 1 А и 1 Б

Table 1. Median values Me (25–75 %) in the selected patient subgroups 1 А and 1 В

Параметры Me (25–75 %)	Подгруппа 1 А (общий тестостерон < 12,1 нмоль/л) ($n = 49$)	Подгруппа 1 Б (подгруппа сравнения) (общий тестостерон ≥ 12,1 нмоль/л) ($n = 29$)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	9 (8,1–10,35)	14,2 (13,3–16,0)	<0,001
Возраст, лет	38,9 (36,1–44,8)	37,8 (35,2–43,1)	=0,056
Окружность талии, см	110 (106,5–114)	102 (100–110)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	36,7 (33,9–39,2)	34,3 (31,8–37,4)	=0,063
Ожирение 1-й степени (абс./отн.)	19 (38,8 %)	15 (51,7 %)	=0,453
Ожирение 2-й степени (абс./отн.)	30 (61,2 %)	14 (48,3 %)	=0,420

Примечание: таблица выполнена авторами. Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ИМТ — Body Mass Index.

Таблица 2. Медианные значения Me (25–75 %) параметров в отобранных подгруппах пациентов 2 А и 2 Б

Table 2. Median values Me (25–75 %) in the selected patient subgroups 2 А and 2 В

Параметры Me (25–75 %)	Подгруппа 2 А (вечерний кортизол слюны > 4,5 нмоль/л) ($n = 24$)	Подгруппа 2 Б (подгруппа сравнения) (вечерний кортизол слюны ≤ 4,5 нмоль/л) ($n = 54$)	p
Вечерний кортизол слюны, нмоль/л	5,8 (4,8–8,7)	2,4 (1,5–3,4)	<0,001
Возраст, лет	38,9 (36,1–44,8)	37,8 (35,2–43,1)	=0,056
Окружность талии, см	110 (108–112)	103 (100–110)	=0,004
ИМТ, кг/м ²	36,7 (33,9–39,2)	34,3 (31,8–37,4)	=0,063
Ожирение 1-й степени (абс./отн.)	10 (41,7 %)	36 (66,7 %)	=0,151
Ожирение 2-й степени (абс./отн.)	14 (58,3 %)	18 (33,3 %)	=0,157

Примечание: таблица выполнена авторами. Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ИМТ — Body Mass Index.

Таблица 3. Медианные значения изучаемых параметров в сравниваемых подгруппах пациентов с наличием и отсутствием дефицита тестостерона

Table 3. Median values of the studied parameters in the compared patient subgroups with and without testosterone deficiency

Параметры Me (25–75 %)	Подгруппа 1 А (общий тестостерон < 12,1 нмоль/л) (n = 49)	Подгруппа 1 Б (подгруппа сравнения) (общий тестостерон ≥ 12,1 нмоль/л) (n = 29)	p
Свободный расчетный тестостерон, пмоль/л	212,5 (197–242)	305 (272–368)	<0,001
Биодоступный тестостерон, нмоль/л	5,80 (5,18–6,50)	8,14 (7,15–9,54)	<0,001
Тестостерон слюны 9 ⁰⁰ , пмоль/л	278 (243–332)	344 (284,5–397)	<0,001
Тестостерон слюны 22 ⁰⁰ , пмоль/л	227,5 (196–274,5)	316 (269–369)	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,4 (1,4–3,9)	1,5 (1,2–1,8)	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,73–1,12)	0,89 (0,78–1,04)	=0,456
ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,7–3,5)	2,7 (2,4–2,9)	<0,001
САД, мм рт. ст.	155 (150–160)	145 (140–150)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	95 (92,5–105)	100 (90–100)	=0,144
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,7–6,4)	5,1 (4,8–5,6)	<0,001
ИРИ, Ед/л	12,8 (8,5–17,15)	10,4 (5,7–14,1)	=0,036
НОМА-IR	2,95 (1,9–4,6)	2,32 (1,37–3,13)	=0,002
Кортизол слюны 9 ⁰⁰ , нмоль/л	9,25 (6,65–13,15)	16,2 (9,9–19,5)	<0,001
Кортизол слюны 22 ⁰⁰ , нмоль/л	4,8 (2,7–7,8)	3,1 (1,9–3,9)	<0,001
Альдостерон сыворотки крови утро, пмоль/л	266 (148–518)	439 (167–679)	=0,208
Альдостерон сыворотки крови вечер, пмоль/л	410 (219–651)	213 (176–356)	=0,007
СЛСИ	7,15 (6,69–7,69)	6,27 (5,91–6,79)	<0,001
СВ, лет	46,8 (43,6–50,6)	40,66 (38,1–44,3)	<0,001

Примечание: таблица выполнена авторами. Сокращения: ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИРИ — иммунореактивный инсулин; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, определенный инструментально; СВ — сосудистый возраст, определенный инструментально.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ЛПВП — high-density lipoproteins; ЛПНП — low density lipoprotein; САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ИРИ — immunoreactive insulin; НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; СЛСИ — CAVI determined instrumentally; СВ — vascular age determined instrumentally.

Таблица 4. Медианные значения изучаемых параметров в сравниваемых подгруппах пациентов с наличием и отсутствием функционального гиперкортицизма

Table 4. Median values of the studied parameters in the compared patient subgroups with and without functional hypercortisolism

Параметры Me (25–75 %)	Подгруппа 2 А (вечерний кортизол слюны > 4,5 нмоль/л) (n = 24)	Подгруппа 2 Б (вечерний кортизол слюны ≤ 4,5 нмоль/л) (n = 54)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,2–6,3)	5,2 (4,8–5,9)	=0,004
ИРИ, Ед/л	11,8 (8,5–16,7)	9,3 (5,7–14,9)	=0,011
НОМА-IR	2,96 (2,07–4,55)	2,32 (1,38–3,30)	=0,003
Общий тестостерон, нмоль/л	9,2 (8,1–11,2)	13,0 (10,4–14,9)	<0,001
Свободный расчетный тестостерон, пмоль/л	213 (196–281)	272 (221–333)	<0,001
Биодоступный тестостерон, нмоль/л	5,81 (5,18–7,24)	7,25 (6,04–8,91)	<0,001
Тестостерон слюны 9 ⁰⁰ , пмоль/л	291,5 (244–372)	311,5 (260,2–378,2)	=0,263
Тестостерон слюны 22 ⁰⁰ , пмоль/л	237 (190–295)	278,5 (235,9–364,0)	=0,002
Альдостерон сыворотки крови утро, пмоль/л	251 (148–543)	413 (168–577)	=0,394
Альдостерон сыворотки крови вечер, пмоль/л	450 (219–651)	222 (155–395)	=0,037
СЛСИ	7,11 (6,67–7,55)	6,53 (6,15–7,19)	=0,001
СВ, лет	46,6 (43,5–49,6)	42,5 (39,8–47,1)	=0,001

Примечание: таблица выполнена авторами. Сокращения: ИРИ — иммунореактивный инсулин; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, определенный инструментально; СВ — сосудистый возраст, определенный инструментально; ИМТ — индекс массы тела.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ИРИ — immunoreactive insulin; НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; СЛСИ — CAVI determined instrumentally; СВ — vascular age determined instrumentally; ИМТ — Body Mass Index.

Аналогичная тенденция прослеживалась между уровнем СЛСИ, сосудистым возрастом и концентрацией кортизола в слюне. Так, сосудистый возраст и СЛСИ положительно коррелировали с концентрацией кортизола слюны 22⁰⁰ ($r = 0,5$; $p < 0,05$) и отрицательно коррелировали с уровнем кортизола слюны 9⁰⁰ ($r = -0,5$; $p < 0,05$) (рис. 2). Похожие корреляции наблюдались между сосудистым возрастом, СЛСИ и концентрацией альдостерона (рис. 3): изменения уровня альдостерона в сыворотке крови, по-

лученной утром, отрицательно коррелировали с СЛСИ и сосудистым возрастом ($r = -0,4$; $p < 0,05$), а изменения концентрации альдостерона в утренних образцах сыворотки крови положительно коррелировали с указанными параметрами ($r = 0,4$; $p < 0,05$).

При оценке концентрации кортизола в утренней и вечерней порциях слюны у изучаемых пациентов выявлено, что у 23 % ($n = 18$) наблюдалась «инверсия» суточного ритма продукции кортизола — у данных мужчин

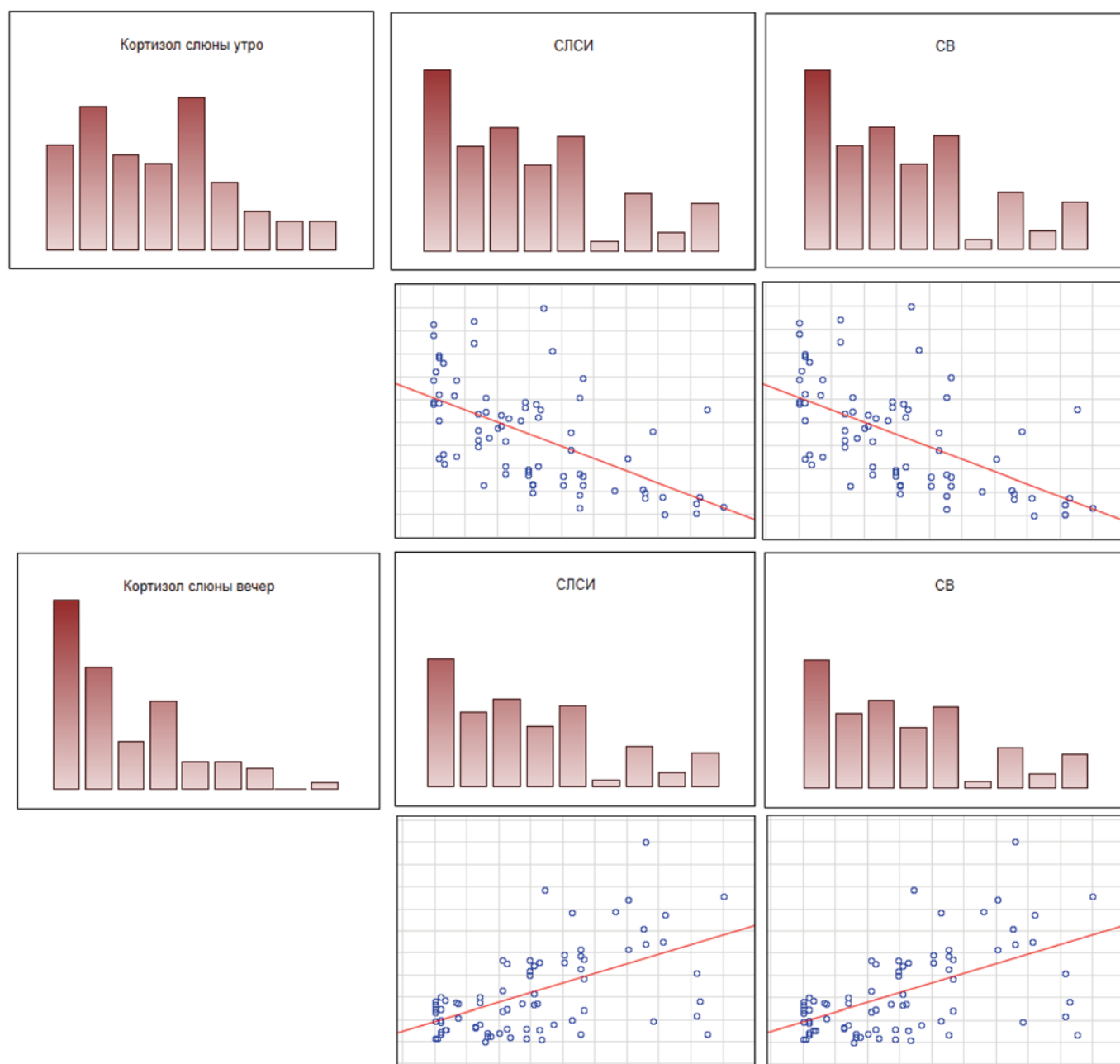


Рис. 2. Корреляции сосудистого возраста пациентов, СЛСИ и концентрации кортизола в слюне в утреннее и вечернее время ($p < 0,05$)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СВ — сосудистый возраст.

Fig. 2. Correlations of vascular age of patients, cardio-ankle vascular index (CAVI), and cortisol concentrations in saliva in the morning and evening ($p < 0.05$)

Note: compiled by the authors. Abbreviations: СЛСИ — CAVI, СВ — vascular age.

уровень кортизола слюны 22⁰⁰ превышал уровень кортизола слюны 9⁰⁰. Величины сосудистого возраста пациентов с «инверсией» продукции кортизола ($49,4 \pm 4,4$ года) статистически значимо ($p < 0,001$) отличались от сосудистого возраста пациентов с нормальными изменениями концентрации кортизола в слюне ($41,9 \pm 4,9$ года). СЛСИ также был выше ($p < 0,001$) у мужчин с инвертированными колебаниями уровня кортизола в слюне ($7,51 \pm 0,62$) в сравнении с пациентами с нормальным суточным ритмом ($6,45 \pm 0,69$).

У всех исследуемых пациентов уровень альдостерона находился в пределах референсных значений. При оценке концентрации альдостерона выявлено, что у 17% мужчин ($n = 13$) содержание альдостерона в вечерней порции сыворотки крови было выше, чем в утренней, т. е. наблюдалась инверсия суточных изменений концентрации альдостерона. У данных пациентов сосудистый возраст ($45,8 \pm 5,1$ года) был выше ($p < 0,001$), чем аналогичный показатель у мужчин с нормальными физиологическими изменениями уровня альдостерона ($41,6 \pm 5,7$ года). Такая же

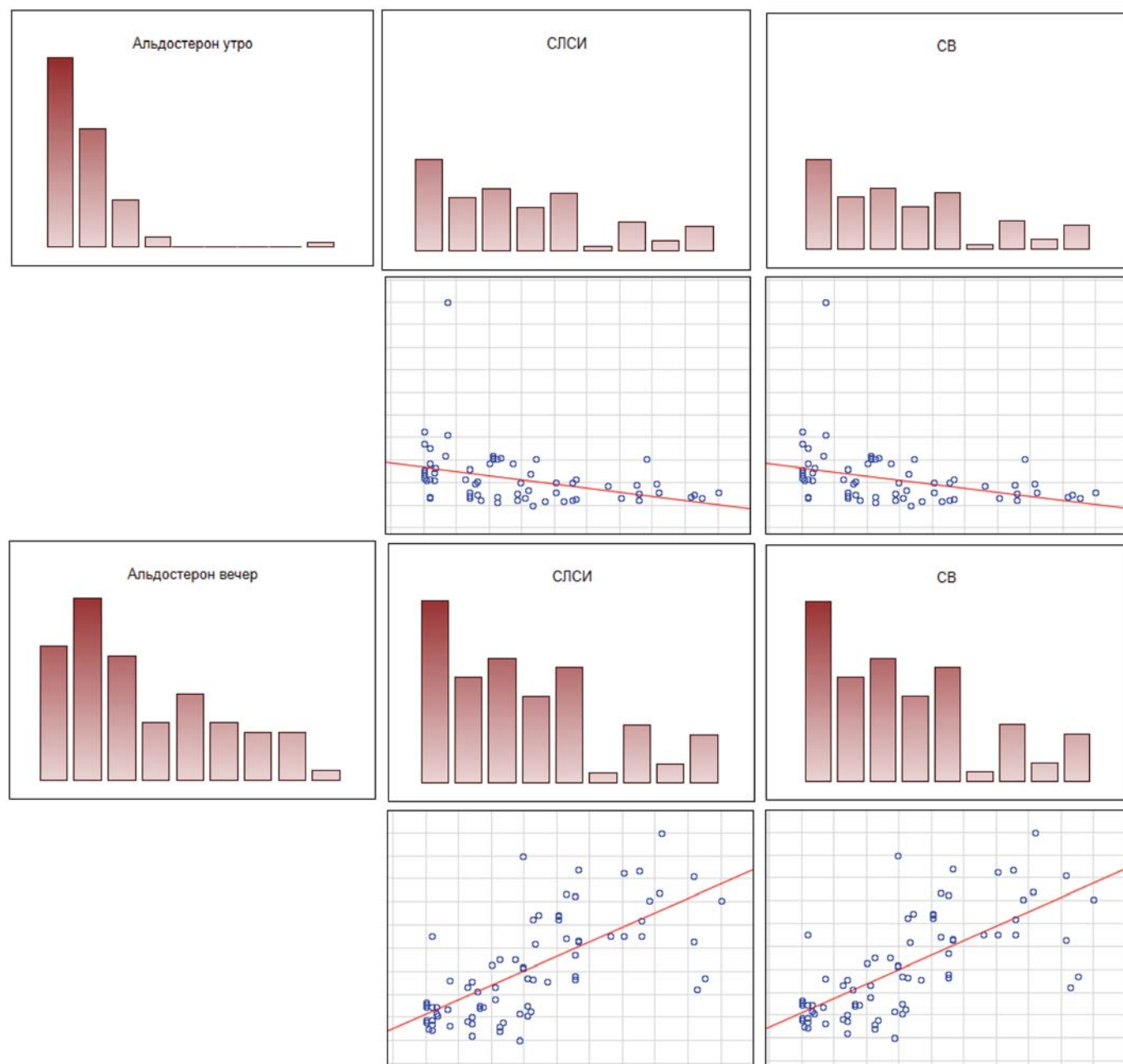


Рис. 3. Корреляции сосудистого возраста пациентов, СЛСИ и концентрации уровня альдостерона в сыворотке крови в утреннее и вечернее время ($p < 0,05$)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СВ — сосудистый возраст.

