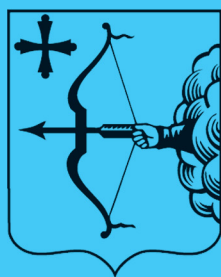


ISSN 2220-7880 print
ISSN 2686-9861 online



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

4(64).2019

ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор
Заместитель главного редактора
Заместитель главного редактора (научный редактор)
Ответственный секретарь

д.м.н., профессор Л.М. Железнов
д.м.н., профессор М.П. Разин
д.м.н., доцент Н.К. Мазина
д.б.н., профессор Н.А. Макарова

Редакционная коллегия: В.А. Бахтин, д.м.н., профессор; А.Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В.А. Вязников, д.м.н., профессор; М.С. Григорович, д.м.н.; С.А. Дворянский, д.м.н., профессор; В.Б. Зайцев, д.м.н., профессор; М.В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я.Ю. Иллек, д.м.н., профессор; Е.Г. Ичитовкина, д.м.н.; А.Г. Кисличко, д.м.н., профессор; А.Е. Колосов, д.м.н., профессор; С.В. Кошкин, д.м.н., профессор; Ю.В. Кудрявцева, д.м.н.; С.А. Куковякин, д.м.н., профессор; О.Г. Леванова, д.м.н.; С.В. Мальчикова, д.м.н.; Н.А. Никитин, д.м.н., профессор; Б.А. Петров, д.м.н., профессор; В.А. Разумный, д.м.н.; П.Г. Распутин, д.м.н.; Ж.Г. Симонова, д.м.н.; О.В. Симонова, д.м.н.; О.В. Соловьев, д.м.н., профессор; А.П. Спицин, д.м.н., профессор; Е.О. Утенкова, д.м.н.; С.В. Хлыбова, д.м.н.; П.И. Цапок, д.м.н., профессор; Е.Н. Чичерина, д.м.н., профессор.

Редакционный совет: Т.Г. Абдуллин, д.м.н., профессор, (Россия); В.П. Адашкевич, д.м.н., профессор, (Белоруссия); М.А. Аксельров, д.м.н., профессор (Россия); Д. Бани, д.м.н., профессор, (Италия); Е.Х. Баринов, д.м.н., профессор (Россия); Л.Г. Воронина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Галанина, д.м.н., профессор (Россия); Р.А. Грехов, д.м.н., профессор (Россия); А.Б. Гудков, д.м.н., профессор (Россия); Г.А. Зайцева, д.м.н., профессор, (Россия); С.Ю. Косюга, д.м.н., профессор (Россия); В.И. Макарова, д.м.н., профессор (Россия); А.Е. Мальцев, д.м.н., профессор, (Россия); И.В. Мирошниченко, д.м.н., профессор (Россия); Г.М. Насыбуллина, д.м.н., профессор (Россия); В.Н. Олесова, д.м.н., профессор, (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор, (Белоруссия); И.Г. Романенко, д.м.н., профессор, (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор, (Италия); П.О. Ромодановский, д.м.н., профессор (Россия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор, (Германия); А.Г. Соловьев, д.м.н., профессор (Россия); Н.С. Стрелков, д.м.н., профессор (Россия); Е.И. Тарловская, д.м.н., профессор (Россия); Ф.К. Тетелютина, д.м.н., профессор (Россия); И.Е. Торшина, д.м.н. профессор (Россия); А.В. Успенский, чл.-корр. РАН, (Россия); Р.Х. Хафизьянова, д.м.н., профессор (Россия); Н.А. Цап, д.м.н., профессор (Россия); А.Д. Чупров, д.м.н., профессор, (Россия); А.К. Шадманов, д.м.н., профессор, (Узбекистан); А.М. Шамсиев, д.м.н., профессор (Узбекистан).

Редакция журнала:

Заведующий редакцией
Переводчики

Е.И. Рыкова
Т.Б. Агалакова, к. фил. н., доцент
Н.В. Бушуева

Технический редактор

О.М. Садыкова

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России).

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002 г.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: www.elibrary.ru.

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России» 70579.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Адрес редакции, издателя: 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.

Тел.: (8332) 37-45-80, 37-57-16, 32-24-49.

Факс: (8332) 64-07-34.

Электронная почта: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; vmv@kirovgma.ru.

Сетевая версия журнала в Интернете: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте:

www.kirovgma.ru по ссылке: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

Подписано в печать: 9.12.2019.

Дата выхода: 25.12.2019.

MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA

Academic and research magazine

Editor-in-chief
Deputy chief editor
Deputy chief editor (science editor)
Executive editor

L.M. Zheleznov, MD, DMSci., professor
M.P. Razin, MD, DMSci., professor
N.K. Mazina, MD, DMSci., associate professor
N.A. Makarova, MD, DBSci., professor

Editorial team: V.A. Bakhtin, MD, DMSci., professor; A.L. Bondarenko, MD, DMSci., professor; V.A. Vyaznikov, MD, DMSci., professor; M.S. Grigorovich, MD, DMSci.; S.A. Dvoryansky, MD, DMSci., professor; V.B. Zaitsev, MD, DMSci., professor; M.V. Zlokazova, MD, DMSci., professor; Ya.Yu. Illek, MD, DMSci., professor; E.G. Ichitovkina, MD, DMSci.; A.G. Kislichko, MD, DMSci., professor; A.E. Kolosov, MD, DMSci., professor; S.V. Koshkin, MD, DMSci., professor; Yu.V. Kudryavtseva, MD, DMSci.; S.A. Kukovyakin, MD, DMSci., professor; O.G. Levanova, MD, DMSci.; S.V. Malchikova, MD, DMSci.; N.A. Nikitin, MD, DMSci., professor; B.A. Petrov, MD, DMSci., professor; V.A. Razumny, MD, DMSci.; P.G. Rasputin, MD, DMSci.; Zh.G. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Solov'ev, MD, DMSci., professor; A.P. Spitsin, MD, DMSci., professor; E.O. Utenkova, MD, DMSci.; S.V. Khlybova, MD, DMSci.; P.I. Tsapok, MD, DMSci., professor; E.N. Chicherina, MD, DMSci., professor.

Editorial board: T.G. Abdullin, MD, DMSci., professor (Russia); V.P. Adaskevich, MD, DMSci., professor (Belarus); M.A. Aksel'rov, MD, DMSci., professor (Russia); D. Bani, professor (Italy); E.Kh. Barinov, MD, DMSci., professor (Russia); L.G. Voronina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Galanina, MD, DMSci., professor (Russia); R.A. Grekhov, MD, DMSci., professor (Russia); A.B. Gudkov, MD, DMSci., professor (Russia); G.A. Zaitseva, MD, DMSci., professor (Russia); S.Yu. Kosyuga, MD, DMSci., professor (Russia); V.I. Makarova, MD, DMSci., professor (Russia); A.E. Maltsev, MD, DMSci., professor (Russia); I.V. Miroshnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); G.M. Nasybullina, MD, DMSci., professor (Russia); V.N. Olesova, MD, DMSci., professor, (Russia); I.O. Pokhoden'ko-Chudakova, MD, DMSci., professor (Belarus); I.G. Romanenko, MD, DMSci., professor, (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci., professor (Italy); P.O. Romodanovsky MD, DMSci., professor, (Russia); T. Ruzhichka, MD, DMSci., professor (Germany); A.G. Solov'ev, MD, DMSci., professor (Russia); N.S. Strelkov MD, DMSci., professor (Russia); E.I. Tarlovskaya, MD, DMSci., professor (Russia); F.I. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I.E. Torshina MD, DMSci., professor, (Russia); A.V. Uspensky correspondent member of RAS (Russia); R.Kh. Khafizyanova, MD, DMSci., professor (Russia); N.A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A.D. Chuprov, MD, DMSci., professor (Russia); A.K. Shadmanov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); A.M. Shamsiev MD, DMSci., professor (Uzbekistan).

Newsletter staff:

Managing editor E.I. Rykova
Translators T.B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor N.V. Bushueva
Editor O.M. Sadykova

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia).

The newsletter is registered by the Russian Federation Ministry for the Media. Registry № ПИИ 77-12440 from 19.04.2002.

The newsletter is included in Russian scientific citation index: www.elibrary.ru.

Publication index in unit catalogue «Russian Press»: 70579.

The journal is included to the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Higher Certification Panel for publishing main scientific results of dissertations for PhD degree.

Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

Postal address of Publisher and Editorial office: 610998, 112, K. Marx Street, Kirov.

Tel.: (8332) 22-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

Fax: (8332) 64-07-34.