Fig. 3. Correlations of vascular age of patients, CAVI, and serum aldosterone levels in the morning and evening ($p < 0.05$)

Note: compiled by the authors. Abbreviations: СЛСИ — CAVI, СВ — vascular age.

закономерность наблюдалась при сравнении показателей жесткости сосудистой стенки: СЛСИ у мужчин с инвертированными изменениями концентрации альдостерона ($6,9 \pm 0,8$) был значимо выше ($p < 0,001$) в сравнении с данным показателем у мужчин с физиологическими изменениями уровня альдостерона в крови ($6,4 \pm 0,8$).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У пациентов с функциональным гипогонадизмом выявлено повышение жесткости сосудистой стенки (СЛСИ выше, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,001$)), наблюдается увеличение сосудистого возраста по сравнению с паспортным ($p < 0,001$) и величиной сосудистого возраста подгруппы сравнения ($p < 0,001$). У пациентов с функциональным гиперкортицизмом выявлено повышение жесткости сосудистой стенки (СЛСИ выше, чем в подгруппе сравнения ($p = 0,001$)), увеличение сосудистого возраста по сравнению с паспортным ($p < 0,001$) и величиной сосудистого возраста подгруппы сравнения ($p = 0,001$).

Как у пациентов с инвертированным суточным ритмом продукции кортизола, так и у пациентов с инвертированным суточным ритмом продукции альдостерона выявлено повышение жесткости сосудистой стенки: сердечно-сосудистый индекс выше, чем в группе с сохраненным физиологическим ритмом продукции кортизола ($p < 0,001$). Таким образом, эндокринологические нарушения у мужчин с висцеральным ожирением и сопутствующей АГ (функциональный гипогонадизм, функциональный гиперкортицизм, инвертированный суточный ритм продукции кортизола и альдостерона) способствуют развитию синдрома раннего сосудистого старения посредством повышения жесткости сосудистой стенки.

Ограничение исследования

Данное исследование было проведено на небольшой выборке пациентов. Кроме того, в исследование включались пациенты только мужского пола. Для продолжения работы требуется увеличение объема выборки и включение в исследование пациентов женского пола.

Интерпретация результатов исследования

Ранее при изучении синдрома раннего сосудистого старения основную роль в патогенезе его возникновения отводили повышению параметров жесткости сосудистой стенки, высокому уровню С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов, длине теломера. Наше исследование показало, что в развитии синдрома сосудистого старения важную роль играют также эндокринологические нарушения: гиперкортизолемиа, гипотестостеронемия, а также гиперальдостеронемия. Данные нарушения приводят к увеличению жесткости сосудистой стенки, тем самым опосредовано способствуя увеличению сосудистого возраста. Влияние дефици-

та тестостерона на состояние сосудистой стенки можно объяснить изменением продукции цитокинов, что было показано в других исследованиях. Так, тестостерон повышает уровень противовоспалительных цитокинов и снижает уровень провоспалительных цитокинов [18], поэтому у мужчин с ожирением и гипогонадизмом его протекторное действие на сосудистую стенку нивелируется, что приводит к увеличению СЛСИ и сосудистого возраста.

Доказано, что повышение концентрации кортизола при висцеральном ожирении ассоциировано с повышенным уровнем систолического и диастолического артериального давления, снижением уровня ЛПВП в сочетании с гипертриглицеридемией, гипергликемией натощак и увеличением резистентности к инсулину [19].

Наше исследование подтверждает данные об увеличении концентрации кортизола в вечерние и ночные часы при висцеральном ожирении [20, 21]. В ранее опубликованном нами исследовании были выявлены разнонаправленные корреляционные тенденции между уровнем кортизола в слюне в утренние и вечерние часы и содержанием тестостерона в крови и слюне [22]. В настоящей работе показано не только влияние утренних и вечерних концентраций кортизола на уровень тестостерона, но и изменение направления корреляций между СЛСИ, сосудистым возрастом и содержанием кортизола в слюне от времени суток. Выявлено, что сосудистый возраст выше у пациентов с инвертированными изменениями концентрации кортизола в слюне, когда вечерние уровни кортизола превышают утренние. Полученные данные можно объяснить нарушением циркадных ритмов активности оси гипоталамус — гипофиз — надпочечники, которым в настоящее время отводится одна из ведущих ролей в развитии висцерального ожирения [23].

Известно, что основным регулятором секреции альдостерона является система ренин-ангиотензин-II. Однако есть данные, свидетельствующие о стимуляции секреции альдостерона в надпочечниках при повышении продукции адренокортикотропного гормона или его экзогенном введении. Таким образом, продемонстрированные нами разнонаправленные зависимости сосудистого возраста, СЛСИ и уровня альдостерона в сыворотке крови в утренние и вечерние часы можно также связать с дерегуляцией циркадной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. При проведении литературного поиска нами найдено крайне мало сведений о нарушении циркадных ритмов продукции альдостерона. Похожие данные были получены только в исследовании, проведенном профессором Н.П. Гончаровым и соавторами на модели болезни Иценко — Кушинга, где в когорте пациентов с артериальной гипертензией было получено значимое многократное повышение концентрации альдостерона в ночные часы, в то время как у больных с нормальным артериальным давлением суточная динамика секреции альдостерона сохранялась [24–26].

Поскольку минералокортикоидные рецепторы присутствуют в жировой ткани и сосудах [7], а гиперальдостеро-

нения способствует развитию фиброза сосудистой стенки [8], то справедливым будет предположение, что избыточная продукция альдостерона при ожирении приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки, что, в свою очередь, повышает сосудистый возраст. Еще одним патогенетическим механизмом повышения жесткости сосудистой стенки и сосудистого возраста является чрезмерная активация минералокортикоидных рецепторов в жировой ткани [7], способствующая высвобождению провоспалительных адипокинов и увеличению окислительного стресса [27–29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жесткость сосудистой стенки — один из факторов, определяющих прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Выявление дополнительных клинических и лабораторных критериев, влияющих на формирование

раннего сосудистого старения, расширяет возможности диагностики и своевременных лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ожирением в исследуемом возрастном диапазоне. В данном исследовании выявлено, что эндокринологические нарушения у мужчин с висцеральным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией (функциональный гипогонадизм, функциональный гиперкортицизм, инвертированный суточный ритм продукции кортизола и альдостерона) способствуют развитию синдрома раннего сосудистого старения посредством повышения жесткости сосудистой стенки. Таким образом, исследование дополнило представления о патогенетических механизмах снижения эластичности сосудистой стенки. Перспективой продолжения данной работы является изучение влияния коррекции эндокринологических нарушений на жесткость сосудистой стенки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.В. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6:123–130. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Drapkina OM. Obesity in russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;6:123–130 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
2. Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, Herrero L, Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol*. 2021;192:114723. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114723>
3. Wang ZY, Li BC, Xing JJ, Liu SY, Zhang TT, Xu AM, Wang ZJ. Associations of waist circumference with sex steroid hormones among 4031 USA children and adolescents. *Asian J Androl*. 2023;25(4):505–511. <https://doi.org/10.4103/aja202284>
4. Хрипун И.А., Воробьев С.В. Гипогонадизм как коморбидность сахарного диабета 2-го типа. *FOCUS Эндокринология*. 2020;1:16–20. <https://doi.org/10.47407/ef2020.1.1.0002>
Khripun IA, Vorobyev SV. Hypogonadism as type 2 diabetes mellitus comorbidity. *FOCUS Endocrinology*. 2020;1:16–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.47407/ef2020.1.1.0002>
5. Gencer B, Bonomi M, Adorni MP, Sirtori CR, Mach F, Ruscica M. Cardiovascular risk and testosterone — from subclinical atherosclerosis to lipoprotein function to heart failure. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(2):257–274. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09628-2>
6. Abulizi A, Camporez JP, Jurczak MJ, Høyer KF, Zhang D, Cline GW, Samuel VT, Shulman GI, Vatner DF. Adipose glucocorticoid action influences whole-body metabolism via modulation of hepatic insulin action. *FASEB J*. 2019;33(7):8174–8185. <https://doi.org/10.1096/fj.201802706R>
7. Armani A, Marzolla V, Fabbri A, Caprio M. Cellular mechanisms of MR regulation of adipose tissue physiology and pathophysiology. *J Mol Endocrinol*. 2015;55(2):R1–10. <https://doi.org/10.1530/JME-15-0122>
8. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension*. 2018;72(3):537–548. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065>
9. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, Morgentaler A. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015;18(1):5–15. <https://doi.org/10.3109/13685538.2015.1004049>
10. Jenkins HN, Rivera-Gonzalez O, Gibert Y, Speed JS. Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance. *Obes Rev*. 2020;21(12):e13086. <https://doi.org/10.1111/obr.13086>
11. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2009;6(2):19–23. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5313>
Mayorov AYU, Urbanova KA, Galstyan GR. Methods for quantitative assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism*. 2009;6(2):19–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5313>
12. Гома Т.В., Цыренова А.А. Оценка взаимосвязи сосудистого возраста, определенного методом объемной сфигмографии, атерогенного индекса плазмы с основными клинико-лабораторными и гемодинамическими показателями при артериальной гипертензии. *Атеросклероз*. 2023;19(3):198–200. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-3-198-200>
13. Goma TV, Tsyrenova AA. Assessment of the relationship of vascular age, determined by volumetric sphygmography, atherogenic plasma index with the main clinical, laboratory and hemodynamic parameters in hypertension. *Atherosclerosis*. 2023;19(3):198–200. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-3-198-200>
14. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218–228. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655>
15. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. Синдром раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом: особенности течения и диагностики. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):50–62. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62>
Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Lutova VO, Popova EA. Early vascular aging in patients with metabolic syndrome: features of the course and diagnosis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(1):50–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62>
16. Заирова А. Р., Рогоза А. Н., Ощепкова Е.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Шальнова С.А., Трубаева И.А., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Бойцов С.А. Значение показателя артериальной жесткости «сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — CAVI» для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2967. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2967>
Zairova AR, Rogozha AN, Oshchepkova EV, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Shalnova SA, Trubacheva IA, Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Boytsov SA. Contribution of cardioankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2967 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2967>
17. Вернер В.А., Мельник М.В., Князева С.А. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс в диагностике, определении степени тяжести и риска поражения магистральных сосудов у пациентов с сердеч-

- но-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):87–93. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200599>
- Verner VA, Mel'nik MV, Knjazeva S.A. Cardio-ankle vascular index (CAVI) in diagnostics, risk and severity evaluation of magistral vessels lesion in patients with cardio-vascular diseases and type 2 diabetes. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):87–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200599>
17. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Камалов А.А., Мкртумян А.М., Халимов Ю.Ш., Ворохобина Н.В. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496–507. <https://doi.org/10.14341/omet12817>
 - Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kamalov AA, Mkrtumyan AM, Khalimov YuSh, Vorokhobina NV. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines “Male hypogonadism”. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(4):496–507 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12817>
 18. Bianchi VE. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. *J Endocr Soc*. 2018;3(1):91–107. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00186>
 19. Inoue K, Horwich T, Bhatnagar R, Bhatt K, Goldwater D, Seeman T, Watson KE. Urinary Stress Hormones, Hypertension, and Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2021;78(5):1640–1647. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.121.17618>
 20. Белая Ж.Е., Малыгина А.А., Гребенникова Т.А., Ильин А.В., Рожинская Л.Я., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Диагностические возможности исследования кортизола слюны в ходе малой пробы с дексаметазоном. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):13–21. <https://doi.org/10.14341/omet10117>
 - Belaya ZhE, Malygina AA, Grebennikova TA, Il'yin AV, Rozhinskaya LYa, Fadeev VV, Melnichenko GA, Dedov II. Diagnostic value of salivary cortisol in 1-mg dexamethasone suppression test. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(1):13–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet10117>
 21. Anderson AJ, Andrew R, Homer NZM, Hughes KA, Boyle LD, Nixon M, Karpe F, Stimson RH, Walker BR. Effects of Obesity and Insulin on Tissue-Specific Recycling Between Cortisol and Cortisone in Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1206–e1220. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa896>
 22. Кузнецова Е.А., Адамчик А.С., Гончаров Н.П., Кация Г.В. Диагностическое значение суточных колебаний свободных форм тестостерона и кортизола при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин до 50 лет. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(1):28–33. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-28-33>
 - Kuznetsova EA, Adamchik AS, Goncharov NP, Katsi GV. Diagnostic value of daily fluctuations in the free form of testosterone and cortisol in men with obesity and metabolic syndrome under the age of 50 years. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(1):28–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-28-33>
 23. Kalsbeek A, Su Y, Fliers E, Fleur S. *The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis: Circadian Dysregulation and Obesity*. In Russell J, Shipston M., editors. *Neuroendocrinology of Stress*. 2015;219–244. <https://doi.org/10.1002/9781118921692.ch10>
 24. Гончаров П.П. Альдостерон и функция сердечно-сосудистой системы (к 50-летию открытия альдостерона). *Проблемы Эндокринологии*. 2004;50(6):29–32. <https://doi.org/10.14341/probl11621>
 - Goncharov P.P. Aldosterone and cardiovascular function (to the 50th anniversary of the discovery of aldosterone). *Problems of Endocrinology*. 2004;50(6):29–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl11621>
 25. Jia G, Aroor AR, Sowers JR. The role of mineralocorticoid receptor signaling in the cross-talk between adipose tissue and the vascular wall. *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):1055–1063. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx097>
 26. Киреева В.В., Лепехова, С.А., Мансурова Л.Н., Дугарова С.С. Эпигенетические и молекулярно-генетические аспекты ожирения как фактора риска сердечно-сосудистых катастроф. *Евразийский Союз Ученых*. 2020;5(7(76)):39–44. <https://doi.org/10.31618/esu.2413-9335.2020.5.76.926>
 - Kireeva VV, Lepekhova SA, Mansurova LN, Dugarova SC. Epigenetic and molecular and genetic aspects of obesity as a risk factor of cardiovascular catastrophes. *Eurasian Union Scientists*. 2020;5(7(76)):39–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.31618/esu.2413-9335.2020.5.76.926>
 27. Ding YN, Tang X, Chen HZ, Liu DP. Epigenetic Regulation of Vascular Aging and Age-Related Vascular Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1086:55–75. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1117-8_4
 28. Min SH, Kim SH, Jeong IK, Cho HC, Jeong JO, Lee JH, Kang HJ, Kim HS, Park KS, Lim S. Independent Association of Serum Aldosterone Level with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Korean Adults. *Korean Circ J*. 2018;48(3):198–208. <http://dx.doi.org/10.4070/kcj.2017.0200>
 29. Keevil BG, Adaway J. Assessment of free testosterone concentration. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;190:207–211. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.008>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ионов Алексей Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0231-9261>

Кузнецова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9509-7869>

Киндалева Ольга Генриковна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0001-3390-6605>

Крючкова Ирина Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7584-9170>

Поплавская Эвелина Эдмундовна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель первой кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0009-0000-0203-5846>

Авагимян Ашот Арманович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии и клинической морфологии Ереванского государственного медицинского университета имени Мхитара Гераца.

<https://orcid.org/0000-0002-5383-8355>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexey Yu. Ionov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Internal Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0231-9261>

Elena A. Kuznetsova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9509-7869>

Olga G. Kindalyova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0001-3390-6605>

Irina V. Kryuchkova✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7584-9170>

Evelina E. Poplavskaya — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, First Department of Internal Medicine, Grondo State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0000-0203-5846>

Ashot A. Avagimyan — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi.

<https://orcid.org/0000-0002-5383-8355>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Синдром Маршалла: клинический случай

А.В. Бурлуцкая¹, А.В. Статова¹✉, В.Е.Триль¹, О.Ю. Зенкина¹, С.М. Богачева¹, Д.А. Иноземцева¹, Т.П. Шумливая²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350055, Россия

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Синдром Маршалла, также известный как PFAPA-синдром (the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis), является формой аутовоспалительного заболевания, которое проявляется периодической лихорадкой, афтозным стоматитом, фарингитом и/или лимфаденитом шеи. Это одно из самых распространенных детских аутоиммунных заболеваний, и часто остается недиагностированным из-за незнания клинических признаков. Поэтому можно предположить, что синдром Маршалла встречается гораздо чаще, чем диагностируется. Научная статья описывает клинический случай синдрома Маршалла у пятилетнего мальчика. В ней проведен ретроспективный анализ анамнеза пациента, характера течения заболевания, результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также описано лечение. Несмотря на сложность данной патологии, достигнут положительный результат в лечении ребенка. **Описание клинического случая.** Пятилетний мальчик был доставлен в кардиоревматологическое отделение в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края для обследования и уточнения диагноза. Родители мальчика жаловались на периодическое повышение температуры тела у ребенка. Во время приступов лихорадки в анализах крови отмечался лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов и повышение уровня С-реактивного белка. После окончания приступа все показатели приходили в норму. Из анамнеза стало известно, что в течение последних трех месяцев мальчик неоднократно госпитализировался в больницу с различными заболеваниями. Консультирован по линии санавиации, предварительный диагноз «Юношеский артрит, системный вариант. Аутовоспалительное заболевание?». Лабораторные исследования выявили у мальчика антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе-3 (cANCA), к миелопероксидазе (pANCA) и антинуклеарные антитела (ANA) в титре 1/160. Для дифференциальной диагностики было проведено генетическое обследование на семейную средиземноморскую лихорадку, однако мутаций в экзонах второго, третьего, пятого и десятого гена MEFV обнаружено не было. В итоге мальчику был поставлен диагноз «Аутовоспалительное заболевание. Синдром Маршалла». Ребенку назначили терапию глюкокортикостероидными препаратами и иммунодепрессантами, которая дала положительный эффект. После выздоровления мальчик был выписан из больницы под наблюдение педиатра по месту жительства. **Заключение.** Трудности в лечении таких больных заключаются прежде всего в верификации диагноза, поскольку на ранних стадиях клинические симптомы моногенных форм аутовоспалительных заболеваний и других заболеваний могут быть сходны с синдромом Маршалла. Пациенты подвергаются неоправданной массовой антимикробной терапии, что приводит к ухудшению качества их жизни на многие годы. Несвоевременная постановка диагноза не приводит к неблагоприятному исходу или инвалидности в связи с доброкачественным течением заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутовоспалительные заболевания, синдром Маршалла, синдром PFAPA, периодическая лихорадка, лихорадка неясного генеза

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Триль В.Е., Зенкина О.Ю., Богачева С.М., Иноземцева Д.А. Шумливая Т.П. Синдром Маршалла: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1): 88–98. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-88-98>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ: от законного представителя пациента (мамы) получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания — 10.12.2021 г.).

ВКЛАД АВТОРОВ: А.В. Бурлуцкая, А.В. Статова, В.Е. Триль, О.Ю. Зенкина, С.М. Богачева, Д.А. Иноземцева, Т.П. Шумливая — разработка концепции и дизайна исследования; С.М. Богачева, — сбор данных; А.В. Статова, В.Е. Триль, О.Ю. Зенкина, С.В. Богачева — обзор литературы, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А.В. Бурлуцкая, А.В. Статова, В.Е. Триль, Д.А. Иноземцева, Т.П. Шумливая — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили

© Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Триль В.Е., Зенкина О.Ю., Богачева С.М., Иноземцева Д.А., 2024

согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** 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. Адрес: пл. Победы, 1, г. Краснодар, Россия. E-mail: astatova@yandex.ru

Получена: 22.04.2023 / Получена после доработки: 12.12.2023 / Принята к публикации: 09.01.2024

Marshall syndrome: A case report

Alla V. Burlutskaya¹, Anastasia V. Statova¹✉, Viktoriya E. Tril¹, Oksana Yu. Zenkina¹, Sofia M. Bogacheva¹, Diana A. Inozemtseva¹, Tatyana P. Shumlivaya²

¹Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Children's Regional Clinical Hospital, Pobeda sq., 1, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Marshall syndrome, also known as the PFAPA syndrome, is an autoinflammatory disease characterized by periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. This widely common pediatric autoimmune disease often remains undiagnosed due to a lack of knowledge about its clinical features. Therefore, it can be assumed that Marshall syndrome is much more common than it is diagnosed. We describe a clinical case of Marshall syndrome in a five-year-old boy by retrospectively analyzing the patient's anamnesis, the course of the disease, the results of laboratory and instrumental studies. The treatment approach is also presented. Despite the complexity of this pathology, a positive result in the treatment of the child was achieved. **Clinical case description.** A five-year-old boy was admitted to the Cardio-Rheumatology Department of the Krasnodar Krai Children's Regional Clinical Hospital for examination and clarification of the diagnosis. The patient's parents complained of recurrent episodes of fever. During such episodes, the child's blood tests revealed leukocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), and increased C-reactive protein levels. After the end of the episode, all indicators returned to normal levels. The anamnesis showed that, during the previous three months, the boy had been repeatedly hospitalized with various diseases. The preliminary diagnosis was "Juvenile arthritis, systemic variant. Autoinflammatory disease?". Laboratory studies revealed antineutrophil cytoplasmic antibodies to proteinase-3 (cANCA), to myeloperoxidase (pANCA), and antinuclear antibodies (ANA) in a titer of 1/160. For differential diagnosis, genetic screening for familial Mediterranean fever was performed; however, no mutations in exons two, three, five, and ten of the MEFV gene were found. As a result, the child was diagnosed with "Autoinflammatory disease. Marshall syndrome." The prescribed therapy with glucocorticosteroid drugs and immunosuppressants produced a positive effect. After recovery, the boy was discharged from the hospital under the supervision of a pediatrician at the place of residence. **Conclusion.** Difficulties in the treatment of such patients lie, first of all, in the verification of the diagnosis. Indeed, at early stages, the clinical symptoms of monogenic forms of autoinflammatory diseases and other diseases may be similar to Marshall syndrome. As a result, the patients are subjected to unnecessary massive antimicrobial therapy, resulting in deterioration of their quality of life for many years. Untimely diagnosis does not result in an unfavorable outcome or disability due to the benign clinical course of the disease.

KEYWORDS: autoinflammatory diseases, Marshall syndrome, PFAPA syndrome, recurrent fever, fever of unclear genesis.

FOR CITATION: Burlutskaya AV, Statova AV, Tril VE, Zenkina OYu, Bogacheva SM, Inozemtseva DA, Shumlivaya TP. Marshall syndrome: A case report. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(1): 88–98 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-88-98>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author on a reasonable request.

INFORMED CONSENT: A legal representative of the patient (mother) provided written informed voluntary consent to participate in the study and publication of the description of the clinical case and photographs in a medical journal, including its electronic version (date of signing 10.12.2021).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: A.V. Burlutskaya, A.V. Statova, V.E. Tril, O.Yu. Zenkina, S.M. Bogacheva, D.A. Inozemtseva, T.P. Shumlivaya — concept formulation and study design; A.V. Statova, V.E. Tril, O.Yu. Zenkina, S.M. Bogacheva — literature review, manuscript draft and its revision; A.V. Burlutskaya, A.V. Statova, V.E. Tril, D.A. Inozemtseva, T.P. Shumlivaya — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Anastasia Vasilievna Statova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University. Address: Pobeda sq., 1, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: astatova@yandex.ru

Received: 22.04.2023/ Received after revision: 12.12.2023/ Accepted: 09.01.2023

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Маршалла (PFAPA-синдром (the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis)) — это периодический синдром, который относится к аутовоспалительным заболеваниям (AB3) и включает в себя лихорадку (*Periodic Fever*), фарингит (*Pharyngitis*), шейный лимфаденит (*Cervical Adenitis*) и афтозный стоматит (*Aphthous Stomatitis*) [1–3]. По последним данным, AB3 относятся к первичным иммунодефицитам, которые связаны с генетическим дефектом, при нарушении взаимодействия регуляторов воспаления, в отсутствие патогенного гена [4].

Такие пациенты приходят на прием к ревматологу, поскольку комплекс симптомов системного воспаления, характерный для AB3, часто напоминает проявления ревматических болезней [4].

Впервые этот синдром был описан в 1987 г. G. S. Marshall и его коллегами. Они обнаружили клинические признаки у 12 пациентов, которые испытывали эпизодические приступы лихорадки с частотой от 2 до 12 недель и продолжительностью от 3 до 5 дней. Лихорадка снималась только после приема кортикостероидов. Большинство пациентов вместе с лихорадкой страдали ангиной, афтозным стоматитом, лимфаденопатией, абдоминальными болями, ознобом и тошнотой [5–8]. Эпидемиологические исследования единичны, поэтому точная распространенность синдрома Маршалла не известна [9]. Синдром встречается во всем мире, причем частота его выявления не зависит от климатических поясов и этнических групп. Частота регистрации синдрома в мире составляет 2,3 на 10 000 детей. Заболевание чаще встречается у мальчиков в возрасте от 2 до 5 лет, хотя описаны и случаи с более ранними или поздними проявлениями (взрослые пациенты), а также семейные случаи [10, 11].

Остаются до сих пор недостаточно изученными этиология и патогенез заболевания, но, наиболее вероятно, они имеют полиэтиологическую природу [12]. Синдром характеризуется периодическими приступами лихорадки и аутовоспалительным фенотипом, хотя его особенность состоит в отсутствии мутации конкретного гена [13].

Нарушение аутоотолерантности — одна из главных характеристик аутоиммунных заболеваний. Основным медиатором воспаления и связанных с ним реакций является интерлейкин-1 (IL-1) [14, 15]. Механизм связан с врожденной дисиммунорегуляцией, регуляцией инфламмасы и цитокиновой дисфункцией. Инфламмаза представляет собой комплекс мультипротеинов, находящихся в цитоплазме нейтрофилов и макрофагов. При взаимодействии клеток организма с антигенами происходит активация образования и выделения провоспалительных цитокинов [16]. Синдром Маршалла также связан с наличием таких микроорганизмов, как вирус Эпштейна — Барр, латентные вирусы герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус, *Borrelia* и бактерий семейства *Brucellaceae* [9]. Микробиота миндалин также рассматривается как возможный триггер для развития приступа лихорадки, но роль конкретных микроорганизмов пока не доказана [17].

В настоящее время исследуются различные гены, предположительно ответственные за развитие заболевания (MEFV, CARD15, TNFR1A и NLRP3 и другие) [18, 19]. Связанные с инфламмасомой (в особенности NLRP3 и MEFV) особые варианты генов позволяют предположить их роль в цепочке патогенеза [20]. В случае здорового организма иммунные клетки справляются с высокой концентрацией IL-1, но в случае AB3 структура инфламмасы на генетическом уровне нарушается, что приводит к периодической патологической активации без воздействия внешних факторов и избыточной продукции IL-1, с которой иммунная система не может справиться [21, 22].

В начале очередного приступа пациенты могут почувствовать общую слабость, повышенную утомляемость и раздражительность, но характерный катаральный синдром отсутствует [23]. В половине случаев родители пациента могут предсказать день начала следующего приступа. Длительность интервалов между приступами может варьировать от 2 до 7 недель и со временем удлиниться. Фебрильная атака обычно проходит через 3–6 дней. Наиболее распространенные симптомы (70–90% случаев) включают фарингит или тонзиллит и лимфаденит шеи. Афтозный стоматит наблюдается у половины пациентов в первый день приступа. После приступа наблюдается быстрое разрешение лимфаденопатии, нормализация лабораторных показателей [10]. В промежутках между эпизодами лихорадки у детей симптомы отсутствуют [24].

Gary Marshall предложил критерии заболевания, позже Kenneth Thomas немного модифицировал их [10, 23]. Дебют лихорадочных эпизодов наблюдается у детей в возрасте до 5 лет с повторяющимися интервалами в промежутке от 26 до 30 дней. При этом не отмечаются признаки острых респираторных заболеваний, однако общее состояние может быть нарушено в сочетании с тонзиллитом, фарингитом, шейным лимфаденитом и афтозным стоматитом. Анализ крови показывает наличие маркеров острого воспаления, таких как лейкоцитоз, нейтрофилез, повышенная скорость оседания эритроцитов и уровень с-реактивного белка. Лечение глюкокортикостероидами дает быстрый эффект в купировании лихорадки. Между эпизодами лихорадки симптомы заболевания полностью отсутствуют. Физическое и нервно-психическое развитие ребенка находятся в норме, а к подростковому возрасту происходит полное выздоровление.

У некоторых пациентов также отмечается умеренное повышение уровня иммуноглобулина А (IgA) до 300 мг/л. Вирусологические и бактериологические исследования обычно не используются для рутинных диагностических целей, так как они не дают характерных результатов. Диагноз синдрома обычно ставится по-быстрому (за 2–4 часа) снижению температуры после приема преднизолона (1 мг/кг) и отсутствию эффекта от антибактериальной терапии [25].

Постановка диагноза основывается на клинических критериях и исключении других возможных причин периодической лихорадки [25].

При дифференциальной диагностике синдрома Маршалла необходимо учитывать другие аутоиммунные заболевания с рецидивирующей лихорадкой, такие как семейная средиземноморская лихорадка, синдром TRAPS (TNF-рецептор ассоциированный периодический синдром), синдром гипериммуноглобулинемии D и др. [26]. АВЗ нередко имеют сходство между друг другом, поэтому для верификации заболеваний важно выявление мутаций в причинных генах [13].

Семейная средиземноморская лихорадка поражает преимущественно людей в определенных регионах (арабские страны, Армения, Турция, Израиль), однако может наблюдаться и в других местах. Характерен аутосомно-доминантный тип наследования, причина кроется в мутации в гене MEKV. Основные клинические проявления связаны с эпизодами лихорадки (до 40 °C и выше) продолжительностью от 6 до 96 часов, интервалы между атаками составляют 3–4 недели; проявляются острой абдоминальной болью, острой болью в грудной клетке; эритематозной сыпью на голенях и стопах; гепато- и спленомегалией. Терапия колхицином уменьшает частоту приступов и выраженность заболевания [26].

Синдром гипериммуноглобулинемии D является редким заболеванием, которое проявляется периодической лихорадкой и дефицитом мевалонаткиназы. Он обычно начинается в первые 6 месяцев жизни и проявляется в виде высокой лихорадки с ознобами, продолжительностью от 3 до 7 дней, которая повторяется раз в 2–6 недель. В большинстве случаев лихорадка сопровождается шейной лимфоаденопатией одно- или двусторонней, болезненной пятнисто-папулезной сыпью, болью в животе, увеличением селезенки и печени, а также артралгиями, рвотой и диареей [22, 26].

TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome) — это периодический синдром, связанный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (TNF) и вызванный мутацией гена TNFRSF1A. Этот синдром проявляется периодическими эпизодами лихорадки продолжительностью от 7 до 21 дня, сопровождающимися болезненными эритематозными высыпаниями на коже, периорбитальной эритемой, артралгиями или артритом, иногда с болями в животе и груди, а также повышением уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А — САА), при этом отсутствуют аутоантитела [27].