E-mail: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru

Web version of the newsletter: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>

The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website www.kirovgma.ru by <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>

Signed to be printed: 9.12.2019.

Issue date: 25.12.2019.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	4
Минаев С.В., Разин М.П., Григорова А.Н., Герасименко И.Н., Сирак А.Г., Оруджев М.Т., Тимофеев С.И. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПАРАЗИТАРНОЙ КИСТЫ	4
Пленкина Л.В., Симонова О.В., Розина В.А. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ	9
Пастернак И.А., Казачков Е.Л., Пастернак А.Е. УЗЛОВОЙ КОЛЛОИДНЫЙ ЗОБ: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ .	12
Северин Д.А., Гаврилюк В.П., Костин С.В. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО ПИЛОРОСТЕНОЗА	16
Трушин П.В., Штофин С.Г. НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ПЛАСТИКЕ СЕКВЕСТРАЛЬНЫХ ПОЛОСТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ	22
Частоедова И.А., Спицин А.П., Новожилова Ю.А. ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ УМСТВЕННОГО УТОМЛЕНИЯ У СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА	26
Глушков Е.А., Кисличко С.А., Кисличко А.Г., Рамазанова М.С., Попов М.Ю. ОФЭКТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ ДОКЛИНИЧЕСКОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СКЕЛЕТА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	31
Павелкина В.Ф., Маркосьян Н.С., Амплеева Н.П., Алферина Е.Н., Альмяшева Р.З., Игнатьев В.Н. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ.....	34
Коледаев А.К., Коледаева Е.В. СТАТИСТИКА НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У БЕРЕМЕННЫХ	40
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	45
Абдулина Е.В., [Зыков В.В.], Мальцев А.Е., Товкач И.А. ПОСМЕРТНОЕ УСТАНОВЛЕНИЕ ОТЦОВСТВА ПОСЛЕ ГЕМОТРАНСФУЗИИ.....	45
Семакина Н.В., Злоказова М.В., Ланских Ю.В., Наумкина Е.С. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ И СКРИНИНГ-АНКЕТИРОВАНИЯ ПОДРОСТКОВ	48
Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. ИЗУЧЕНИЕ АНТИПИРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТЕТРАГИДРОПИРИДОНОВ И ГЕКСАГИДРОХИНОЛИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ А-ЦИАНОТИОЦЕТАМИДА	51
Шардаков В.И., Докшина И.А., Назарова Е.Л., Сухорукова Э.Е., Зотина Е.Н. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	56
Жолудев С.Е., Гаффаров С.А., Назаров У.К. ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОБАЛЬТО-ХРОМОВОГО СПЛАВА С ЗАГОТОВКАМИ В ВИДЕ ГРАНУЛ ДЛЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ И РАБОТАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ	60
Шамик В.Б., Дьякова В.Н., Рябоконеv С.Г., Донцова М.В. УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МЫШЦАХ ГОЛЕНИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ	65
Белоусов А.А., Храбриков А.Н., Новгородцева И.В., Санникова Ю.П. ВЗАИМОСВЯЗЬ ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА И ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ	70
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА	76
Присуха И.Н., Белоперковцева Л.Д., Лизин К.А., Лозиков М.О., Сахаров С.П. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ НОВОРОЖДЕННЫМ В СУРГУТСКОМ КЛИНИЧЕСКОМ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ (ПРИМЕР РЕГИОНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ И РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ЗА 2008-2018 ГГ.)	76
ОБЗОРЫ	83
Розина В.А., Пленкина Л.В., Симонова О.В. РОЛЬ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ АЛЬТЕРАЦИИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	83
Куковьякина Н.Д., Куковьякина Е.С., Куковьякин С.А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ В ЭПОХУ ДРЕВНЕГО МИРА .	89
Лоскутова Е.В., Вахитов Х.М., Капралова А.М., Романова Н.К., Симонова Н.Н., Макарова Т.П., Валеева И.Х., Закирова Г.Ш. ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ	92
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	97
Отдельнов Л.А., Мухин А.С., Демичева Е.Г., Мальшев И.О. СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ ПИЩЕВОДА: АНАЛИЗ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ	97
Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ.....	100
Гуляева Е.С., Крауклис О.В., Гут Е.Ш., Епишкина А.А. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: АМИЛОИДОЗ	104
Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д., Хмелевская И.Г. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ.....	108

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	4
Minaev S.V., Razin M.P., Grigorova A.N., Gerasimenko I.N., Sirak A.G., Orudzhev M.T., Timofeev S.I. MORPHOLOGICAL PATTERN OF HYDATID DISEASE OF THE LIVER DEPENDING ON THE PARASITIC CYST TYPE ...	4
Plenkina L.V., Simonova O.V., Rozinova V.A. THE PREVALENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN KIROV REGION	9
Pasternak I.A., Kazachko E.L., Pasternak A.E. COLLOID NODULAR GOITER: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN CHILDREN	12
Severinov D.A., Gavrilyuk V.P., Kostin S.V. MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF HYPERTROPHIC PYLOROSTENOSIS	16
Trushin P.V., Shtofin S.G. NEW APPROACHES TO PLASTIC SEQUESTRAL CAVITIES IN CHRONIC OSTEOMYELITIS	22
Chastoedova I.A., Spitsin A.P., Novozhilova Yu.A. PECULIARITIES OF MANIFESTATION OF MENTAL FATIGUE IN JUNIOR STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITY.....	26
Glushkov E.A., Kislichko S.A., Kislichko A.G., Ramazanova M.S., Popov M.Yu SPECT/CT IN THE DIAGNOSIS OF PRECLINICAL METASTATIC SKELETAL LESIONS IN PROSTATE CANCER.....	31
Pavelkina V.F., Markosyan N.S., Ampleeva N.P., Alferina E.N., Almasheva R.Z., Ignatev V.N. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF TICK-BORNE BORRELIOSIS IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA..	34
Koledaev A.K., Koledaeva E.V. STATISTICS OF HEART RHYTHM DISORDERS IN PREGNANT WOMEN	40
EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS	45
Abdulina E.V., [Zykov V.V.], Maltsev A.E., Tovkach I.A. POSTMORTEM PATERNITY EXAMINATION AFTER HEMOTRANSFUSION	45
Semakina N.V., Zlokazova M.V., Lanskiikh Yu.V., Naumkina E.S. COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF PREVENTIVE PSYCHIATRIC EXAMINATION AND SCREENING QUESTIONING OF ADOLESCENTS	48
Bibik I.V., Bibik E.Yu., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. STUDY OF ANTIPIRETTIC ACTIVITY OF TETRAHYDROPYRIDONES AND HEXAHYDROQUINOLINES, DERIVATIVES OF A-CYANTHIOACETAMIDE.....	51
Shardakov V.I., Dokshina I.A., Nazarova E.L., Suchorukova J.E., Zotina E.N. EARLY PROGNOSTIC FACTORS FOR THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA.....	56
Zholudev S.E., Gafforov S.A., Nazarov U.K. SUBSTANTIATION OF USE OF KXC ALLOY WITH PREPARATIONS IN THE FORM OF GRANULES FOR PROSTHETICS OF PERSONS RESIDING AND WORKING IN ECOLOGICALLY UNFAVORABLE CONDITIONS	60
Shamik V.B., Dyakova V.N., Ryabokonev S.G., Dontsova M.V. ULTRASONOGRAPHIC CHANGES IN LEG MUSCLES IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY	65
Belousov A.A., Khrabrikov A.N., Novgorodtseva I.V., Sannikova Yu.P. RELATIONSHIP OF TOXICOALLERGIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC TONSILLITIS AND PATIENTS' PERSONAL CHARACTERISTICS.....	70
PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, HUMAN ECOLOGY AND HYGIEN	76
Prisukha I.N., Belotserkovtseva L.D., Lizin K.A., Lozikov M.O., Sakharov S.P. NEONATAL SURGICAL PRACTICE IN SURGUT CLINICAL PERINATAL CENTER (EXAMPLE OF THE REGIONAL MODEL AND THE RESULTS OF THE WORK IN 2008-2018)	76
REVIEWS	83
Rozinova V.A., Plenkina L.V., Simonova O.V. THE ROLE OF NEW BIOMARKERS OF ALTERATION OF KIDNEY TISSUE IN THE EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE (REVIEW OF LITERATURE).....	83
Kukovyakina N.D., Kukovyakina E.S., Kukovyakin S.A. USE OF PLANT ORIGIN FOR TREATMENT IN THE EPOCH OF ANCIENT WORLD	89
Loskutova E.V., Vakhitov Kh.M., Kapralova A.M., Romanova N.K., Simonova N.N., Makarova T.P., Valeeva I.Kh., Zakirova G.Sh. LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN VARIOUS PATHOLOGICAL CONDITIONS AND OPPORTUNITIES FOR THEIR ADJUSTMENT.....	92
CLINICAL CASE	97
Otdel'nov L.A., Mukhin A.S., Demicheva E.G., Malyshev I.O. SPONTANEOUS RUPTURE OF ESOPHAGUS: THE ANALYSIS OF TWO CASES	97
Zakhur I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A. CLINICAL CASE OF LICHEN PLANUS	100
Gulyaeva E.S., Krauklis O.V., Gut E.Sh., Epishkina A.A. CLINICAL CASE: AMYLOIDOSIS	104
Matvienko E.V., Krivdina N.D., Khmelevskaya I.G. CLINICAL CASE OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE	108

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПАРАЗИТАРНОЙ КИСТЫ

¹Минаев С.В., ²Разин М.П., ¹Григорова А.Н., ¹Герасименко И.Н., ¹Сирак А.Г., ³Оруджев М.Т., ¹Тимофеев С.И.