В лечении синдрома Маршалла основная задача включает в себя увеличение интервалов между обострениями и контроль фебрильных атак. Глюкокортикостероиды (преднизолон в дозе 1–2 мг/кг/сут) помогают снять симптомы в течение нескольких часов. Это также уменьшает тяжесть приступов и увеличивает период между эпизодами лихорадки [10].

Согласованный план лечения, разработанный исследовательской группой «Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance» (CARRA) в 2020 году, включает в себя четыре основных стратегии: антипиретическую терапию для прекращения приступов заболевания, применение глюкокортикостероидов, профилактическое лечение ци-

метидином или колхицином, а также тонзиллэктомиию в качестве отдельной процедуры или в сочетании с аденотомией. В прошлом циметидин использовался в качестве профилактического лечения синдрома Маршалла, однако теперь его применение почти прекращено. Некоторые исследования показали, что использование колхицина увеличивает промежутки между приступами заболевания, что делает его препаратом второй линии для снижения частоты атак [28].

Синдром Маршалла считается доброкачественным заболеванием среди всех АВЗ. Через 4–8 лет наблюдается спонтанное исчезновение его проявлений, в отличие от других аутоиммунных заболеваний, не приводит к развитию амилоидоза [28].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Пациент И., мальчик 5 лет, поступил переводом из государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская больница города Армавира» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ДБ г. Армавира» МЗ КК) на обследование и уточнение диагноза в кардиоревматологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ) 30.09.2021 г. с жалобами на периодическое повышение температуры до фебрильных цифр.

Из анамнеза заболевания известно, что заболевание началось 06.07.21 года, когда пациент поступил на стационарное лечение по месту жительства в ГБУЗ «ДБ г. Армавира» МЗ КК с диагнозом «Острый бронхит, синдром бронхиальной обструкции. Острый назофарингит». При обследовании в клиническом и биохимическом анализах кровь без патологии, назначено лечение с применением жаропонижающих, противовирусных и бронходилатирующих препаратов. Выписан в удовлетворительном состоянии. 04.08.21 появились жалобы на повышение температуры до 38 °C, слабость; родители обратились в поликлинику по месту жительства. При лабораторной диагностике: общий анализ крови соответствует норме, выставлен диагноз: «ОРВИ. Острый назофарингит». Назначено лечение с применением противовирусной и симптоматической терапии с положительным эффектом. 23.08.2021 г. мальчик повторно госпитализирован в педиатрическое отделение ГБУЗ «ДБ г. Армавира» МЗ КК с жалобами на кашель, слабость и нарастающую одышку. По результатам рентгенологического исследования и лабораторной диагностики выставлен диагноз «Внебольничная пневмония, правосторонняя нижнедолевая, среднетяжелая», назначено лечение: антибактериальная и симптоматическая терапия, муколитические препараты. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии. 21.09.2021 г. пациента стали беспокоить жалобы на боль в правом ухе, насморк и повышение температуры до фебрильных цифр каждые 2–3 дня, в связи с чем его госпитализировали в отделение отоларингологии ГБУЗ «ДБ г. Армавира» МЗ КК с диагнозом «Острый

средний серозный отит». В гемограмме отмечался лейкоцитоз $24,0 \times 10^9/\text{л}$ (нормальное значение $4,23\text{--}9,07 \times 10^9/\text{л}$). Назначена антибактериальная, симптоматическая и физиотерапия. Весь период госпитализации состояние ребенка оставалось среднетяжелым за счет лихорадки и интоксикационного синдрома. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) тазобедренных, коленных и голеностопных суставов: по передней поверхности правого голеностопного сустава определяется выпот шириной 2,0 мм, однородного характера. В связи с этим была проведена консультация по линии санавиации с кардиологом ГБУЗ ДККБ и установлен диагноз «Юношеский артрит с системным началом. Аутовоспалительное заболевание?». Был рекомендован перевод в ГБУЗ ДККБ в кардиоревматологическое отделение для дальнейшего обследования и уточнения диагноза.

Анамнез жизни: мальчик 5 лет, от второй беременности, протекавшей на фоне анемии. Роды срочные, физиологические, на 36 неделе, с нормальными показателями физического развития, масса тела 2700 г, длина — 51 см. Мальчик рос и развивался по возрасту, прививки по календарю. До года болел 1 раз вирусным заболеванием, после года часто болел ОРЗ, отиты, бронхиты.

Аллергологический анамнез: аллергическая реакция на антибактериальный препарат (ванкомицин).

Наследственный анамнез: со слов мамы неотягощен.

Физикальная диагностика

Общее состояние средней степени тяжести. Рост 106 см, вес 17,3 кг. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы физиологической окраски, чистые. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Слизистые чистые, зев не гиперемирован. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Деформации суставов нет, движения не ограничены. Дыхание через нос свободное, перкуторно над всей поверхностью ясный легочный звук. В легких по всей поверхности везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД 25 в мин. Область сердца визуально не изменена. Систолическое дрожание пальпаторно не определяется. Границы сердца: верхняя — 2-е ребро слева, правая — на 1,0 см кнаружи от правого края грудины, левая — по среднеключичной линии. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Пульс симметричный. ЧСС 124 уд. в мин. АД 90/65 мм рт. ст. Язык влажный, живот мягкий, безболезненный. Печень +5,0 см, край мягкий, эластичный. Селезенка +0,5–1,0 см. Стул оформленный, регулярный. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Почки не пальпируются, мочеиспускание свободное.

Предварительный диагноз

На основании жалоб (периодические приступы лихорадки до фебрильных цифр), анамнеза заболевания (периодичность приступов лихорадки, полное отсутствие симптомов заболевания между лихорадками), данных физикальной диагностики (гепатоспленомегалия; нормальные физическое и нервно-психическое развитие ребенка) установлен диагноз «Юношеский артрит с системным началом. Аутовоспалительное заболевание?».

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз у пациента И. представлены на рисунке 1.

Диагностические процедуры (проведены в ГБУЗ ДККБ)

Лабораторные исследования (нормативные значения указаны в скобках)

Общий анализ крови (от 2.10.2021 г.): осуществлялся динамический мониторинг лабораторных показателей, превышающих пороговые значения (табл. 2)

Биохимическое исследование крови (от 02.10.2021 г., нормативные значения указаны в скобках): общий белок 78 г/л (59–80 г/л), глюкоза 4,1 ммоль/л (3,3–5,6 ммоль/л), билирубин общий 20,3 мкмоль/л (0–21 мкмоль/л), аланин-аминотрансфераза (АЛТ) 12 ЕД/л (0–40 ЕД/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) 21 ЕД/л (0–47 ЕД/л), креатинин 38 мкмоль/л (27–62 мкмоль/л), мочевины 3,2 ммоль/л (1,8–7,5 ммоль/л), щелочная фосфатаза 240 ЕД/л (125–369 ЕД/л). Зарегистрировано повышение С-реактивного белка (СРБ) в динамике (табл. 2)

Иммунологическое исследование (от 02.10.2021 г., нормативные значения указаны в скобках): перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (рАНЦА) — положительно (отрицательно), цитоплазматические антинейтрофильные цитоплазматические антитела (сАНЦА) — положительно (отрицательно), антинуклеарные антитела (АНА) в титре 1/160 (отрицательно), криоглобулины 0,090 ед. опт. пл. (0–0,060 ед. опт. пл.), циркулирующие иммунные комплексы общая фракция 0,080 ед. опт. пл. (0,040–0,100 ед. опт. пл.), антитела к циклическому цитруллиновому пептиду 1,4 ед/мл (0–5 ед/мл), кардиолипиды класса IgG 2,0 ед/мл (0–10 ед/мл), кардиолипиды класса IgM 0,9 ед/мл (0–7,0 ед/мл).

Посев отделяемого из зева (от 2.10.2021 г.): *S. viridans* умеренный рост.

Генетическое исследование (от 13.10.2021 г., выполнено на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»): на семейную средиземноморскую лихорадку — мутаций в экзонах 2, 3, 5 и 10-го гена MEFV не обнаружено.

Инструментальные исследования (проведены в ГБУЗ ДККБ)

Компьютерная томография (КТ) легких (от 13.10.2021 г.): КТ признаков очаговой и инфильтративной патологии легких не выявлено.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (от 13.12.2021 г.): гепатоспленомегалия, умеренное увеличение лимфоузлов брюшной полости.

Ультразвуковое исследование тазобедренных, коленных и голеностопных суставов (от 30.09.2021 г.): эхографические признаки минимальных явлений синовита правого голеностопного сустава.

Проведена реакция Манту (от 5.10.2021 г.) с 2 ТЕ — инфильтрат диаметром 8 мм.



Рис. 1. Временная шкала хронологии развития болезни пациента И., ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращения: ГБУЗ ДККБ — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница»; ГБУЗ «ДБ г. Армавира» МЗ КК — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская больница города Армавира» Министерства здравоохранения Краснодарского края; УЗИ — ультразвуковая диагностика.

Fig. 1. Timeline of patient I.'s chronology, key events, and prognosis

Note: the flowchart was compiled by the authors (according to CARE recommendations). Abbreviations: ГБУЗ ДККБ — Krasnodar Krai Children's Regional Clinical Hospital; ГБУЗ «ДБ г. Армавира» МЗ КК — Armavir Children's Hospital; УЗИ — ultrasonic diagnostics.

Таблица 1. Динамика уровня скорости оседания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов со 2-го по 11-е сутки госпитализации

Table 1. Dynamics of the level of erythrocyte sedimentation rate, leukocytes, platelets from the 2nd–11th day of hospitalization

Показатель	Нормативные значения	2-е сутки	6-е сутки	11-е сутки
СОЭ, мм/час	2–10	32	17	22
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5–12	23,1	20,4	15
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	150–400	665	616	450

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: the table was compiled by the authors.

Таблица 2. Динамика уровня С-реактивного белка со 2-го по 11-е сутки госпитализации

Table 2. Dynamics of C reactive protein levels from the 2nd–11th day of hospitalization

Показатель	Нормативные значения	2-е сутки	6-е сутки	11-е сутки
СРБ, мг/л	0–5	14	16	10

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: the table was compiled by the authors

Консультация специалистов

Консультация фтизиатра (от 11.10.2021 г.): инфицированность микобактерией туберкулеза, 6 А группа диспансерного учета. Наблюдение по группе риска.

Клинический диагноз

На основании жалоб (периодические приступы лихорадки), анамнеза заболевания (периодичность приступов лихорадки до фебрильных цифр, отсутствие симптомов

заболевания между приступами лихорадки), данных физикальной диагностики (гепатоспленомегалия; нормальные физическое и нервно-психическое развитие ребенка), лабораторной диагностики (лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ, повышение СРБ; рАНЦА+; сАНЦА+; АНА+), инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, умеренное увеличение лимфоузлов брюшной полости) был установлен диагноз «Аутовоспалительный синдром (гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, периодическая лихорадка), неуточненный. Периодическая болезнь?».

Дифференциальная диагностика

Хотя существуют диагностические критерии, диапазон признаков распространяется почти на все заболевания. Синдром Маршалла чаще всего дифференцируют с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ), особенно у маленьких детей. Первые проявления заболевания обычно проявляются в детском или юношеском возрасте, и 75–89% пациентов отмечают дебют до достижения 20 лет. ССЛ характеризуется этнической предрасположенностью, включая представителей еврейской, арабской, турецкой и армянской национальностей. Клинические проявления ССЛ связаны с эпизодами высокой температуры (до 40 °C и выше), между которыми есть перерывы в 3–4 недели, приступы длительностью от 6 до 96 часов, острой болью в животе и груди, артритом, эритематозной сыпью на голенях и подошвах, гепатомегалией и спленомегалией. В лечении ССЛ используют колхицин. Однако боль в случае ССЛ чаще всего вызвана развитием асептического перитонита, который приводит этих пациентов в отделение хирургии. Согласно литературным данным, до 55–75% операций у пациентов с ССЛ являются необоснованными, что влияет на качество их жизни [24]. Синдром Маршалла также следует отличать от гипериммуноглобулинемии D, так как у заболевания есть схожие клинические симптомы. Из всех АВЗ заболеваний синдром Маршалла отличается предсказуемостью приступов (родители могут указать точную дату обострения), быстрым эффектом на кортикостероидную терапию и хорошим прогнозом во время межприступного периода, без ухудшения качества жизни.



Рис. 2. Пациент И. Переднешейная лимфаденопатия (обозначено фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 2. Patient I. Anterior cervical lymphadenopathy (marked with a figure)

Note: the photograph was taken by the authors.

Медицинские вмешательства

Поскольку рандомизированных клинических исследований по терапии синдрома РFAPA в мировой практике не проводилось, стандартизированного протокола лечения в настоящее время также нет. При первой госпитализации в кардиоревматологическом отделении ГБУЗ ДККБ с 30.09.2021 по 13.10.2021 г. ребенку была назначена терапия кларуктам (500 мг 3 р/сут в течение 12 суток), азитромицин (150 мг 1 р/сут в течение 3 суток), флуконазол (50 мг 2 раза в сутки в фиксированные даты), ибупрофен (5 мг/100 мг по 3 мл 3 р/сут 5 суток), фолиевая кислота (1 мг раз в сутки 3 суток).

После выписки рекомендовано продолжить лечение: Цефиксим 5,0 мл/200 мг по 5,0 мл 1 раз в сутки 2 недели, затем контроль общего анализа крови. Гидроксихлорохин 0,2 г по ½ табл. на ночь в течение 3 мес., при повышении температуры — НПВС (ибупрофен 10 мг/кг/сут) 3 раза в сутки 5 дней.

При повторной госпитализации в кардиоревматологическом отделении ГБУЗ ДККБ с 10.12.2021 по 13.12.2021 рекомендовано продолжить прием гидроксихлорохина 0,2 г по ½ табл. на ночь в течение 3 мес., при повышении температуры — НПВС (ибупрофен 10 мг/кг/сут) 3 раза в сутки 5 дней.

Динамика и исходы

10.12.2021 года пациент повторно в плановом порядке поступил в кардиоревматологическое отделение ГБУЗ ДККБ для уточнения диагноза и коррекции терапии. Пациент предъявляет жалобы на периодические приступы лихорадки. Объективно: общее состояние средней степени тяжести. Слизистые чистые, зев не гиперемирован. Периферические лимфоузлы: увеличены переднешейные, подмышечные и подчелюстные лимфатические узлы; подвижные, безболезненные, не спаяны с подлежащими тканями, диаметром от 0,5 до 1 см (рис. 2).

Деформации суставов нет, движения не ограничены. Печень +5,0 см, край мягкий, эластичный. Селезенка +0,5–1,0 см. В общем анализе крови сохранился лейкоцитоз, эритроцитоз, лимфопения, моноцитоз, нейтрофилез. В биохимическом анализе крови обнаружено повышение щелочной фосфатазы. Иммуноферментные исследования: *M. pneumoniae* иммуноглобулин G (ИГГ) — отрицательно; *Chl. pneumoniae* иммуноглобулин G (ИГГ) — отрицательно. Молекулярно-генетическим исследованием методом ПЦР слюны обнаружена в биологическом материале ДНК герпеса 1, 2, 6-го типа. При иммунологическом исследовании рАНЦА — положительно, сАНЦА — положительно. На КТ легких (от 13.12. 2021 г.) признаков очаговой и инфильтративной патологии легких не выявлено. Лимфаденопатия подмышечных лимфоузлов. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (от 13.12.2021 г.): печень — косой вертикальный размер (КВР) правой доли печени — 99 мм, краниально-каудальный размер (ККР) левой доли — 69 мм, акустический доступ свободный, расположение типичное, контуры ровные, эхогенность средняя, структура печени однородная, нижний край выступает из-под реберной дуги, подвижность нижнего края сохранена, сосудистый рисунок

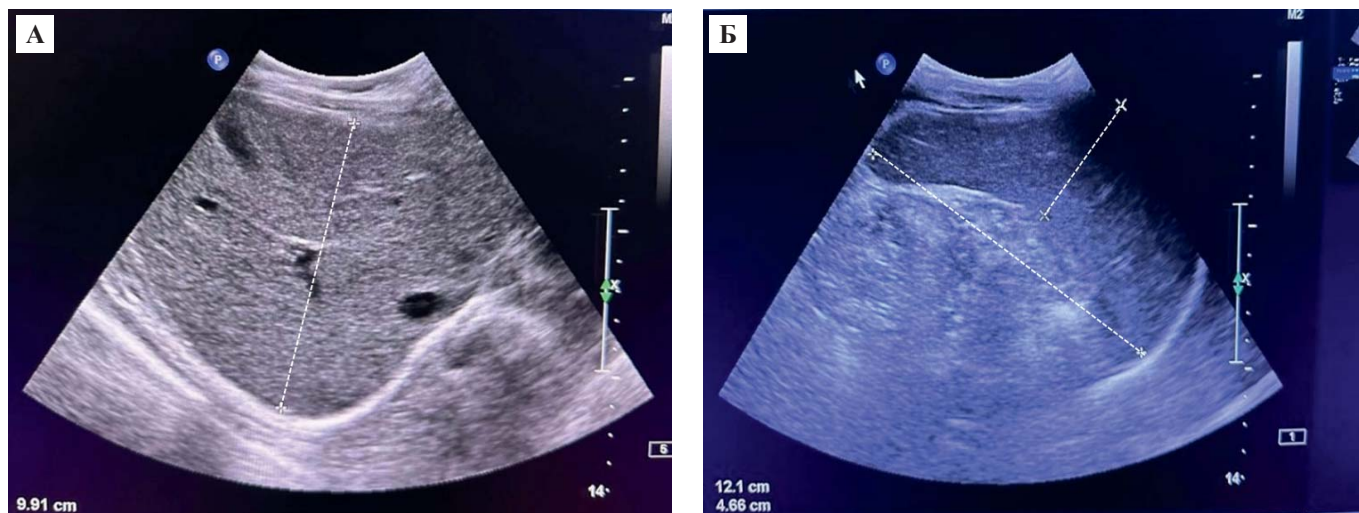


Рис. 3. Ультразвуковая диагностика органов брюшной полости пациента И.: А — ультразвуковое исследование печени; Б — ультразвуковое исследование селезенки

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 3. Ultrasound diagnostics of the abdominal cavity organs of patient I. A — ultrasound examination of the liver; Б — ultrasound examination of the spleen

Note: the photos were taken by the authors.

сохранен, капсула сохранена, гепатоспленомегалия; селезенка — расположена типично, контуры ровные четкие, эхогенность средняя, капсула не изменена, длина 81 мм, толщина 40 мм, паренхима однородная, селезеночная вена не расширена, образований нет; умеренное увеличение лимфоузлов брюшной полости (рис. 3, 4).

Ребенку проведена консультация инфекциониста: острая респираторная инфекция, рекомендован перевод в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Специализированная клиническая детская инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края. В кардиоревматологическом отделении ребенку была назначена терапия глюкокортикостероидными препаратами (преднизолон в/м 30 мг 1 раз в день) и иммунодепрессантами (гидроксихлорохин 0,2 г по ½ табл. 1 раз в день). На основании жалоб, анамнеза заболевания, лабораторной и инструментальной диагностики, положительного ответа на лечение кортикостероидами был установлен диагноз «Аутовоспалительное заболевание. Синдром Маршалла». Рекомендовано диспансерное наблюдение педиатра, кардиоревматолога, инфекциониста по м/ж; при повышении температуры применять НПВС (ибупрофен 10 мг/кг/сут). Продолжить лечение ОРЗ в инфекционном отделении или амбулаторно по месту жительства (арбидол 50 мг 4 р/сут 5 дней). Контроль УЗИ органов брюшной полости; консультация ревматолога через 1 месяц по месту жительства. Для дальнейшей профилактики рецидивов заболевания осуществлять своевременную санацию очагов хронической инфекции каждые 6 месяцев и по показаниям. В течение 6 месяцев противопоказаны прививки живыми вакцинами.

Прогноз

Синдром Маршалла — контролируемое заболевание и в связи с тем, что течение доброкачественное — ис-

ход благоприятный, а спустя 4–8 лет наблюдается его спонтанное разрешение. В отличие от других АВЗ, данный синдром не приводит к формированию амилоидоза. При соблюдении всех рекомендаций прогноз для жизни и здоровья данного ребенка благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Детей с PFAPA можно отнести к сложным пациентам за счет редкости генетического заболевания. Специфических симптомов, говорящих в пользу синдрома, нет, так как клинические признаки скрываются за маской других заболеваний, в частности за группой ОРЗ, пик забо-

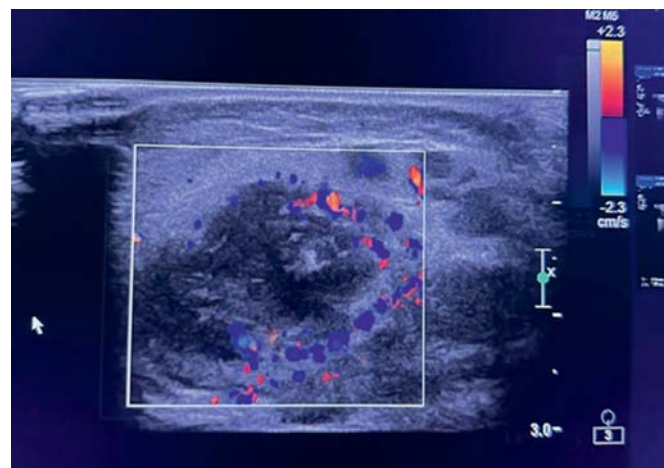


Рис. 4. Ультразвуковая диагностика органов брюшной полости пациента И. Умеренное увеличение лимфоузлов брюшной полости (обозначено фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 4. Ultrasound diagnostics of the abdominal cavity organs of patient I. Moderate enlargement of abdominal lymph nodes (marked with a figure)

Note: the photo was taken by the authors.

леваемости приходится на ранний возраст. Заподозрить диагноз возможно лишь после наблюдения четкой периодичности клинической симптоматики в промежутке от 26 до 30 дней [1]. Заболевание также может проявиться в период подросткового возраста. При установлении диагноза, данные о семейном анамнезе могут играть определенную роль — особенно если в семье присутствует четкая периодичность симптомов у различных членов семьи. Дифференциальный диагноз с другими вариантами АВЗ возможен на амбулаторном этапе благодаря доступности комплексных лабораторных исследований (иммунный статус, ревматоидный фактор, САА, С-реактивный белок, прокальцитонин, интерлейкин-1) [3].

Потребовалось более 5 месяцев для постановки диагноза в нашем клиническом случае, прежде чем подозрение пало на синдром Маршалла. Основной жалобой ребенка была периодическая лихорадка с повторами эпизодов через 1 месяц. Сложность диагностики для нашего ребенка заключалась в то, что основной критерий болезни скрывался за масками респираторных заболеваний, и только после тщательного диагностического поиска и корректно подобранного лечения удалось выставить правильный клинический диагноз. Осведомленность врачей первичного уровня является важным аспектом для понимания таких редких заболеваний, как АВЗ, и их диагностики. Следует отметить, что системные стероиды при синдроме Маршалла оказывают не только лечебный, но и профилактический эффект [9]. Не стоит забывать, что лихорадка остается актуальной проблемой у детей и является одной из наиболее частых жалоб на приеме педиатра. Причины ее возникновения могут быть разнообразными, для врачей особенно важно определить детей, подверженных риску развития тяжелых бактериальных инфекций, и правиль-

но направить их для дальнейшего лечения. Несмотря на то что самое распространенное объяснение лихорадки связано с инфекционным происхождением, мы не должны забывать о возможных неинфекционных причинах ее возникновения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно обратить внимание на то, что аутовоспалительные заболевания представляют собой группу наследственных и мультифакториальных заболеваний, связанных с гиперактивацией клеток врожденного иммунитета. Особенно часто у детей возникает синдром Маршалла, который является основной причиной периодической лихорадки. Клинический случай, описанный нами, является примером того, что каждый врач-педиатр может столкнуться с этим диагнозом хотя бы один раз в жизни. Детальный анамнез, анализ клинической картины и лабораторных данных могут помочь в ранней диагностике этого заболевания и избежать назначения ненужного лечения. Индивидуально подобранное лечение, включающее в большинстве случаев применение кортикостероидов, способно улучшить качество жизни пациента и его семьи.

Большое значение имеют эпидемиологические исследования по распространению синдрома Маршалла в Российской Федерации, которые невозможны без создания государственного регистра. Необходимо продолжить исследования, направленные на выявление специфических биологических маркеров этого синдрома, которые будут доступны для практикующих врачей. Существует регистр Eurofever, который содержит данные о всех случаях аутовоспалительных заболеваний в Европе и за ее пределами. Как было отмечено на совещании Printo, в регистр входят пациенты со всего мира, включая Россию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Лутфуллин И.Я., Салугина С.О., Даминова М.А., Газизов И.М. Современный взгляд на проблему PFAPA-синдрома (синдром Маршалла) у детей (клиническое наблюдение). *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(4):78–84. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(4\).78-84](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(4).78-84)
2. Lutfullin IYa, Salugina SO, Daminova MA, Gazizov IM. A current view of PFAPA syndrome (Marshall syndrome) in children (clinical observation). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(4):78–84 (In Russ.). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(4\).78-84](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(4).78-84)
3. Козлова А.Л., Леонтьева М.Е., Велиева П.Т., Калинина М.П., Деордиева Е.А., Швец О.А., Кузьменко Н.Б., Мухина А.А., Грачев Н.С., Новичкова Г.А., Щербина А.Ю. Аутовоспалительное заболевание — синдром PFAPA: опыт одного Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022;21(3):56–64. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-3-56-64>
4. Kozlova AL, Leontieva ME, Velieva PT, Kalinina MP, Deordieva EA, Shvets OA, Kuzmenko NB, Mukhina AA, Grachev NS, Novichkova GA, Shcherbina AYU. An autoinflammatory disease — PFAPA syndrome: a single-center experience. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022;21(3):56–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-3-56-64>
5. Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021;7(3):166–173. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2021.05.004>
6. Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания — взгляд иммунолога. *Современная ревматология*. 2015;9(1):48–54. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-48-54>
7. Shcherbina AYU. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):48–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-48-54>
8. Юнусов А.С., Гаращенко Т.И., Белафина П.И., Рязанская А.Г., Молдцова Е.В., Сапожников Я.М. Результаты хирургического лечения детей с PFAPA-синдромом. *Медицинский Совет*. 2019;(17):244–251. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-244-251>
9. Yunusov AS, Garashchenko TI, Belavina PI, Ryazanskaya AG, Molodtsova EV, Sapozhnikov YM. Results of surgical treatment of children with PFAPA syndrome. *Medical Council*. 2019;(17):244–251 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-244-251>
10. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*. 2020;109:102421. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102421>
11. Schnappauf O. Genetische Diagnostik autoinflammatorischer Erkrankungen [Genetic diagnostics of autoinflammatory diseases]. *Z Rheumatol*. 2020;79(7):611–623. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00847-7>
12. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int*. 2019;39(6):957–970. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04257-0>
13. Кузнецова С.А., Зрячкин Н.И., Царева Ю.А., Елизарова Т.В., Захарова Г.Р. PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(2):184–193. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193>
14. Kuznetsova MA, Zryachkin NI, Tsareva YA, Elizarova TV, Zakharova GR. The PFAPA syndrome: current paradigm and a clinical case de-

- scription. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):184–193 (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193>
10. Бабаченко И.В., Тянь Н.С., Иванова М.А., Шарипова Е.В., Беликова Т.Л. Синдром Маршалла в практике инфекциониста и педиатра (клинический случай). *Журнал инфектологии*. 2020;12(4):114–119. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-4-114-119>
 - Babachenko IV, Tian NS, Ivanova MA, Sharipova EV, Belikova TL. Marshall's syndrome in the practice of infection disease doctor and pediatrician (clinical case). *Journal Infectology*. 2020;12(4):114–119 (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-4-114-119>
 11. Yıldız M, Haşlak F, Adrovic A, Barut K, Kasapçorur Ö. Autoinflammatory Diseases in Childhood. *Balkan Med J*. 2020;37(5):236–246. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.82>
 12. Efthimiou P, Petryna O, Nakasato P, Kontzias A. New insights on multigenic autoinflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221117880. <https://doi.org/10.1177/1759720X221117880>
 13. Фёдоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:5–18. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-5-18>
 - Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:5–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-5-18>
 14. Trandafir LM, Chiriac MI, Diaconescu S, Ioniuc I, Miron I, Rusu D. Marshall syndrome in a young child, a reality: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(44):e5065. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005065>
 15. Селимзянова Л.Р., Вишнёва Е.А., Промыслова Е.А. Тонзиллиты у детей: вопросы патогенеза и возможности фитотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(4):129–133. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i4.1078>
 - Selimzyanova LR, Vishneva EA, Promyslova EA. Tonsillitis in children: issues of pathogenesis and potential of phytotherapy. *Pediatric Pharmacology*. 2014;11(4):129–133 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v11i4.1078>
 16. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(4):18. <https://doi.org/10.1007/s1926-016-0567-y>
 17. Rydenman K, Sparud-Lundin C, Karlsson-Bengtsson A, Berg S, Fasth A, Wekell P. Tonsillectomy reduces the family impact of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome and improves health-related quality of life in affected children. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):153. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02773-8>
 18. Rood JE, Behrens EM. Inherited Autoinflammatory Syndromes. *Annu Rev Pathol*. 2022;17:227–249. <https://doi.org/10.1146/annurev-path-mechdis-030121-041528>
 19. Rico Rodes A, Sabrido Bermúdez G, Llombart Vidal A, Alcalá Mina-gorre PJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome and vitamin D: A possible treatment option? *Reumatol Clin*. 2016;12(6):363–364. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.006>
 20. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, Anton J, Hofer M, Chkirate B, Bouayed K, Tugal-Tutkun I, Kuemmerle-Deschner J, Agostini H, Federici S, Arnoux A, Piedvache C, Ozen S; PEDBD group. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):958–964. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208491>
 21. Gellrich FF, Günther C. Schnitzler syndrome. *Hautarzt*. 2019. English. <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4434-4>
 22. Салугина С.О., Федоров Е.С., Каледа М.И., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю. Клинико-генетическая характеристика больных с TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли) по данным федерального ревматологического центра. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(4):64–71. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-64-71>
 - Salugina SO, Fedorov ES, Kaleda MI, Kamenets EA, Zakharova EY. Clinical and genetic characteristics of patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) according to the data from the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022;101(4):64–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-64-71>
 23. Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL, Emmi G, Verrecchia E, Patisso I, Cerrito L, Fabiani C, Cevenini G, Frediani B, Galeazzi B, Rigante D, Manna R. Diagnostic Criteria for Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Front Immunol*. 2017;8:1018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01018>
 24. Спиваковская А.Ю., Спиваковский Ю.М., Черненко Ю.В. Абдоминальный синдром при т.н. «аутовоспалительных заболеваниях»; два случая семейной средиземноморской лихорадки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;173(1):121–125. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-173-1-121-125>
 - Spivakovskaya AY, Spivakovskiy YuM, Chernenkov YuV. Abdominal syndrome in so-called «Outinflammatory diseases»; Two cases of family Mediterranean fever. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;173(1):121–125 (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-173-1-121-125>
 25. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:823–874. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112227>
 26. Шилкина Н., Дряженкова И., Масина И. Аутовоспалительные заболевания в практике ревматолога. *Врач*. 2018;29(5):32–36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-05-07>
 - Shilkina N, Dryazhenkova I, Masina I. Autoinflammatory diseases in the practice of a rheumatologist. *Vrach*. 2018;29(5):32–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-05-07>
 27. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей (Лекция от 18 сентября 2013 г., конференция «Актуальные проблемы диагностики и лечения ювенильного ревматоидного артрита» (18–20 сентября 2013 г., Санкт-Петербург)). *Современная педиатрия. Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):55–64. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.973>
 - Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children (The Lecture from 18th of September 2013, Conference «Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis» (18–20 of September, 2013, St. Petersburg)). *Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.973>
 28. Welzel T, Ellinghaus M, Wildermuth AL, Deschner N, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Colchicine Effectiveness and Safety in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis. *Front Pediatr*. 2021;9:759664. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.759664>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

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>

Триль Виктория Евгеньевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://orcid.org/0000-0001-5711-5579>

Зенкина Оксана Юрьевна — ассистент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0001-4834-6655>

Богачева Софья Максимовна — клинический ординатор кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1033-0519>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Anastasia V. Statova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University

<https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

Viktoriya E. Tril — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University

<https://orcid.org/0000-0001-5711-5579>

Oksana Yu. Zenkina — Research Assistant, Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University

<https://orcid.org/0009-0001-4834-6655>

Иноземцева Диана Андреевна — клинический ординатор кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0001-6410-8884>

Шумливая Татьяна Павловна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0009-0000-9457-4758>

Sofia M. Bogacheva — Resident Medical Practitioner, Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University

<https://orcid.org/0000-0002-1033-0519>

Diana A. Inozemtseva — Resident Medical Practitioner, Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University

<https://orcid.org/0009-0001-6410-8884>

Tatyana P. Shumlivaya — Cand. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department, Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar Krai

<https://orcid.org/0009-0000-9457-4758>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-99-110>

УДК: 616.833.24:079.4-053.2



Дифференциальная диагностика острых вялых параличей на примере детей с синдромом Гийена — Барре и заболеванием спектра оптиконейромиелита: клинические случаи

А.В. Заруцкая¹, Е.В. Мухина², М.В. Пантелеева², П.К. Зульфугаров³✉

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1, г. Москва, 129110, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной центр охраны материнства и детства», ул. Мира, д. 6, г. Люберцы, 140014, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Острый вялый паралич — это клинический синдром, характеризующийся внезапным появлением слабости в одной или нескольких конечностях со снижением или отсутствием сухожильных рефлексов в пораженных конечностях. Данное состояние может быть проявлением таких патологий, как синдром Гийена — Барре и заболевание спектра оптиконейромиелита.