¹ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, Россия (355040, г. Ставрополь, ул. Мира, 310), e-mail: alina.mashchenko@mail.ru

²ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

³Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджанская Республика (AZ1022, г. Баку, ул. Анвара Гасымзаде, 14), e-mail.ru: mushfing.orujov@hotmail.com

Цель исследования: проведение морфологического анализа участка хитиновой оболочки и фиброзной капсулы эхинококковой кисты с прилежащей тканью печени в зависимости от типа паразитарной кисты.

С 2008 по 2018 гг. проведено оперативное лечение 32 пациентов с эхинококкозом печени CL-CE3. После проведенной эхинококкэктомии проводились гистологическое и иммуногистохимическое исследования (ИГХ) участка хитиновой и фиброзной оболочек, а также прилежащего участка паренхимы печени. Гистологические препараты, приготовленные по стандартным методикам, окрашивали гематоксилином-эозином и по Ван Гизону. ИГХ выполнено с использованием первичных моно- и поликлональных антител производства Dako Denmark: CD3, CD8a, CD5, CD20, CD31, CD34, CD79a, Collagen IV типа.

CL тип паразитарной кисты встречался в 11 (34,4%) случаях, киста CE1 – 9 (28,1%), киста CE2 – 5 (15,6%), CE3 типа – 7 (21,9%). Проведен сравнительный анализ фиброзной стенки кисты. При этом было выявлено значительное коллагенообразование при CL типе кист. Наиболее выраженная гиалинизированная ткань была при CE3 типе кист. Гистологическое исследование показало значимые различия ($p < 0,05$) в строении фиброзной оболочки при разном типе паразитарной кисты, что, несомненно, необходимо учитывать при выборе метода лечения. Выраженность образования фиброзной оболочки уменьшается от CL к CE3 типу паразитарной кисты, что является важным в рациональном подходе при проведении противопаразитарной терапии. Исследование показателей васкуляризации (CD31, CD34, Collagen IV типа) показало, что процессы реорганизации тканей наблюдаются при CE2 и CE3 типе кисты, что может приводить к распространению эхинококкоза печени.

Таким образом, морфологическое и ИГХ исследования позволяют сформировать представление о взаимодействии хитиновой оболочки с тканью печени в зависимости от жизненного цикла паразита (от CL к CE3 типу паразитарной кисты). Выявленные морфологические изменения показали высокую информативность в определении не только особенности роста оболочек кисты, но и объема поражения печени кистой. Полученные данные определяют не только подход к выбору лечения, но и обеспечивают качественно новый уровень прогнозирования рецидивирования и диссеминации паразита.

Ключевые слова: эхинококк, печень, хитиновая оболочка, иммуногистохимия.

MORPHOLOGICAL PATTERN OF HYDATID DISEASE OF THE LIVER DEPENDING ON THE PARASITIC CYST TYPE

¹Minaev S.V., ²Razin M.P., ¹Grigorova A.N., ¹Gerasimenko I.N., ¹Sirak A.G., ³Orudzhev M.T., ¹Timofeev S.I.

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia (355040, Stavropol, Mir St., 310), e-mail: alina.mashchenko@mail.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

³Azerbaijan Medical University, Baku, Republic of Azerbaijan (AZ1022, Baku, Anvar GasyMZade St., 14), e-mail:mushfing.orujov@hotmail.com

The objective is to conduct a morphological analysis of the chitinous membrane area, the fibrous capsule of an echinococcal cyst with adjacent liver tissue, depending on the type of parasitic cyst.

From 2008 to 2018, surgical treatment of 32 patients with liver echinococcosis was performed. After echinococcectomy, a histological and immunohistochemical study of the chitinous and fibrous membranes, as well as the adjacent part of the liver parenchyma was carried out. Histological preparations prepared by standard methods were stained with hematoxylin-eosin and according to Van Gieson. Immunohistochemical reactions were carried out using primary mono- and polyclonal antibodies, manufactured by DakoDenmark: CD3, CD8a, CD5, CD20, CD31, CD34, CD79a, Collagen IV type.

The CL type of parasitic cyst was found in 11 (34,4%) cases, CE1 cyst – in 9 (28,1%), CE2 cyst – in 5 (15,6%), type CE3 – in 7 (21,9%). A comparative analysis of the fibrous wall of the cyst, where significant collagen

formation was detected in the CL type cyst, was performed. Daughter cysts were detected with the CE2 type. The most pronounced hyalinized tissue is in CE3 type of cyst. The histological structure showed a reliable difference ($p < 0,05$) in the structure of the fibrous membrane with a different type of parasitic cyst, which undoubtedly needs to be considered when approaching the choice of treatment method. The expression of fibrous membrane formation decreases from CL to CE3 type of parasitic cyst, which undoubtedly plays its role in the rationality of prescribing antiparasitic therapy. The study of vascularization indicators (CD31, CD34, Collagen IV type) showed that tissue reorganization processes were observed with CE2 and CE3 type of cyst, with the possibility of recurrence and dissemination of echinococcosis.

Thus, morphological and immunohistochemical research gives an idea of functional relationship between the chitinous membrane and liver tissue. The revealed morphological changes show not only the growth characteristics of the cyst envelopes, but also the extent of liver lesion with a cyst, and can help in choice for predicting the possibility of the development of recurrence and dissemination by the parasite.

Key words: hydatid cyst, liver, chitin membrane, immunohistochemistry.

Введение

По данным ВОЗ [1, 2], в некоторых эндемичных районах показатели заболеваемости эхинококкозом могут колебаться от 5% до 10% от общего числа населения в год [3, 4]. В связи с высокой заболеваемостью, высоким процентом осложнений и рецидивов данного заболевания проблема заболеваемости эхинококкозом печени не утратила своей актуальности [5, 6]. Одним из методов диагностики эхинококкоза печени является морфологическое исследование структуры хитиновой оболочки эхинококковой кисты и прилежащей паренхимы печени, но с увеличением выбора методов лабораторных исследований повышается значение иммуногистохимической диагностики (ИГХ) [7, 8]. По мнению ряда авторов, вероятность развития рецидива эхинококкоза печени зависит от особенностей строения фиброзной капсулы, при разном типе кисты [9–11]. Также особенности морфологических изменений прилежащих тканей печени и строение фиброзной оболочки стенки кисты играют важную роль в дальнейшем выборе хирургического лечения и длительности консервативной терапии [12, 13].

В связи с вышеуказанной целью исследования было проведение морфологического анализа участка хитиновой оболочки и фиброзной капсулы эхинококковой кисты с прилежащей тканью печени в зависимости от типа паразитарной кисты.

Материал и методы

В период с 2008 по 2018 год на базе хирургического отделения № 1 ГБУЗ СК «Детская краевая клиническая больница» г. Ставрополя проведено оперативное лечение 32 пациентов с эхинококкозом печени CL–CE3 (мальчиков – 19, девочек – 13). Средний возраст составил $9 \pm 3,2$ лет. Проводился комплекс лабораторно-инструментальных исследований, где по данным ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерографией органов брюшной полости определялись типы эхинококковых кист (согласно международной классификации ультразвуковых изображений, утвержденной ВОЗ по эхинококкозу [14]). После проведенной эхинококкэктомии проводились гистологическое и ИГХ исследования участка хитиновой и фиброзной оболочек, участок паренхимы печени на базе гистохимической лаборатории кафедры гистологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Гистологические препараты, приготовленные стандартным методом, окрашивали гематоксилином-эозином и по Ван Гизону в аппарате Leica Autostainer XL, с помещением гистопрепарата под покрывное

стекло в аппарате Leica CV 5030, где определялась экспрессия эозинофилов (клеток/мм³) и наличия дочерних пузырей. ИГХ выполнено на иммуногисто-стейнере Leica Bond MAX с применением системы детекции Bond Polymer Refine Detection и системы визуализации (EnVision™ DAKO). Реакции проведены с использованием первичных моно- и поли-клональных антител производства Dako Denmark: CD3 (клон SP7); CD8a (клон 4B11); CD5 (клон 54/F6); CD20 (клон L26); CD31 (клон SP38); CD34 (клон 8G12), CD79α (клон SP18); Collagen IV типа (клон COL-94).

Для количественной оценки результатов ИГХ получали по 10 микрофотографий соответственно 10 случайно выбранным полям зрения на увеличении $\times 200$ для каждого образца. В дальнейшем с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия) оценивали площадь, занятую иммунопозитивными структурами, относили ее к общей площади кадра и рассчитывали показатель относительной площади (%), в котором и выражалась экспрессия исследуемых маркеров. Абсолютное число эозинофилов определялось при помощи программы UNITSLAB.COM, далее вычислялось среднее статистическое значение и его ошибки ($M \pm m$), для качественных величин определялись проценты.

Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 10.0 (USA). Для оценки достоверности различий количественных показателей применяли критерий Пирсона (χ^2) и критерий Стьюдента с применением методов вариационной статистики.

Результаты исследования

При разделении по типам кист, согласно данным УЗИ, установлено, что киста CL типа встречалась в 11 (34,4%) случаях исследуемых кист, киста CE1 – 9 (28,1%), киста CE2 – 5 (15,6%), CE3 типа – 7 (21,9%). При CL типе паразитарной кисты отмечается плотно-эластическая ткань хитиновой оболочки. Наружная кутикулярная оболочка на полутонком срезе имеет вид слоистого образования толщиной до 1 мм. Разрастание соединительной ткани и периваскулярный фиброз с появлением участков грануляционной ткани, в паренхиме печени ярко выраженная дегенерация гепатоцитов, нарушение строения структурно-функциональных единиц печени, атрофия печеночных долек, выражено коллагенообразование. При CE1 типе паразитарной кисты наблюдается разрастание соединитель-

ной ткани и периваскулярный фиброз с появлением участков грануляционной ткани, в паренхиме печени ярко выраженная дегенерация гепатоцитов, атрофия печеночных долек. Выраженный некроз сочетается с прилежащим скоплением макрофагов. В формирующейся вокруг паразита грануляционной ткани, помимо макрофагов, много лимфоцитов, эозинофилов, выявляются плазматические клетки, пролиферация местных тканевых элементов (эпителиоидные клетки, фибробласты) и фибриллогенез выражены слабо. При СЕ2 типе кисты в грануляционной ткани было много эозинофилов, эпителиоидных клеток, фибробластов, образуются многоядерные гиганты. К хитиновой оболочке паразита прилежит фиброзная частично гиалинизированная ткань, по периферии капсулы видны скопления малых лимфоцитов и плазматических клеток. В тканях обнаруживаются полости, содержащие эхинококковые онкосферы. При СЕ3 гиалинизированная фиброзная ткань была с единичными малыми лимфоцитами и плазматическими клетками в наружных слоях. В отдельных наблюдениях имелись отклонения от описанного строения капсул, когда между хитиновой оболочкой и грануляционной тканью располагалась узкая прерывистая зона созревающей соединительной ткани, или некротический участок отграничивал гиалинизированный слой фиброзной капсулы, в периферических отделах которой была выражена клеточная реакция (рис. 1).

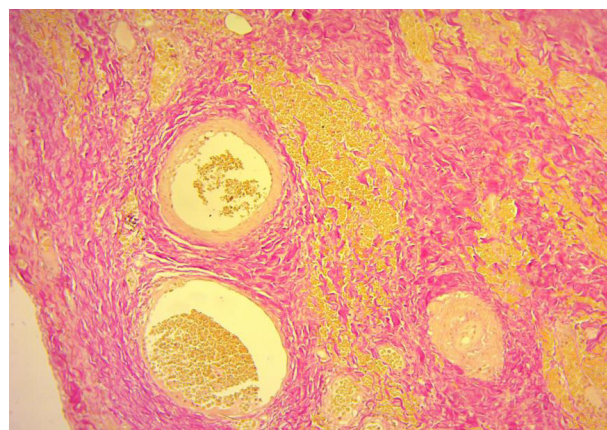


Рис. 1. Гистологический препарат участка паренхимы печени с хитиновой оболочкой эхинококковой кисты. Фиброзная капсула кисты с периваскулярным фиброзом. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Ув. $\times 250$.

Одним из критериев диагностики паразитарной инфекции является показатель количества эозинофилов. В нашем исследовании наименьшие значения данного показателя были зафиксированы при СЕ1 типе кисты. Для раскрытия картины реактивности организма при ИГХ исследовании определялось соотношение маркеров CD3, CD8a, CD20 и CD79a (табл. 1).

Таблица 1

Показатели экспрессии маркеров реактивности организма при эхинококкозе печени

Тип кисты	Экспрессия эозинофилов в мм ³ ткани	Определение относительной площади (%) экспрессии маркеров				
		CD3	CD8a	CD5	CD20	CD79a
CL	0,2 \pm 0,1	96,1 \pm 0,6	47,3 \pm 0,8	25,1 \pm 0,1	16,3 \pm 1,1	28,0 \pm 1,6
CE1	0,64 \pm 0,2	89,3 \pm 0,9	16,4 \pm 0,1	27,3 \pm 1,4	18,3 \pm 0,4	24,1 \pm 1,2
CE2	1,31 \pm 0,4	85,4 \pm 1,2	21,3 \pm 1,6	89,4 \pm 0,9	36,5 \pm 0,2	35,3 \pm 0,9
CE3	2,36 \pm 0,3	39,4 \pm 1,6	39,2 \pm 0,8	97,3 \pm 0,7	67,2 \pm 0,1	49,1 \pm 0,4
χ^2	2,751	4,312	7,187	4,674	3,332	6,276
p	0,253	0,116	0,028	0,238	0,121	0,034

Показателем реактивности организма служит экспрессия маркеров CD3 и CD8a, при этом наблюдается снижение от СЕ1 к СЕ3 типу паразитарной кисты. При исследовании маркеров CD5, CD20 и CD79a наблюдается повышение количественного показателя от СЕ1 к СЕ3 типу эхинококковой кисты, что прямо

пропорционально показателю экспрессии эозинофилов в тканях. Изучение степени васкуляризации стенки эхинококковой кисты, что, по нашему мнению, играет роль в рецидивировании и диссеминации эхинококкоза. Так маркеры васкуляризации возрастают от СЕ1 к СЕ3 типу эхинококковой кисты (табл. 2).

Таблица 2

Показатели экспрессии маркеров реактивности организма при эхинококкозе печени

Тип кисты	Определение относительной площади (%) экспрессии маркеров		
	CD31	CD34	Collagen IV
CL	35,1 \pm 0,2	18,3 \pm 1,5	18,0 \pm 1,6
CE1	37,3 \pm 1,3	28,1 \pm 0,4	34,1 \pm 1,2
CE2	79,4 \pm 0,6	46,5 \pm 0,2	45,3 \pm 0,9
CE3	87,3 \pm 0,5	77,3 \pm 0,1	59,1 \pm 0,4
χ^2	1,896	3,021	5,234
p	0,345	0,216	0,054

Обсуждение

Вопросы особенностей роста эхинококковой кисты печени, несомненно, вызывают интерес уче-

ных, ведь знание морфофункциональных особенностей взаимодействия между паразитом и тканью человека является главным компонентом в выборе

тактики лечения. Рост эхинококковой кисты происходит длительное время и зачастую никак себя не проявляет. Первые клинические признаки заболевания появляются при кистах большого размера или при осложненном течении [15, 16]. При дальнейшем росте кисты происходит гранулематозная реакция прилежащих тканей пораженного органа, что приводит к образованию фиброзной капсулы [17]. Гистологическое строение показало значимые различия ($p < 0,05$) в строении фиброзной оболочки при разном типе паразитарной кисты (от CL к SE3 типу паразитарной кисты), что необходимо учитывать при выборе метода лечения. То есть ИГХ играет важную роль в выборе и рациональности назначения противопаразитарной терапии [18]. Длительный рост и компрессия ткани печени, а также продукты метаболизма эхинококка и токсические вещества, продуцируемые гитагидной кистой, иммунная реактивность организма влияют на развитие структурно-морфологических изменений печени [19, 20]. Сроки формирования эхинококковых кист в организме человека точно не установлены, но выявляется закономерность в темпах роста и количестве образованных кист. Так, установлено, что эхинококковые кисты в печени обычно растут медленнее, чем в легких [21]. Ряд хирургов, занимающихся проблемой лечения эхинококкоза печени, указывает, что развитие сочетанных форм, осложнений эхинококкоза зависит от реактивности местных тканевых факторов. При этом главную роль в прогрессировании заболевания играет строение хитиновой и фиброзной оболочек эхинококковой кисты печени.