Описание клинических случаев. В статье описываются два клинических случая: синдром Гийена — Барре у пациента М., 7 лет, и заболевание спектра оптиконейромиелита у пациента Д., 3 года. У обоих детей основным клиническим проявлением был острый вялый паралич. Пациент М. поступил в неврологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной центр охраны материнства и детства» с жалобами на резкую выраженную слабость в конечностях, невозможность ходить. Из анамнеза заболевания известно, что в октябре 2022 г. пациент перенес острую респираторную вирусную инфекцию. В ходе неврологического осмотра было выявлено снижение мышечного тонуса и мышечной силы во всех конечностях, отсутствие рефлексов с нижних конечностей. Был взят анализ ликвора, в котором выявилось повышенное содержание белка. По данным электронейромиографии — выраженное аксональное поражение всех двигательных волокон на руках и ногах. Был выставлен диагноз: «Синдром Гийена — Барре, вариант острой моторной аксональной нейропатии». Проведено лечение плазмаферезом и внутривенными иммуноглобулинами с положительной динамикой. Во втором случае пациент Д. поступил в детское инфекционное отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Наро-Фоминская больница» с аналогичными жалобами на резкую слабость в конечностях. При неврологическом исследовании отмечалось диффузное снижение мышечного тонуса, отсутствие рефлексов со всех конечностей. В ликворе обнаружено повышенное содержание белка. На магнитно-резонансной томографии шейного отдела спинного мозга — миелит сегментов С3–С7. Отрицательные антитела к аквапориному-4. Проводилось лечение цефтриаксоном, метилпреднизолоном и плазмаферезом. Затем был переведен в неврологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной центр охраны материнства и детства», где при повторной магнитно-резонансной томографии шейно-грудного отдела спинного мозга помимо миелита на уровне С3–С7 было обнаружено поражение сегментов с уровня С2 до продолговатого мозга. Был выставлен диагноз: «Заболевание спектра оптиконейромиелита, серонегативная форма. Вялый тетрапарез». Продолжено лечение преднизолоном и внутривенными иммуноглобулинами с положительным эффектом. **Заключение.** Анализ приведенных клинических случаев поможет врачам-неврологам улучшить своевременную диагностику и лечение причин острых вялых параличей у детей, что приведет к уменьшению возможных осложнений, снижению инвалидизации и смертности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острые вялые параличи, синдром Гийена — Барре, заболевания спектра оптиконейромиелита, неврология

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Заруцкая А. В., Мухина Е. В., Пантелеева М. В., Зульфугаров П. К. Дифференциальная диагностика острых вялых параличей на примере детей с синдромом Гийена — Барре и заболеванием спектра оптиконейромиелита: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1): 99–110. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-99-110>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ: от законных представителей пациентов (родителей) получены письменные информированные добровольные согласия на участие в исследовании, публикацию описания клинического случая и публикацию фото-материалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания родителями пациента в клиническом примере № 1 — 08.01.2023 г., дата подписания родителями пациента в клиническом примере № 2 — 22.02.2023 г.).

© Заруцкая А. В., Мухина Е. В., Пантелеева М. В., Зульфугаров П. К., 2024

ВКЛАД АВТОРОВ: А. В. Заруцкая, Е. В. Мухина, М. В. Пантелеева, П. К. Зул'фугаров — разработка концепции и дизайна исследования; А. В. Заруцкая — сбор данных; А. В. Заруцкая, Е. В. Мухина, М. В. Пантелеева, П. К. Зул'фугаров — анализ и интерпретация результатов; А. В. Заруцкая — обзор литературы; А. В. Заруцкая, М. В. Пантелеева — составление черновика рукописи; Е. В. Мухина, П. К. Зул'фугаров — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Зул'фугаров Полад Киримханович, врач-невролог неврологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной центр охраны материнства и детства». Адрес: ул. Мира, д. 6, г. Люберцы, 140014, Россия. E-mail: poladzulf@mail.ru

Получена: 14.04.2023 / Получена после доработки: 07.12.2023 / Принята к публикации: 10.01.2024

Differential diagnosis of acute flaccid paralysis in children with Guillain—Barré syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder: Clinical cases

Anna V. Zarutskaya¹, Eugenia V. Mukhina², Margarita V. Panteleeva², Polad K. Zul'fugarov³✉

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Shchepkina str., 61/2 building 1, Moscow, 129110, Russia

³ Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection, Mira str., 6, Lyubertsy, 140014, Russia

ABSTRACT

Background. Acute flaccid paralysis is a clinical syndrome characterized by a sudden onset of weakness in one or more limbs with decreased or absent tendon reflexes in the affected limbs. This condition may be a manifestation of such pathologies as Guillain-Barré syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder. **Clinical cases description.** We describe two clinical cases of Guillain-Barré syndrome in patient M., 7 years old, and neuromyelitis optica spectrum disorder in patient D., 3 years old. In both children, the main clinical manifestation was acute flaccid paralysis. Patient M. was admitted to the Neurological Department of the Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection with complaints of sharp pronounced weakness in the limbs, inability to walk. According to the disease history, the patient had an acute respiratory viral infection in October 2022. The conducted neurologic examination revealed decreased muscle tone and muscle strength in all limbs, absence of reflexes from the lower limbs. A liquor test was conducted, which revealed increased protein contents. Electroneuromyography detected a pronounced axonal lesion of all motor fibers in the arms and legs. The formulated diagnosis was “Guillain-Barré syndrome, variant of acute motor axonal neuropathy.” The treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulins showed positive dynamics. In the second case, patient D. was admitted to the Pediatric Infectious Disease Department of Naro-Fominsk Hospital with similar complaints of sharp weakness in the limbs. Neurological examination showed a diffuse decrease in muscle tone, absence of reflexes from all limbs. Elevated protein contents were determined in the liquor. MRI of the cervical spinal cord showed myelitis of segments C3–C7. Negative antibodies to aquaporin-4 were found. The patient was treated with ceftriaxone, methylprednisolone, and plasmapheresis. Then he was transferred to the Neurological Department of the Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection, where a repeated MRI of the cervicothoracic spinal cord revealed, in addition to myelitis at the level of C3–C7, a lesion of segments from the level of C2 to the medulla oblongata. The formulated diagnosis was “Neuromyelitis optica spectrum disease, seronegative form. Flaccid tetraparesis.” The continued treatment with prednisolone and intravenous immunoglobulin produced positive effect. **Conclusion.** The presented clinical cases will help neurologists to improve timely diagnosis and treatment of causes of acute flaccid paralysis in children, thereby reducing possible complications, disability, and mortality.

KEYWORDS: acute flaccid paralysis, Guillain—Barré syndrome, neuromyelitis optica spectrum disorders, neurology

FOR CITATION: Zarutskaya AV, Mukhina EV, Panteleeva MV, Zul'fugarov PK. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis in children with Guillain—Barré syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder: Clinical cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(1): 99–110 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-99-110>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author on a reasonable request.

INFORMED CONSENT: The patients' legal representatives (parents) provided written informed voluntary consents for participation in the study, publication of the clinical case description, and publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (signed by the patient's parents in clinical case study No. 1 on 08.01.2023; signed by the patient's parents in clinical case study No. 2 on 22.02.2023).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: A.V. Zarutskaya, E.V. Mukhina, M.V. Panteleeva, P.K. Zul'fugarov — research concept and design development; A.V. Zarutskaya — data collection; A.V. Zarutskaya, E.V. Mukhina, M.V. Panteleeva, P.K. Zul'fugarov — data analysis and interpretation; A.V. Zarutskaya — literature review; A.V. Zarutskaya, M.V. Panteleeva — manuscript draft; E.V. Mukhina, P.K. Zul'fugarov — critical revision of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉CORRESPONDING AUTHOR: Polad Kirimkhanovich Zul'fugarov, Neurologist, Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection. Address: Mira str., 6, Lyubertsy, 140014, Russia. E-mail: poladzulf@mail.ru

Received: 14.04.2023/ Revised: 07.12.2023/ Accepted: 10.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

Острый вялый паралич (ОВП) — это симптомокомплекс, который характеризуется быстрой потерей мышечной силы и атонией. ОВП может быть проявлением различных инфекционных и неинфекционных состояний, к которым относятся синдром Гийена — Барре (СГБ), поперечный миелит, острый вялый миелит, полиомиелит и другие [1, 2].

Выявление причины, вызвавшей ОВП, часто является сложной задачей, но это имеет решающее значение, поскольку определяет дальнейшую тактику ведения пациентов и их прогностические последствия. Дополнительные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования могут помочь в дифференциальной диагностике вышеуказанных состояний.

СГБ является одной из самых распространенных причин ОВП. СГБ — это иммуноопосредованная полирадикулонейропатия, поражающая периферическую нервную систему и характеризующаяся быстро прогрессирующей слабостью в конечностях, обычно начинающейся в дистальных отделах и распространяющейся к проксимальным мышцам. Также при СГБ может встречаться поражение черепных нервов [3]. СГБ обычно предшествует инфекция или другая иммунная стимуляция, вызывающая аномальный аутоиммунный ответ, нацеленный на периферические нервы и спинномозговые корешки [4]. Наиболее частыми возбудителями, приводящими к развитию СГБ, являются *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Cytomegalovirus (CMV)*, вирус *Varicella-zoster*, вирус *Epstein—Barr* и другие [5].

Различают три основные формы СГБ в зависимости от локализации иммунопатологического процесса (аксон или миелиновая оболочка): острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП), острая моторная аксональная нейропатия (ОМАН), острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН). Реже встречаются такие варианты СГБ, как синдром Миллера — Фишера, фаринго-цервико-брахиальная форма и другие [6]. Диагноз СГБ основывается прежде всего на анамнестических данных и клинических признаках. Подтверждающими методами являются анализ спинномозговой жидкости (где отмечается белково-клеточная диссоциация) и электромиографическое (ЭМГ) исследование. На ЭМГ характерно выявление признаков демиелинизации и/или аксонального поражения периферических нервов. Наиболее характерные изменения на ЭМГ представлены снижением амплитуды и латентности М-ответа, исчезновением F-волны. Иногда при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) нижнегрудного и поясничного отделов спинного мозга может быть визуализировано контрастное усиление мягкой мозговой оболочки конского хвоста и конуса спинного мозга, а также утолщение пе-

редних корешков спинномозговых нервов [7]. Базовое лечение СГБ заключается в проведении терапии внутривенным введением иммуноглобулинов и/или в проведении плазмафереза [3].

Довольно редкой причиной развития ОВП можно считать заболевания спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ). ЗСОНМ — это группа иммуноопосредованных воспалительных состояний центральной нервной системы (ЦНС), которые преимущественно вовлекают зрительные нервы и спинной мозг и в меньшей степени головной мозг. Поражение спинного мозга при данном спектре заболеваний проявляется обширным миелитом более 3-х сегментов, также могут определяться IgG антитела к белку водопроводящих каналов клеточных мембран аквапорины-4 (AQP4) или к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG) [8, 9]. Больные до 18 лет составляют всего 5 % серопозитивных по IgG к AQP4 пациентов [10]. Критериями диагностики ЗСОНМ в случае выявления AQP4-IgG будут: наличие ≥ 1 основной клинической характеристики (неврит зрительного нерва, острый миелит, синдром поражения области postrema, острый стволовой синдром, симптоматическая нарколепсия или острый дисэнцефальный синдром, симптоматический церебральный синдром с типичным поражением головного мозга); положительный тест на AQP4-IgG; исключение альтернативных диагнозов. Если антитела к AQP4 не выявлены, то в таком случае критериями ЗСОНМ будут: наличие ≥ 2 -х различных основных клинических характеристик в результате ≥ 1 клинического приступа, соответствующих всем следующим требованиям: одна или более основной клинической характеристикой должны быть — невррит зрительного нерва, продольно распространенный острый поперечный миелит или синдром поражения области postrema; распространенное поражение в виде ≥ 2 -х различных основных клинических характеристик; выполнение дополнительно требуемых МРТ-исследований; отрицательный тест на AQP4-IgG, а также отсутствие данных, которые указывали бы на другие заболевания.

Для острого оптического неврита характерна МРТ-картина в виде гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях, которые поражают более половины длины зрительного нерва или зрительный перекрест, либо очаговые изменения на МРТ могут отсутствовать. Для острого миелита характерно появление очагов в спинном мозге, которые должны занимать 3 и более сегмента (продольно распространенный поперечный миелит). Также на МРТ может быть выявлено поражение области postrema, что будет сопровождаться изменениями в дорзальных отделах продолговатого мозга, или очаги, граничащие с верхним шейным отделом спинного мозга. Острый стволовой синдром сопровождается признаками периндентального поражения четвертого желудочка [10–12]. В настоящее время нет общепризнанных стандартов терапии ЗСОНМ

[11]. На данный момент основой лечения острой фазы является терапия глюкокортикоидами (ГК), также в терапию могут быть добавлены проведение плазмафереза и лечение внутривенными иммуноглобулинами. В качестве противорецидивной терапии рассматриваются иммунодепрессанты, моноклональные антитела, но данные методы лечения продолжают изучаться, особенно в отношении серонегативных пациентов [13, 14].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Мальчик М., 7 лет (2015 года рождения), 07.11.2022 г. поступил в неврологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной центр охраны материнства и детства» (ГБУЗ МО «МОЦОМД») в экстренном порядке для обследования и лечения. Жалобы при поступлении на резкую слабость и боли в конечностях, на невозможность ходить.

Анамнез заболевания. В октябре 2022 г. пациент перенес острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) с повышением температуры тела и сухим кашлем. Со слов мамы, 05.11.2022 г. в середине дня после пробуждения ребенок не смог встать с кровати, после чего сполз с нее и стал ходить «на четвереньках» из-за выраженной слабости в конечностях, в связи с чем был госпитализирован в неврологическое отделение ГБУЗ МО «МОЦОМД».

Анамнез жизни. Мальчик от первой беременности в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), первых родов путем кесарева сечения. Беременность протекала без особенностей. Родился массой 3200 г, длиной 51 см. Закричал сразу. Выписан на третьи сутки. Ранее развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: ОРВИ, в возрасте 2 мес. — синдром мышечной дистонии легкой степени, непостоянное сходящееся косоглазие. Профилактические прививки — по возрасту.