Заключение

Таким образом, морфологическое и ИГХ исследования позволяют сформировать представление о взаимодействии хитиновой оболочки с тканью печени в зависимости от жизненного цикла паразита (от CL к SE3 типу паразитарной кисты). Выявленные морфологические изменения показали высокую информативность в определении не только особенности роста оболочек кисты, но и объема поражения печени кистой. Полученные данные определяют не только подход к выбору лечения, но и обеспечивают качественно новый уровень прогнозирования рецидивирования и диссеминации эхинококкоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Echinococcosis. Information Bulletin No. 377 March 2013 WHO. Echinococcus. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs377/en/> (accessed 26.09.2019)
2. Minaev S.V., Razin M.P., Axelrov M.A., Aydemirov A.N., Shamsiev A.M., Poluxov R.Sh.O., Tarakanov V.A., Shamsiev Ya.A., Vafin A.Z., Mashchenko A.N., Tadibe A.V., Gerasimenko I.N., Barova N.K. Hydatid cyst morbidity in endemic regions of countries of the community of independent states: a multicenter study. *Medical News of the North Caucasus*. 2018; 13(3): 453–458. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13076>
3. Belyaeva A.V., Rosinov V.M., Belyaeva O.A., Ignatyev R.O., Bataev S.M., Trusov A.V. The

effectiveness of surgical treatment of children with non-parasitic cysts of the spleen. *Moldavian Journal of Pediatric Surgery*. 2017;1: 86.

4. Мащенко А.Н., Герасименко И.Н., Минаева О.С. Эхинококкоз в детском возрасте // Вестник молодого ученого. 2017. № 1. С. 25–29. [Mashchenko A.N., Gerasimenko I.N., Minaeva O.S. Echinococcosis in childhood. *Journal of Young Scientist*. 2017; 1: 25–29. (In Russ.)]

5. Батаев С.Х.М., Беляева О.А., Беляева А.В., Игнатъев Р.О., Мусаев Г.Х., Поляев Ю.А., Розинов В.М. Органосохраняющие вмешательства у детей с непаразитарными кистами селезенки // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017. С. 34–35. [Bataev S.H.M., Belyaeva O.A., Belyaeva A.V., Ignatev R. O., Musaev G.H., Polyayev Yu.A., Rozinov V.M. Organ-preserving interventions in children with non-parasitic spleen cysts. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2017;34–35. (In Russ.)]

6. Минаев С.В., Мащенко А.Н., Айдемиров А.Н., Анисимов И.Н., Герасименко И.Н., Рубанова М.Ф. Эпидемиологическая характеристика эхинококкоза среди взрослого и детского населения Ставропольского края // Доктор.Ру. 2018. № 7(151). С. 35–38. [Minaev S.V., Mashchenko A.N., Aidemirov A.N., Anisimov, I. N., Gerasimenko I. N., Rubanova M. F. Epidemiological characteristics of echinococcosis among adults and children of the Stavropol territory. *Doktor.Ru*. 2018; 7(151): 35–38. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-151-7-35-38> (In Russ.)]

7. Minaev S.V., Gerasimenko I.N., Kirgizov I.V., Shamsiev A.M., Bykov N.I., Shamsiev Ja.A., Mashchenko A.N. Laparoscopic Treatment in Children with Hydatid Cyst of the Liver. *World J Surg*. 2017;41(12):3218–3223. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4129-x>

8. Belyaeva A.V., Rosinov V.M., Belyaeva O.A., Ignatyev R.O., Bataev S.M., Trusov A.V. The Effectiveness Of Surgical Treatment Of Children With Non-Parasitic Cysts Of The Spleen. *Moldavian Journal of Pediatric Surgery*. 2017;1:86.

9. Гулов М.К., Калмыков Е.Л., Зардаков С.М., Мухабатов Д.К., Садриев О.Н. Эхинококкоз печени: роль компьютерной томографии и морфологической диагностики состояния ткани печени // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2016. № 24(4). С. 104–111. [Gulov M.K., Kalmykov E.L., Sedakov S.M., Muhabbatov D.K., Sadriev O.N. Liver echinococcosis: the role of computed tomography and morphological diagnosis of liver tissue. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;24(4):104-111. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20164104-111> (In Russ.)]

10. Минаев С.В., Сирак А.Г., Мащенко А.Н., Севрюкова А.И., Качанов А.В., Герасименко И.Н., Рубанова М.Ф. Морфологические аспекты строения хитиновой оболочки эхинококковой кисты // В сборнике: Инновационные технологии в медицине детского возраста. Северо-Кавказская научно-практическая конференция с международным участием. 2018. С. 37–39. [Minaev S.V., Sirak A.G. Mashchenko A.N., Sevryukova A.I., Kachanov A.V., Gerasimenko I.N., Rubanova M.F. Morphological aspects of the structure of the chitin shell of the echinococcal cyst. *V sbornike: Innovatsionnye tekhnologii v meditsine detskogo vozrasta*. Severo-Kavkazskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhduнародnym uchastiem. 2018:37–39. (In Russ.)]

11. Разумовский А.Ю., Шарипов А.М., Ибодов Х.И., Батаев С.Х.М., Алхасов А.Б., Юсупов Б.Х., Табаров А.С., Убайдуллоев В.Р. Результаты эндохирургических вмешательств при лечении эхинококкоза легкого у детей. *Детская хирургия*. 2015;19(4):4–8. [Razumovskij A.Yu., SHaripov A.M., Ibodov H.I., Bataev S.H.M., Alhasov A.B., Yusupov B.H., Tabarov A.S., Ubajdullov V.R. The results of endosurgical interventions in the treatment of lung echinococcosis in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015;19(4):4–8. (In Russ.)]
12. Аничкин В.В., Мартынюк В.В. Антипаразитарная обработка фиброзных (остаточных) полостей печени после эхинококкэктомии // Хирургия Восточной Европы. 2013. № 4. С. 85–94. [Anichkin V.V., Martynuk V.V. Antiparasitic treatment of fibrous (residual) liver cavities after echinococsectomy. *Surgery Eastern Europe*. 2013; 4: 85-94. (In Russ.)]
13. Ахмедов И.Г., Магомедов А.Г. Резидуальные фиброзные образования после эхинококкэктомии и их клиническое значение // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2006. № 165(1). С. 27–33 [Ahmedov I.G., Magomedov A.G. Residual fibrous formation after cystectomy, and their clinical significance. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2006; 165(1): 27–33. (In Russ.)]
14. WHO. Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Tropica*. 2003;85(2):253–261.
15. Минаев С.В., Герасименко И.Н., Быков Н.И., Тимофеев С.В. Современные подходы в лечении эхинококкоза печени в детском возрасте // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2013. № 1. С. 71–74 [Minaev S.V. Gerasimenko I.N., Bykov N.I., Timofeev S.V. Modern approaches in the treatment of liver echinococcosis in childhood. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2013; 1: 71–74. (In Russ.)]
16. Вафин А.З., Попов А.В., Абдоков А.Д., Хушвактов У.Ш. Клиническая эффективность применения принципа апаразитарности и антипаразитарности в хирургии эхинококкоза // Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2010. № 2. С. 10–13 [Vafin A.Z., Popov A.V., Abdokov A.D., Hushvaktov U.Sh. Clinical efficiency of application of the principle of parasetamol and antiparazitarny in surgery of hydatid disease. *Medical News of the North Caucasus*. 2010; 2: 10-13. (In Russ.)]
17. Шевченко Ю.Л., Назыров Ф.Г. Хирургия эхинококкоза. М., 2016. [Shevchenko Yu.L., Nazurov F.G. *Hirurgiya ekhinokokkoza*. Moscow, 2016. (In Russ.)]
18. Шамсиев Ж.А., Шамсиев А.М., Гафаров У.Б. Воздействие глицерина при обработке полости ларвоцисты на ее морфологию // Детская хирургия. 2008. № 6. С. 39–41 [Shamsiev Zh.A., Shamsiev A.M., Gafarov U.B. The effect of glycerol in the processing cavity servocity on its morphology. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2008;6:39-41. (In Russ.)]
19. Musaev G.Kh., Bataev S.M., Zurbaev N.T. et. al. Focal nodular hyperplasia of the liver in a boy of 13 years old. *Moldavian Journal of Pediatric Surgery*. 2017;1:110.
20. Батаев С.М., Беляева А.В., Беляева О.А. и др. Критерии выбора технологии хирургического лечения детей с непаразитарными кистами селезенки. *Детская хирургия*. 2019;23(1):14-19 [Bataev S.M., Belyaeva A.V., Belyaeva O.A. Criteria for the selection of technology for the surgical treatment of children with non-parasitic spleen cysts. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019;23(1):14-19. (In Russ.)]
21. Larrieu E.J., Costa M.T., Carpio M. Del et al. A case-control study of the risk factors for cystic echinococcosis among children of Rio Negro province, Argentina [Электронный ресурс]. 2002. URL: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=13503076>. (accessed 26.09.2019)