Аллергический анамнез (со слов мамы): не отягощен.

Наследственный анамнез (со слов мамы): не отягощен.

Физикальная диагностика

Соматический статус — без патологии. В неврологическом статусе: состояние по заболеванию при поступлении средней тяжести за счет нарушения двигательной активности и слабости в конечностях. Сознание пациента ясное, на осмотр реакция адекватная, инструкции выполнял. Речь и интеллект не нарушены. Положение в постели пассивное, лежал. Ребенок голову не держал, мог только лежа поворачивать ее в стороны. Пациент также не мог самостоятельно переворачиваться и сидеть. Активные движения были ограничены в проксимальных отделах рук и ног, мог сгибать руки в локтевых суставах, были движения в кистях и пальцах рук. В ногах были возможны только движения пальцев.

В неврологическом статусе со стороны черепно-мозговых нервов (ЧМН) было отмечено непостоянное расходящееся косоглазие слева. Мышечный тонус в конечностях снижен, проверка пассивных движений затруднена в связи с болевым синдромом. Мышечная сила в конечностях — 1 балл.

Сухожильные рефлексы с рук карпорадиальные D = S, живые, коленные и ахилловы — отсутствовали. Чувствительность не нарушена. Патологические рефлексы не выявлены.

Предварительный диагноз

На основании жалоб (на резкую слабость в конечностях, их болезненность, невозможность ходить), на основании анамнеза заболевания (несколько недель назад до манифестации заболевания перенес ОРВИ), физикального осмотра (ограничение движений в конечностях, невозможность движения в проксимальных отделах рук и ног, диффузно сниженный мышечный тонус и мышечная сила до 1 балла, отсутствие коленных и ахилловых рефлексов) был выставлен предварительный диагноз: «Синдром Гийена — Барре».

Временная шкала

Хронология развития болезни и прогноз пациента М. представлены на рисунке 1.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены по прибытии пациента в неврологическое отделение ГБУЗ МО «МОЦОМД», референсные значения указаны в скобках)

Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи — без патологии.

Анализ крови на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис — отрицательно.

Анализ кала на полиомиелит — отрицательный.

Клинический анализ ликвора: глюкоза — 3,44 ммоль/л (2,8–3,9 ммоль/л), цитоз — 2 клетки/мкл (3–5 клеток/мкл), белок — 0,76 г/л (0,22–0,33 г/л).

Инструментальные исследования (выполнены в неврологическом отделении ГБУЗ МО «МОЦОМД»)

МРТ головного мозга (от 07.11.2022 г.): органических, объемных поражений ткани головного мозга не выявлено.

Стимуляционная ЭНМГ (от 08.11.2022 г.): резко снижена амплитуда М-ответа по малоберцовому двигательному нерву на обеих ногах, скорость распространения возбуждения (СРВ) в норме. При исследовании антидромной возбудимости по большеберцовому нерву на обеих ногах блоков проведения импульсов нет, снижена средняя амплитуда F-волн. S-ответ и СРВ у чувствительных волокон икроножного нерва и поверхностной ветви малоберцового нерва в норме. Снижена амплитуда М-ответа в двигательных волокнах срединного и локтевого нервов на левой руке, СРВ в норме. Амплитуда S-ответа и СРВ в норме у чувствительных волокон срединного и локтевого нервов. Вышеперечисленные изменения позволили предположить выраженное аксональное поражение двигательных волокон на руках и ногах. В таблице представлены одни из ключевых показателей, полученных при исследовании проводящей функции пораженных моторных нервных волокон.

Консультации специалистов (выполнены в течение первых двух суток с момента госпитализации в неврологическое отделение ГБУЗ МО «МОЦОМД»)

Окулист: глазное дно — без патологии.

Психолог: особенности эмоционально-волевой сферы — накопление эмоционального напряжения.



Рис. 1. Хронология развития болезни у пациента М.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращения: ОРВИ — острая респираторная инфекция; ГБУЗ МО «МОЦОМД» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной центр охраны материнства и детства»; РАО — реанимационно-анестезиологическое отделение; ГБУЗ Московской области «Химкинская больница» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Химкинская больница»; ПНО — психоневрологическое отделение; НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева — Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ЛФК — лечебная физическая культура; ГБУ ЗМО «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики».

Fig. 1. Chronology of disease development in patient M.: Key events and prognosis

Note: the flowchart was compiled by the authors (according to CARE recommendations). Abbreviations: ОРВИ — acute respiratory infection; ГБУЗ МО «МОЦОМД» — Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection; РАО — resuscitation and anesthesiology department; ГБУЗ Московской области «Химкинская больница» — Khimki Hospital; ПНО — psycho-neurological department; НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева — Research Clinical Institute of Pediatrics and Children's Surgery named after Academician Y. E. Veltichev of Pirogov Russian National Research Medical University; ЛФК — physical therapy; ГБУ ЗМО «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики» — Psychoneurological Hospital for Children with CNS Lesions with Mental Disorders, Khimki Hospital.

Таблица. Исследование проводящей функции пораженных моторных нервных волокон. Ключевые показатели
Table. Impaired motor nerve function. Key indicators

Точка стимуляции	Амплитуда, мВ	Скорость проведения импульса, м/с
Малоберцовый нерв справа		
Предплюсна	0,255 (N > 3,5)	
Подколенная ямка	1,73 (N > 3,5)	66,9 (N > 40)
Малоберцовый нерв слева		
Предплюсна	0,802 (N > 3,5)	
Головка малоберцовой кости	0,472 (N > 3,5)	55,9 (N > 40)
Локтевой нерв слева		
Запястье	0,904 (N > 6,5)	
Локтевой сгиб	0,498 (N > 6,5)	55,0 (N > 50)
Нижняя треть плеча	0,047 (N > 6,5)	58,0 (N > 50)
Срединный нерв слева		
Запястье	0,081 (N > 3,5)	
Локтевой сгиб	0,103 (N > 3,5)	21,7 (N > 50)

Примечания: таблица составлена авторами. Жирным шрифтом выделены значения, отклоняющиеся от нормы. Сокращение: N — нормальные значения.

Notes: compiled by the authors. Values which deviate from the norm are highlighted in bold. Abbreviation: N — normal values.

Клинический диагноз

Основной: Синдром Гийена — Барре, вариант острой аксональной нейропатии.

Дифференциальная диагностика

Стоит отметить, что постановка данного диагноза была основана прежде всего на клинической картине, лабораторные и инструментальные исследования позволили убедиться в правильности поставленного диагноза. Тем не менее дифференциальная диагностика проводилась



Рис. 2. На фотографиях изображен пациент после проведенного лечения (представлены фрагменты из видео, где ребенок пытается ползать): А — пациент удерживает голову в вертикальном положении. Б — пациент слегка сгибает ногу в левом коленном суставе. В — пациент хорошо удерживает голову в вертикальном положении, хорошо поднимает плечевой пояс с опорой на локти, в работу включены проксимальные мышцы рук, мышцы спины

Примечание: видео и фотографии выполнены авторами.

Fig. 2. The patient after the conducted treatment (fragments from a video recording, where the child tries to crawl): А — the patient holds his head in an upright position; Б — the patient slightly bends the leg in the left knee joint. В — the patient holds his head well in an upright position, lifts the shoulder girdle well with support on his elbows, involving proximal muscles of the arms and back muscles

Note: the video and photo recording were performed by the authors.

прежде всего со спинальной формой полиомиелита, затем с различными вариантами СГБ (ОВДП, ОМСАН и другими), также в ходе проведения дифференциального диагноза были высказаны предположения о возможности дебюта поперечного миелита выше шейного утолщения, дебюта острых поражений скелетных мышц или острых полинейропатий различного генеза.

Полиомиелит был исключен после получения отрицательного анализа кала на антигены вируса полиомиелита, также в анамнезе заболевания и при неврологическом осмотре отсутствовали интоксикационный синдром, жидкий стул, асимметричный вялый паралич (напомним, что в данном клиническом случае картина вялого паралича была симметричной). Другие варианты СГБ были исключены после проведения ЭНМГ. Также выявление аксонального поражения периферических нервов при проведении ЭНМГ позволило в данном случае исключить поперечный миелит и не проводить МРТ спинного мозга, так как диагноз уже был подтвержден ранее проведенной ЭНМГ. Острое поражение скелетных мышц было исключено в ходе получения нормальных результатов биохимического анализа крови (нормальный уровень калия в крови, креатинфосфокиназы, аспарагиновой и аламинной аминотрансфераз) и в ходе проведения ЭНМГ. Острая токсическая полинейропатия была исключена в ходе сбора анамнеза — у пациента отсутствовал контакт с алкоголем, тяжелыми металлами, закисью азота и другими химическими и лекарственными веществами. Острая инфекционная полинейропатия также была исключена, так как наиболее частым возбудителем является вирус иммунодефицита человека, анализ же на данный вирус был отрицательным. Другим частым возбудителем острой инфекционной полинейропатии является *Borrelia burgdorferi*, вызывающая болезнь Лайма и приводящая к развитию нейроборрелиоза, но в анамнезе у данного пациента отсутствовал укус клеща, нахождение пациента в эндемичных районах и наличие мигрирующей эритемы. Также проведена дифференциальная диагностика с миелитом, гипокалиемическим периодическим параличом, токсической полинейропатией, полимиозитом.

Медицинские вмешательства

В ходе данной госпитализации медицинские вмешательства пациенту проведены не были, для проведения необходимого лечения ребенок 09.11.2022 г. был переведен в реанимационно-анестезиологическое отделение (РАО) государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Химкинская больница» (ГБУЗ Московской области «Химкинская больница»).

Динамика и исходы

В РАО ГБУЗ Московской области «Химкинская больница» было проведено 5 сеансов плазмафереза с 09.11.2022 по 18.11.2022 г. После чего пациент был переведен для дальнейшего лечения в психоневрологическое отделение № 2 (ПНО № 2) Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (НИКИ педиатрии).

трии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева), где с 28.11.2022 по 07.12.2022 г. получал курс иммуноглобулина человеческого 150 мл в/в № 3 и лечение карбамазепином 200 мг 2 раза в сутки. С 07.12.2022 г. ребенок вновь поступил в неврологическое отделение ГБУЗ МО «МОЦОМД» для начала курса реабилитации: пациенту проводились занятия лечебной физической культурой (ЛФК), массаж и физиотерапия (парафиновые аппликации на область бедер и голеней) в течение 4-х дней после консультации специалистов: врача-невролога, врача ЛФК и врача-физиотерапевта. На фоне проводимой лекарственной терапии в предыдущие госпитализации и начале реабилитационной терапии при повторной госпитализации в ГБУЗ МО «МОЦОМД» у пациента отметилась положительная динамика. Увеличился объем движений в конечностях: стал поднимать плечи, появились движения в стопах, уменьшился болевой синдром. Пациент мог не полностью выпрямлять согнутые в коленях ноги и немного подтягивать к животу бедра. Стал самостоятельно активно переворачиваться на бок, сидеть с прямой спиной, ползать. Мог брать кружку в руки и пить из нее. На рисунке 2 продемонстрированы некоторые восстановленные навыки.

Со стороны ЧМН продолжало отмечаться незначительное непостоянное расходящееся косоглазие слева. Мышечная сила выросла до 2-х баллов в руках, в ногах оставалась 1 балл. Для продолжения курса реабилитационной терапии 10.01.2023 г. пациент был переведен в психоневрологическое отделение (ПНО) № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики».

Прогноз

В связи со своевременным оказанием патогенетического лечения дальнейший прогноз для восстановления двигательных функций относительно благоприятный. Впоследствии после проведения дальнейшей реабилитационной терапии возможно полное восстановление двигательной активности.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Девочка Д., 3 года, 13.12.2022 г. поступила в ГБУЗ МО «МОЦОМД» переводом из инфекционного отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Наро-Фоминская больница» (ГБУЗ Московской области «НФБ») с жалобами на отсутствие движений в конечностях.

Анамнез заболевания. Заболела впервые 30.11.2022 г., когда утром в детском саду внезапно появилась слабость в конечностях, в связи с чем девочка упала и больше не могла ими пошевелить. В экстренном порядке была госпитализирована в инфекционное отделение ГБУЗ Московской области «НФБ». При поступлении состояние ребенка тяжелое. Сознание ясное. На вопросы отвечала неохотно. Положение в постели пассивное. Отсутствовали движения в руках и ногах, не держала голову, не могла сидеть и переворачиваться. Отмечалось повышение температуры



Рис. 3. Пациентка Д. Движение в конечностях отсутствует, пациентка могла только лежать, голову не удерживала

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 3. Patient D. No movement in the extremities; the patient could only lie down, not being able to hold her head

Note: the photograph was taken by the authors.

тела до 39 °С. Со стороны ЧМН: без очаговой патологии. Мышечный тонус диффузно снижен, D = S. Сухожильные рефлексы отсутствовали, D = S. Менингеальные знаки отсутствовали. Данные лабораторных исследований (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) были в пределах нормы. Анализ кала на полиомиелит — отрицательный. Анализ ликвора на полимеразную цепную реакцию (ПЦР): вирус простого герпеса первого, второго типов, вирус герпеса человека шестого типа, CMV, Chlamydia, Borrelia — отрицательно. Анализ ликвора от 30.11.2022 г. — белок 1 г/л (норма до 0,33 г/л), цитоз 3 клетки/мкл (норма 3–5 клеток/мкл), глюкоза 1,7 ммоль/л (норма 2,8–3,9 ммоль/л). МРТ шейного отдела спинного мозга от 02.12.22 г.: поражение С3–С7 больше соответствует миелиту. Анализ крови на антитела к аквaporину (AQP) 4 — отрицательно. Выставлен предварительный диагноз: «Острый шейный миелит». Было проведено лечение: цефтриаксон 100 мг/кг/сут с 02.12.2022 по 06.12.2022 г., пульс-терапия метилпреднизолоном 300 мг/сут № 7, плазмаферез № 2. В неврологическом статусе без динамики. Лихорадка прекратилась. 13.12.2022 г. переведена в ГБУЗ МО «МОЦОМД» для дальнейшей диагностики и лечения.

Анамнез жизни. Девочка от второй беременности, вторых срочных оперативных родов. Беременность протекала без особенностей. Родилась массой 3200 г, 52 см. Выписана на пятые сутки. Раннее развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: атопический дерматит, ОРВИ. Профилактические прививки — по возрасту.

Аллергический анамнез (со слов мамы): неотягощен.

Наследственный анамнез (со слов мамы): неотягощен.

Физикальная диагностика

Соматический статус — без патологии. В неврологическом статусе: состояние ребенка средней тяжести за счет отсутствия движений в конечностях. Сознание ясное. Капризна. На вопросы отвечала односложно. Положение в постели пассивное, лежала. Голову не держала, могла только лежа ее поворачивать. Движения в руках и ногах практически отсутствовали, отмечались только слабые движения в пальцах ног. Других движений в теле и конечностях не было (рис. 3).

Отчетливого болевого синдрома не было. Со стороны черепно-мозговых нервов (ЧМН): без очаговой патологии. Мышечный тонус диффузно снижен, D = S. Мышечная сила снижена в конечностях до 1 балла. Сухожильные рефлексы отсутствовали, D = S. Определить чувствительность не представлялось возможным. Менингеальных и патологических знаков не выявлено.

Предварительный диагноз

На основании жалоб (резкая слабость в конечностях, невозможность ходить), данных анамнеза заболевания (госпитализирована в инфекционное отделение, где в ходе лабораторных исследований был выявлен повышенный белок в ликворе, поражение спинного мозга

на уровне С3–С7), физикального осмотра (отсутствие движений в конечностях, диффузно сниженный мышечный тонус и мышечная сила, отсутствие рефлексов) был выставлен предварительный диагноз «Острый шейный миелит».

Временная шкала

Хронология развития болезни и прогноз пациентки Д. представлены на рисунке 4.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены по прибытии пациентки в неврологическое отделение ГБУЗ МО «МО-ЦОМД», референсные значения указаны в скобках)

Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи — без патологии.