УДК 616-06

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10026

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Пленкина Л.В., Симонова О.В., Розина В.А.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: lidia.plenkina@gmail.com

Анкилозирующий спондилит (АС) – одно из наиболее распространенных ревматологических заболеваний, сопровождающееся в том числе поражением почек. Целью исследования являлась оценка распространенности и клинических особенностей нефропатий среди пациентов с АС в Кировской области. Было выполнено ретроспективное одномоментное сплошное неконтролируемое исследование. Проанализированы истории болезни 251 пациента (186 мужчин, 65 женщин). Критериями включения были: диагноз АС, установленный по модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. и ASAS 2009 (The Assessment of SpondyloArthritis international Society 2009) для аксиального спондилита, возраст не моложе 18 лет. Медиана возраста составила 42 [30; 54] года, суставного синдрома – 11 [3; 19] лет. Оценивались анамнез, индексы активности АС BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), данные лабораторных и инструментальных обследований, результаты биопсий. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Среди 251 пациента 89 (35%) имели почечную дисфункцию в виде снижения СКФ (21%), протеинурии (16%), эритроцитурии (8%), сочетанного мочевого синдрома (3%). Наиболее часто встречались мочекаменная болезнь (7%), гломерулонефрит (5%), инфекция мочевыводящих путей (5%), амилоидоз (3%). Выявлена достоверная связь уровня СКФ с активностью заболевания ($p=0,0097$), амилоидозом ($p=0,049$), мочевым синдромом

в виде изолированной протеинурии ($p=0,0057$). Протеинурия достоверно ассоциировалась с артериальной гипертензией ($p=0,015$) и амилоидозом ($p=0,0002$). Связи эритроцитурии с мочекаменной болезнью выявлено не было ($p=0,27$).

Таким образом, хроническая болезнь почек среди пациентов с АС встречается с высокой частотой (35%). Имеют место нефропатии, связанные как с коморбидной патологией, так и с экстраскелетными проявлениями и осложнениями АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, внескелетные проявления, коморбидность, хроническая болезнь почек.

THE PREVALENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN KIROV REGION

Plenkina L.V., Simonova O.V., Rozinova V.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: lidia.plenkina@gmail.com

Ankylosing spondylitis (AS) is one of the most common rheumatic diseases, accompanied by kidney damage. The aim of the study is to assess the prevalence and clinical specifics of nephropathy in patients with AS in Kirov region.

A retrospective cross-sectional uncontrolled study has been performed. We analyzed medical histories of 251 patients (186 males, 65 females). Patient inclusion criteria were a diagnosis of AS according to the New York modified criteria (1984) and ASAS 2009 (The Assessment of SpondyloArthritis international Society 2009) for axial spondylitis, aged 18 and older. Median age was 42 [30;54], joint syndrome was 11[3;19]. We evaluated the medical history data, indexes of activity of AS (BASDAI, ASDAS), laboratory and instrumental examination, biopsy results. GFR was calculated using the formula CKD-EPI.

The study among 251 patients showed 89 patients (35%) had renal dysfunction such as reduced GFR (21%), proteinuria (16%), erythrocyturia (8%), combined urinary syndrome (3%). The most common kidney diseases were urolithiasis (7%), glomerulonephritis (5), urinary tract infection (5%), amyloidosis (3%). There was a significant association between GFR level and disease activity ($p=0,0097$), amyloidosis ($p=0,049$), proteinuria ($p=0,0057$). Proteinuria was strongly associated with hypertension ($p=0,015$) and amyloidosis ($p=0,0002$). There was no association found between erythrocyturia and urolithiasis ($p=0,27$).

Thus, there is a high frequency of chronic kidney disease in patients with AS (35%). Nephropathies include comorbid pathology, extraskeletal manifestations and complications of AS.

Key words: ankylosing spondylitis, extraskeletal manifestations, comorbidity, chronic pathologies.

Анкилозирующий спондилит (АС) – воспалительное заболевание позвоночника и илеосакральных сочленений, занимает второе место по частоте среди хронических воспалительных ревматологических заболеваний суставов, в связи с чем заслуживает пристального внимания как зарубежных, так и отечественных исследователей. Одной из ключевых особенностей АС, как и других заболеваний из группы, серонегативных спондилоартритов (СпА), является вовлечение в патологический процесс наряду с опорно-двигательным аппаратом других органов и систем. Поражение почек является одним из наиболее распространенных внесуставных проявлений, вызванных АС, и составляет 10–35% [1, 2]. Кроме того, в литературе имеются сообщения о том, что, помимо внескелетных проявлений, патология почек встречается и в качестве коморбидной патологии, которая в свою очередь оказывает определенное влияние на риск развития инвалидности, ухудшение качества жизни и повышение смертности [3].

Снижение функции почек, по современным представлениям, является самостоятельной и важной причиной ускоренного развития патологических изменений сердечно-сосудистой системы и повышенного риска смерти. Этим обусловлено внедрение в медицинскую практику понятия хронической болезни почек (ХБП), отражающего наличие общих факторов риска развития и прогрессирования нефропатий, универсальных механизмов формирования нефро-

склероза и вытекающих отсюда способов первичной и вторичной профилактики, а также наличие общего исхода – терминальной почечной недостаточности [4].

С учетом вышеизложенного, а также немногочисленности и неоднозначности данных о частоте и характере поражения почек при таком социально значимом заболевании, как АС, изучение распространенности ХБП у данной категории пациентов является крайне актуальным.

Цель исследования: оценить распространенность хронической болезни почек и клинические особенности нефропатий среди пациентов с АС в Кировской области.

Материал и методы

Было проведено ретроспективное одномоментное сплошное неконтролируемое исследование, проанализированы истории болезни 251 пациента (186 мужчин, 65 женщин) в возрасте от 18 до 70 лет, проходивших лечение в ревматологическом отделении КОГБУЗ КОКБ за период с 2011 по 2018 гг. Критериями включения являлись диагноз АС, установленный по модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. и ASAS 2009 (The Assessment of SpondyloArthritis international Society 2009) для аксиального спондилита, возраст не моложе 18 лет. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n	186/65
Средний возраст, годы, Ме [25%; 75%]	42 [30;54]
Длительность суставного синдрома, годы, Ме [25%; 75%]	11[3;19]
Стадия, n (%)	
ранняя	4 (2)
развернутая	159 (63)
поздняя	88 (35)
Активность, n (%)	
0 степень	3 (1)
1 степень	50 (20)
2 степень	172 (69)
3 степень	26 (10)
Функциональный класс, n (%)	
1	9 (4)
2	53 (21)
3	173 (69)
4	16 (6)
HLA B27 +/-, n	137/114
Терапия, n (%)	
НПВП	251 (100)
ГКС	143 (57)
БПВП	118 (47)
ГИБТ	39 (16)
Коморбидность, n (%)	
Артериальная гипертензия	58 (23,1)
Ишемическая болезнь сердца	6 (2,4)
Прочие кардиологические заболевания	7 (2,8)
Сахарный диабет, 2 тип	5 (1,2)
Язвенная болезнь	33 (13,1)

Медиана возраста составила 42 [30; 54] года, суставного синдрома – 11 [3; 19] лет. HLA B27 положительными были чуть более половины пациентов. Большинство имело развернутую стадию заболевания и умеренную степень активности по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). В качестве терапии использовались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС), стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБТ). Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались артериальная гипертензия и язвенная болезнь. У всех пациентов были выполнены лабораторные тесты (клинический анализ крови и мочи, определение уровня креатинина, мочевины, СРБ, СОЭ, HLA-B27), УЗИ почек и мочевого пузыря, по показаниям экскреторная урография, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка или прямой кишки на амилоид, в одном случае была выполнена нефробиопсия. СКФ оценивалась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Диагноз ХБП устанавливался на основании выявления любых клинических маркеров повреждения по-

чек, подтвержденных на протяжении периода длительностью не менее 3 месяцев, наличия маркеров необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или его визуализации, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющегося в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек [4].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10. Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для описания количественных переменных использованы методы непараметрической статистики с выражением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й и 75-й процентиля]). Для межгруппового сравнения независимых выборок применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни, при номинальной шкале более 2-х уровней – критерий Краскела – Уоллиса. Для независимых совокупностей, по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Взаимосвязь количественных признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным <0,05 [5].