Клинический анализ ликвора: цитоз 2 клетки/мкл (3–5 клеток/мкл), белок 0,19 г/л (0,22–0,33 г/л), глюкоза 3,4 ммоль/л (2,8–3,9 ммоль/л).

Инструментальные исследования (выполнены в ГБУЗ МО «МОЦОМД»)

МРТ головного мозга с контрастированием (от 14.12.2022 г.): органических, объемных поражений ткани головного мозга не выявлено. Признаков патологического контрастирования вещества головного



Рис. 4. Хронология развития болезни у пациентки Д.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращения: ГБУЗ Московской области «НФБ» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Наро-Фоминская больница»; ГБУЗ МО «МОЦОМД» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной центр охраны материнства и детства»; ЛФК — лечебная физическая культура; ГБУ ЗМО «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики».

Fig. 4. Chronology of disease development in patient D.: Key events and prognosis

Note: the flowchart was compiled by the authors (according to CARE recommendations). Abbreviations: OPBI — acute respiratory infection; ГБУЗ МО «МОЦОМД» — Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection; PAO — resuscitation and anesthesiology department; ГБУЗ Московской области «Химкинская больница» — Khimki Hospital; ПНО — psycho-neurological department; НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева — Research Clinical Institute of Pediatrics and Children's Surgery named after Academician Y. E. Veltishev of Pirogov Russian National Research Medical University; ЛФК — physical therapy; ГБУ ЗМО «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики» — Psychoneurological Hospital for Children with CNS Lesions with Mental Disorders, Moscow Region.

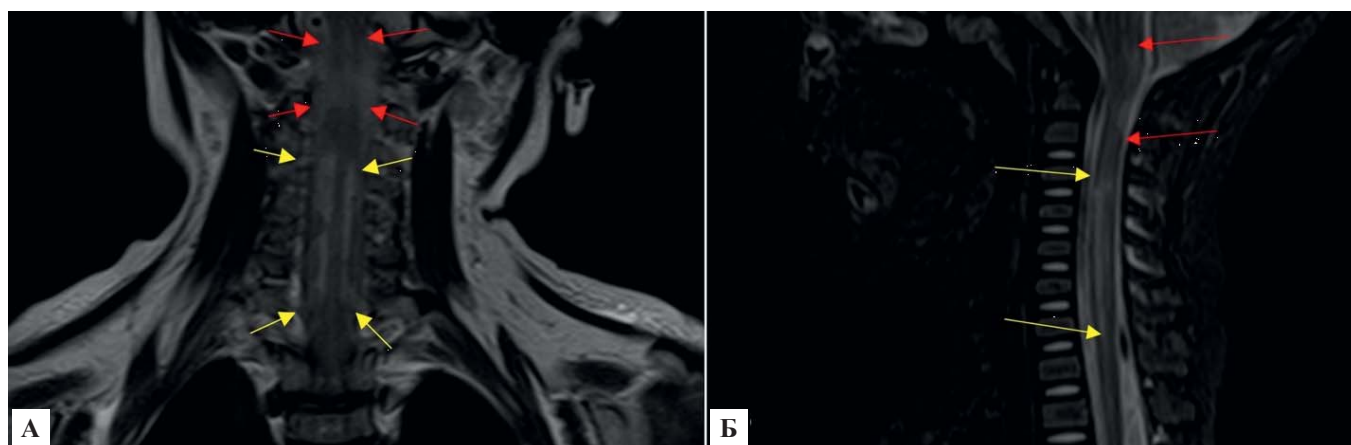


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография спинного мозга пациентки Д.: А — фронтальный срез, режим T2; Б — сагиттальный срез, режим STIR. Желтыми стрелками указана зона поражения спинного мозга с сегментов C3 по C7. Красными стрелками указана зона поражения спинного мозга с сегмента C2 до продолговатого мозга

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 5. MRI of the spinal cord of patient D.: A — frontal slice, T2 mode. Б — sagittal slice, STIR mode. Yellow arrows indicate the area of spinal cord lesion from segments C3 to C7. Red arrows indicate the area of spinal cord lesion from segment C2 to medulla oblongata

Note: the photographs were taken by the authors.



Рис. 6. На фотографиях изображена пациентка Д. после проведенного курса лечения (представлены фрагменты из видео): А — пациентка удерживает голову в вертикальном положении, опирается на стопы с поддержкой; Б — наклоняется при фиксации ее ног и корпуса; В — разгибает туловище и приподнимает голову. На представленных фотографиях также заметны движения в руках

Примечание: видео, с которого выполнены фотографии предоставлено родителями пациента.

Fig. 6. Patient D. after the conducted treatment (video fragments are presented): А — The patient holds her head in an upright position, resting on her feet with support. Б — The patient is bending downward while fixing her legs and body. В — The patient extends her torso and lifts her head. Movement in the arms is also evident

Note: the video, from which the photos are taken, was provided by the patient's parents.

не выявлено. Минимально выраженный перивентрикулярный глиоз.

МРТ шейно-грудного отдела спинного мозга (от 14.12.2023 г.) (рис. 5): объемных поражений ткани спинного мозга достоверно не выявлено. МР-картина зоны протяженной очаговой миелопатии на уровне сегмента С3–С7 с признаками контрастного усиления, может быть проявлением поперечного миелита/оптикомиелита. Также имеются признаки распространения процесса с уровня С2 до дорзальных отделов продолговатого мозга.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Заболевание спектра оптиконейромиелита, серонегативная форма. Вялый тетрапарез».

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводился с таким заболеванием, как острый шейный миелит, так как дебют заболевания случился с вялого тетрапареза, что характерно для ранней стадии развития поражения выше шейного утолщения. Но в связи с тем что миелит по данным МРТ был распространен на более 3-х шейных спинномозговых сегментов, а также было выявлено поражение продолговатого мозга, данный диагноз был исключен. Также исключен инфекционный генез поражения спинного мозга. Такие диагнозы, как полиомиелит, СГБ, также нами были исключены после проведения МРТ шейно-грудного отдела спинного мозга в ГБУЗ Московской области «НФБ».

Медицинские вмешательства

В отделении проведено лечение: преднизолон *per os* 12,5 мг/сут (1 мг/кг) в течение 10 дней с постепенным снижением до 6,25 мг/сут, иммуноглобулин человеческий в/в 2 мг/кг/курс в течение 4-х дней, с 26.12.2022 по 08.01.2023 г. — ЛФК, массаж.

Динамика и исходы

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде удерживания головы, появления некоторых движений в плечевом поясе и стопах (рис. 6).

На МРТ шейно-грудного отдела позвоночника с контрастированием в динамике от 26.12.2022 г.: МР-картина зоны протяженной очаговой миелопатии на уровне сегмента С3–С7 с признаками неинтенсивного контрастного усиления и положительной динамикой в виде снижения интенсивности сигнала от задних отделов спинного мозга и исчезновением очаговых изменений выше С3 (рис. 7).

Ребенок переведен для дальнейшего курса реабилитационной терапии 10.01.2023 в психоневрологическое отделение (ПНО) № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики».

Прогноз

Прогноз в отношении восстановления утраченных двигательных функций относительно благоприятный, так как имеется эффект на проводимую терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оба представленных клинических случая имеют сходство в клинической картине, которая была представлена ОВП. У обоих пациентов отсутствовали в той или иной степени движения в верхних и нижних конечностях, оба пациента не могли удерживать голову, сидеть и ходить. Несмотря на одинаковую симптоматику, более подробное изучение пациентов позволило найти различия в течении заболеваний, поставить правильный диагноз и начать своевременную терапию.



Рис. 7. Магнитно-резонансная томография шейно-грудного отдела позвоночника пациентки Д. в динамике от 26.12.2022 г. в режиме Т2: А — фронтальный срез; Б — сагиттальный срез. Желтыми стрелками указана зона поражения спинного мозга с сегментов С3 по С7. Очаговые поражения выше сегмента С3 отсутствуют

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 7. MRI of the cervicothoracic spine of patient D. in dynamics dated 26.12.2022 in T2 mode: A — frontal slice. Б — sagittal slice. Yellow arrows indicate the area of spinal cord lesions from segments C3 to C7. No focal lesions above segment C3

Note: the photos were taken by the authors.

Первый случай демонстрирует типичную картину СГБ, варианта ОМАН, который проявлялся слабостью в руках и ногах на фоне сохранной чувствительности спустя 2 недели после перенесенной инфекции, в ликворе определялось повышенное содержание белка на фоне нормального количества клеток, на стимуляционной ЭНМГ — выраженное аксональное поражение всех двигательных волокон на руках и ногах. Таким образом, клиническая, лабораторная и инструментальная картины, представленные в данном случае, соответствуют критериям СГБ (вариант ОМАН): быстро прогрессирующая двусторонняя слабость в конечностях, арефлексия, нарастание симптомов менее 4-х недель, повышенный уровень белка в ликворе, а также характерные для аксонального поражения периферических нервов изменения на ЭНМГ — снижение амплитуды М-ответов, нормальная СРВ, снижение амплитуды F-волн [3].

Терапия плазмаферезом и внутривенными иммуноглобулинами привела к улучшению клинической картины у пациента из первого клинического случая: у ребенка увеличился объем движений в конечностях, он стал самостоятельно активно переворачиваться на бок, сидеть с прямой спиной, ползать, делать несколько шагов, чего не мог делать до начала лечения.

Во втором случае пациенту был поставлен диагноз: «ЗСОНМ, серонегативная форма. Вялый тетрапарез». Было принято решение выставить именно этот диагноз с учетом диагностических критериев ЗСНОМ при серонегативной форме: одной из клинических характеристик в данном клиническом примере является продольно распространенный острый поперечный миелит (более 3-х сегментов с С3 по С7 по данным МРТ), проявившийся острым вялым тетрапарезом, а также имеется диссеминация в пространстве в виде поражения продолговатого мозга, помимо поперечного миелита (выявлены МРТ-признаки поражения дорзальных отделов продолговатого мозга, а также очаги, граничащие с верхним шейным отделом спинного мозга, — имеется поражение с С2-сегмента шейного отдела спинного мозга). Также был исключен инфекционный генез заболевания. После лечения ГК и иммуноглобулинами в отделении у пациента появилась поло-

жительная динамика: стали восстанавливаться движения в конечностях, на МРТ шейно-грудного отдела спинного мозга в динамике уменьшились зоны контрастного усиления. Несмотря на отсутствие классического для данного спектра заболеваний признака в виде неврита зрительного нерва и отсутствие антител к AQP4, был поставлен именно этот диагноз в связи с обширным поражением спинного мозга, достигающим до продолговатого мозга.

Прогноз в отношении СГБ неоднозначный. У большинства пациентов в течение 1,5–2 лет происходит полное восстановление двигательных функций, но есть случаи, когда неврологический дефицит сохранялся на всю жизнь. Аксональное поражение имеет менее благоприятный прогноз, но своевременно назначенная терапия может его улучшить [6]. Прогноз в отношении ЗСОНМ также вариативный. Считается, что данное заболевание у детей протекает наиболее благоприятно без дальнейших рецидивов. Своевременное назначение ГК помогает улучшить прогноз [10]. Также для предотвращения рецидивов изучается проведение терапии иммунодепрессантами и моноклональными антителами [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальный диагноз ОВП требует системного подхода с учетом клинической картины пациента, истории болезни, результатов лабораторных и инструментальных исследований. В данной статье были рассмотрены два клинических случая с похожей симптоматикой в виде ОВП, но разной этиологией и топикой поражения. СГБ — это иммуноопосредованная нейропатия с установленными методами лечения, такими как плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина. Напротив, ЗСОНМ представляют собой группу редких гетерогенных расстройств, которые не имеют четко установленных рекомендаций по лечению и могут требовать индивидуальных подходов. Наиболее частым вариантом лечения является использование ГК. Раннее распознавание и своевременное правильное лечение этих расстройств имеют решающее значение для улучшения дальнейшего клинического прогноза пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Singhi SC, Sankhyan N, Shah R, Singhi P. Approach to a child with acute flaccid paralysis. *Indian J Pediatr.* 2012;79(10):1351–1357. <https://doi.org/10.1007/s12098-012-0831-8>
2. Murphy OC, Messacar K, Benson L, Bove R, Carpenter JL, Crawford T, Dean J, DeBiasi R, Desai J, Elrick MJ, Farias-Moeller R, Gombolay GY, Greenberg B, Harmelink M, Hong S, Hopkins SE, Oleszek J, Otten C, Sadowsky CL, Schreiner TL, Thakur KT, Van Haren K, Carballo CM, Chong PF, Fall A, Gowda VK, Helfferich J, Kira R, Lim M, Lopez EL, Wells EM, Yeh EA, Pardo CA; AFM working group. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet.* 2021;397(10271):334–346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32723-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32723-9)
3. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016;388(10045):717–727. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00339-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1)
4. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, van Doorn PA, Dourado ME, Hughes RAC, Islam B, Kusunoki S, Pardo CA, Reisin R, Sejvar JJ, Shahrizaila N, Soares C, Umapathi T, Wang Y, Yiu EM, Willison HJ, Jacobs BC. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671–683. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0250-9>
5. Rodríguez Y, Rojas M, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, Monsalve DM, Gershwin ME, Anaya JM. Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(6):547–562. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.142>
6. Величко И.А., Барабанова М.А. Синдром Гийена — Барре как актуальная проблема неврологии (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019;26(2):150–161. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-150-161>
7. Velichko IA, Barabanova MA. Guillain — Barré syndrome as a relevant issue of neurology (a literature review). *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2019;26(2):150–161 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-150-161>
8. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(8):469–482. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>
9. Huang TL, Wang JK, Chang PY, Hsu YR, Lin CH, Lin KH, Tsai RK. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: From Basic Research to Clinical Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7908. <https://doi.org/10.3390/ijms23147908>

9. Seok JM, Cho HJ, Ahn SW, Cho EB, Park MS, Joo IS, Shin HY, Kim SY, Kim BJ, Kim JK, Cho JY, Huh SY, Kwon O, Lee KH, Kim BJ, Min JH. Clinical characteristics of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter retrospective study in Korea. *Mult Scler*. 2017;23(13):1748–1756. <https://doi.org/10.1177/1352458516685416>
10. Токарева Ю.В., Котов А.С., Пантелеева М.В., Бунак М.С. Расстройства из спектра оптиконевромиелита у пациентов детского возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):60–64. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-60-64>
Tokareva YuV, Kotov AS, Panteleeva MV, Bunak MS. Neuromyelitis optica spectrum disorders in pediatric patients. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(1):60–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-60-64>
11. Пивень В.Д., Краснов В.С., Новикова А.С., Пивень Ф.М., Кушнир Я.Б., Тотолян Н.А. Заболевание спектра оптиконевромиелита: диагностика и лечение, опыт клинических наблюдений. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2018;25(3):7–13. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-3-7-13>
- Piven VD, Krasnov VS, Novikova AS, Piven FM, Kushnir YaB, Totolian NA. Neuromyelitis optica spectrum disorders: diagnosis and treatment, the experience of clinical observations. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2018;25(3):7–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-3-7-13>
12. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicines*. 2019;7(2):42. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7020042>
13. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:412–418. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.002>
14. Chan KH, Lee CY. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8638. <https://doi.org/10.3390/ijms22168638>
15. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):85. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0214-9>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Заруцкая Анна Валерьевна — ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0004-3881-5173>

Мухина Евгения Вадимовна — младший научный сотрудник отделения неврологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

<https://orcid.org/0000-0002-8145-7023>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna V. Zarutskaya — Resident Physician, Badalyan Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Pediatrics Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0009-0004-3881-5173>

Eugenia V. Mukhina — Research Assistant, Neurology Department, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).

<https://orcid.org/0000-0002-8145-7023>

Пантелеева Маргарита Владимировна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неврологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

<https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>

Зульфугаров Полад Киримханович — врач-невролог государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной центр охраны материнства и детства».

<https://orcid.org/0009-0009-1316-9220>

Margarita V. Panteleeva — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

<https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>

Polad K. Zul'fugarov — Neurologist, Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection.

<https://orcid.org/0009-0009-1316-9220>