Результаты исследования

Характер и частота выявленных нефропатий представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характер и частота нефропатий у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Показатель	Значение, n (%)
Мочевой синдром	67 (27)
протеинурия	39 (16)
эритроцитурия	19 (8)
сочетанный (протеинурия+эритроцитурия)	7 (3)
лейкоцитурия	3 (1)
Мочекаменная болезнь	18 (7)
Гломерулонефрит	13 (5)
Амилоидоз	8 (3)
Тубулоинтерстициальный нефрит	5 (2)
Инфекция мочевыводящих путей	12 (5)
ХБП	89 (35)
1	50 (20)
2	31 (12)
3	6 (2)
4	0 (0)
5	2 (0,8)

Мочевой синдром и ХБП были выявлены у трети пациентов (27% и 35% соответственно). Медиана концентрации сывороточного креатинина составила 78 [40; 116] мкмоль/л, СКФ 104 [82; 126] мл/мин/1,73 м². У 26 человек (10%) была констатирована гиперфильтрация. СКФ находилась в умеренной обратной связи с возрастом пациентов ($r_s = 0,6$, $p < 0,05$). Выявлена достоверная связь уровня СКФ с активностью заболевания. Так, медиана СКФ у пациентов вне активности АС составила 129 [121; 139] мл/мин/1,73 м², при 1 степени – 106 [94; 120] мл/мин/1,73 м², при

2 степени – 02 [88;113] мл/мин/1,73 м², при 3 степени – 112 [94; 119] мл/мин/1,73 м², (p=0,0097). Также уровень СКФ был достоверно связан с коморбидной патологией: при наличии артериальной гипертензии СКФ была равной 93 [77; 107] мл/мин/1,73 м², при ее отсутствии – 106 [95; 119] мл/мин/1,73 м², (p=0,000004), при наличии ишемической болезни сердца – 80 [35;102] мл/мин/1,73 м², при отсутствии – 105 [91; 117] мл/мин/1,73 м², (p=0,014). Пациенты с амилоидозом имели более низкую СКФ по сравнению с пациентами без данного осложнения: 71 [35; 106] мл/мин/1,73 м² и 105 [92; 117] мл/мин/1,73 м² соответственно, (p=0,049). Что касается мочевого синдрома, то изолированная протеинурия достоверно ассоциировалась с артериальной гипертензией (p=0,015) и амилоидозом (p=0,0002). Связи эритроцитурии с мочекаменной болезнью выявлено не было (p=0,27).

Обсуждение результатов

Анализ результатов исследования продемонстрировал, что поражение почек встречается у 35% пациентов с АС. Это соответствует ранее приведенным данным литературы [1, 2, 10]. Вторичный системный амилоидоз был выявлен у 3% пациентов, что также совпадает с результатами других авторов, согласно которым его частота варьирует от 1,1 до 6,1% [8, 9]. Гломерулонефрит был диагностирован у 13 пациентов (5%). Этот показатель несколько выше, чем в других исследованиях, где частота составляла 1,82–3,5% [6, 7]. Уровень азотемии и СКФ в основном были нормальными. Но обращает на себя внимание тот факт, что часть пациентов находилась в состоянии гиперфильтрации. В настоящее время она рассматривается как начальная стадия формирования хронической почечной недостаточности, 1 стадия ХБП. Повышенное внутриклубочковое давление повреждает базальную мембрану капилляров. Сначала это приводит к потере их отрицательного заряда и, как следствие, к повышенной проницаемости, а затем к микроальбуминурии и протеинурии. Длительное воздействие повышенного гидростатического давления на область мезангиума приводит к отложению в нем низкомолекулярных белков и альбуминов, что провоцирует его расширение и пролиферацию, которые в последующем завершаются развитием фокального и сегментарного гиалиноза и склероза [11]. Связь СКФ с активностью заболевания, вероятно, может быть объяснена увеличением медикаментозной нагрузки, в том числе приемом НПВП. У 18 пациентов (7%) была диагностирована мочекаменная болезнь (МКБ), что превышает частоту развития данного заболевания в остальной популяции. Действительно, ранее проведенные исследования обнаружили, что у пациентов с АС повышен риск развития МКБ [12, 13, 14]. В частности, в популяционном когортном исследовании было выявлено, что риск развития нефролитиаза у пациентов с АС по сравнению с общей популяцией увеличен более чем в два раза и, по-видимому, коррелирует с тяжестью заболевания [13]. Было показано, что у пациентов с тяжелым АС нарушается метаболизм кальция и витамина D. Они также имеют повышенный риск воспалительных заболеваний кишечника, которые могут повысить усвоение кальция и оксалатов. Исследователи отмечают, что влияние на риск развития нефролитиаза оказывает применение противовоспалительных препаратов и

иммобилизация [12, 13, 15]. Отсутствие достоверной связи между эритроцитурией и МКБ в нашем исследовании может свидетельствовать о наличии у пациентов экстраскелетного проявления АС в виде гломерулонефрита или осложнения терапии в виде поражения тубулоинтерстиция.

Заключение

Таким образом, ХБП среди пациентов с АС встречается с достаточно высокой частотой (35%). При этом отмечается наличие различных вариантов нефропатий, связанных как с коморбидной патологией (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией), так и с экстраскелетными проявлениями (гломерулонефрит) и осложнениями АС (амилоидоз, тубулоинтерстициальный нефрит). Кроме того, имеются случаи терминальной почечной недостаточности в исходе амилоидной нефропатии. Вышеописанное свидетельствует о том, что проблема поражения почек у данной категории пациентов является актуальной и требует дальнейшего изучения с целью поиска наиболее эффективных методов профилактики и лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Vilar M.J., Cury S.E., Ferraz M.B., Sesso R., Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1997; 26: 19–23.
2. Strobel E. Renal Diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clinical rheumatology.* 1998; 17 (6): 524–530.
3. Подряднова М.В., Эрдес Ш.Ф., Балабанова Р.М. Коморбидность при анкилозирующем спондилите (предварительные данные) // *Doctor.ru.* 2013. № 6(84). С. 39–42. [Podryadnova M.V., Erdes Sh.F., Balabanova R.M. Comorbidity in Ankylosing Spondylitis: Preliminary Data. *Doctor.ru.* 2013; 6(84): 39–42 (In Russ.)]
4. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // *Нефрология.* 2012. Т. 16. № 1. С. 89–115. [Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezni' pochek: osnovnye printsipy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu. *Nefrologiya.* 2012;16(1):89–115 (In Russ.)]
5. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. М.: ЛКИ, 2008. 320с. [Khalafyan A.A. Sovremennye statisticheskie metody meditsinskikh issledovaniy. Moscow: LKI; 2008. 320p. (In Russ.)]
6. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Корсакова Ю.О., Разумова И.Ю., Бадокин В.В., Эрдес Ш.Ф. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55. № 2. С.169–176. [Godzenko A.A., Bochkova A.G., Rummyantseva O.A. et al. The frequency and severity of extraskeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2017;55(2):169-176. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-169-176>.

7. Kang J.H. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(6):1165–1168.

8. Samia B., Hazgui F., Abdelghani K.B., Hamida F.B., Goucha R., Hedri H. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Nephrol Ther.* 2012;8:220-225.

9. Calin A. Renal glomerular function in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1975; 4: 241-242.

10. Saigal R., Agrawal A., Agrawal A.K., Goyal L., Gupta N. Renal function in Ankylosing Spondylitis. *Indian journal of rheumatology.* 2017;12 (3):156-159.

11. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Проблема гиперфильтрации в клинической практике // Клиническая нефрология. 2009. №1. С. 29–40. [Arutyunov G.P., Oganезova L.G. Problema giperfil'tratsii v klinicheskoi praktike. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2009;1:29–40 (In Russ.)]

12. Sasan Fallahi, Ahmad Reza Jamshidi, Farhad Gharibdoost, Mahdi i Mahmoud, Pedram Paragomi, Mohammad Hossein Nicknam, Elham Farhadi, Mostafa Qorbani. Urolithiasis in ankylosing spondylitis:

Correlation with Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI) and Bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI). *Caspian J Intern Med.* 2012 Autumn; 3(4): 508–513.

13. Jakobsen A. Is nephrolithiasis an unrecognized extra articular manifestation in ankylosing spondylitis? A prospective population based swedish national cohort study withmatched general population comparator subjects. *PloS one.* 2014; 9(11): e113602. doi: 10.1371.

14. Mu Tsun Shih, Shou Hung Tang, Tai Lung Cha, Sheng Tang Wu, Jen Huai Chiang, and Wen Chi Chen. The Risk of Nephrolithiasis Among Patients With Ankylosing Spondylitis: a Population-Based Cohort Study. *Arch Rheumatol.* 2016 Dec; 31(4):346–352. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2016.5938.

15. Korkmaz C., Ozcan A., Akçar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23: 389–392.

УДК 616.441-053.5-08

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10027

УЗЛОВОЙ КОЛЛОИДНЫЙ ЗОБ: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹Пастернак И.А., ¹Казачков Е.Л., ²Пастернак А.Е.

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64), e-mail: pasternak.ilona@mail.ru

²ГБУЗ «Челябинское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Челябинской области, Челябинск, Россия (454076, г. Челябинск, ул. Варненская, 4 б)

В детском возрасте среди заболеваний щитовидной железы первое место занимает зоб.

Цель проведенного исследования – анализ клинических и морфологических особенностей узлового зоба у детей Челябинской области.

Были изучены данные первичной медицинской документации, проведено иммуногистохимическое и морфометрическое исследование операционно-биопсийного материала щитовидных желез от 200 детей 7–17 лет, оперированных в центре хирургической эндокринологии г. Челябинска в 2000–2017 гг. Полученные данные подвергались статистической обработке с вычислением U-теста Манна – Уитни, двустороннего критерия Фишера.

По результатам исследования у 98 (49%) пациентов преимущественно подросткового возраста был диагностирован узловой коллоидный зоб. Клиническими проявлениями узлового зоба были одинаковая частота гипотиреоза и гипертиреоза (у 20% детей), многоузловой характер в 25,5% случаев. Морфологическая характеристика узлового зоба соответствовала макрофолликулярному, пролиферирующему варианту, нередко с лимфоцитарной инфильтрацией, повышенной экспрессией ростовых факторов (TTF-1, EGFR-384). Полагаем, что это может свидетельствовать о вероятности развития функциональной автономии щитовидной железы уже в детском возрасте.

Ключевые слова: узловой зоб, дети, морфология узлов щитовидной железы.

COLLOID NODULAR GOITER: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN CHILDREN

¹Pasternak I.A., ¹Kazachkov E.L., ²Pasternak A.E.

¹South Ural State Medical University (454092, Chelyabinsk, Vorovsky St., 64), e-mail: pasternak.ilona@mail.ru

²Chelyabinsk regional office of forensic medical examination (454076, Chelyabinsk, Russia, Varnenskaya St., 4 b)

A goiter takes the first place among the diseases of a thyroid gland in children. The aim of this study was to analyze the clinical and morphological features of nodular goiter in children of the Chelyabinsk region. The data of primary medical documentation, surgical and biopsy material from 200 children 7–17 years old operated in the Chelyabinsk center of surgical endocrinology in 2000–2017 were studied. 98 (49%) patients of predominantly adolescent age were diagnosed with nodular colloidal goiter. Clinical manifestations of nodular goiter were hypothyroidism and hyperthyroidism at the same frequency (in 20% of children), multi-nodular goiter was

found in 25,5% of cases. Morphological characteristics of nodular goiter corresponded to macrofollicular proliferating variant, often with lymphocytic infiltration and increased expression of growth factors (TTF-1, EGFR-384). We believe that this may probably indicate the development of functional autonomy of a thyroid gland already in childhood.

Key words: nodular goiter, children, morphology of thyroid nodes.

Введение

Среди заболеваний эндокринных органов у детей первое место занимает патология щитовидной железы. Предполагается, что физиологическое диффузное увеличение щитовидной железы у значительной доли подростков трансформируется в многоузловой зоб [1]. С позиций клинической медицины, узловой зоб – собирательное понятие, объединяющее пальпируемые узловые образования – эндемический зоб, узловой токсический зоб, очаговый аутоиммунный тиреоидит, доброкачественные и злокачественные опухоли щитовидной железы [2–5]. Морфологический термин «узловой зоб» подразумевает патологическое увеличение щитовидной железы, связанное с очаговой (узловой) гиперплазией и/или гипертрофией ее паренхимы [5]. Узловой зоб представлен в IV классе МКБ-10 в 2-х рубриках: нетоксический одноузловой зоб (E04.1) и нетоксический многоузловой зоб (E04.2).

Зобом страдают свыше 665 млн человек в мире. Челябинская область относится к региону эндемичному по зобу. У 10–56,7% детей дошкольного возраста выявляется йодный дефицит легкой степени; при этом уровень заболеваемости зобом значительно выше у детей, проживающих на территории, загрязненной предприятиями черной металлургии [6, 7]. В генезе эндемического зоба все большую роль отводят техногенным ксенобиотикам – тяжелым металлам, углеводородам, соединениям азота, некоторым микроэлементам. Многолетние наблюдения роста патологии щитовидной железы позволяют отнести ее к индикаторным заболеваниям, характеризующим экологическое неблагополучие региона [8, 9].

Целью работы стал анализ клинических и морфологических особенностей узлового зоба у детей Челябинской области.

Материал и методы

Проведенное исследование включало изучение операционно-биопсийного материала от 200 детей, оперированных в центре хирургической эндокринологии г. Челябинска в 2000–2017 гг. При патоморфологическом исследовании у 98 (49%) пациентов был диагностирован узловой коллоидный зоб [5]. Анализ подвергались данные первичной медицинской документации: клиники, анамнеза, показатели общих и основных биохимических показателей крови, гормонального профиля, ультразвукового обследования и результатов цитологического исследования материала тонкоигольной аспирационной функциональной биопсии щитовидной железы (классификация Bethesda) [10].

Серийные гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином для проведения обзорной микроскопии, пикрофуксином по Ван Гизону для идентификации коллагеновых волокон, альциановым синим для выявления гликопротеинов. При иммуногистохимическом исследовании использовали антитела к TTF-1, CD 34 (Cell Marque, USA), EGFR

384 (Novocastra, UK). Интерпретация результатов иммуногистохимических реакций к TTF-1, EGFR-384 проводилась полуколичественным методом по балльной системе: 0 баллов (–) отсутствие окрашивания; 1 балл (-/+) – не более 10% окрашенных клеток, 2 балла (+/-) – 10–50% окрашенных клеток, 3 балла (+) – более 50% окрашенных клеток.

Морфометрическое исследование площади сосудистого русла проводилось с применением лицензионной программы анализа изображения микрообъектов «Видеотест-Морфология 5.1» («Видеотест», Россия) на срезах с экспрессией CD 34-маркера эндотелиальных клеток.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью лицензионного пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft, Inc.»). Для сравнения данных между группами проводили U-тест Манна – Уитни, рассчитывали медиану (М), интерквартильный размах (Q1–Q2). Данные таблиц частот встречаемости сравнивались с вычислением точного двустороннего критерия Фишера.

Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты и их обсуждение

В Челябинске и городах области проживали 78 (79,6%) детей, остальные 20 (20,4%) были жителями сельской местности. При этом большинство больных – 74 (75,5%) – проживало в индустриально развитых городах области. Количество девочек составило 80 (81,6%), мальчиков – 18 (18,4%); соотношение мужской/женский пол – 1:4, 4. Наибольшее число больных – 93 (94,9%) было подросткового возраста М-15 (14–16). Срок от момента манифестации заболевания до оперативного лечения менее полугодя составил у 51 (52%), свыше 3 лет – у 9 (9,1%) больных. В 65 (66,3%) случаях показанием для хирургического вмешательства стало подозрение на злокачественную опухоль щитовидной железы.

За последние 18 лет (2000–2017 гг.) отмечается тенденция к уменьшению числа оперативных вмешательств по поводу узлового зоба у детей ($p=0,17$) (рис. 1).

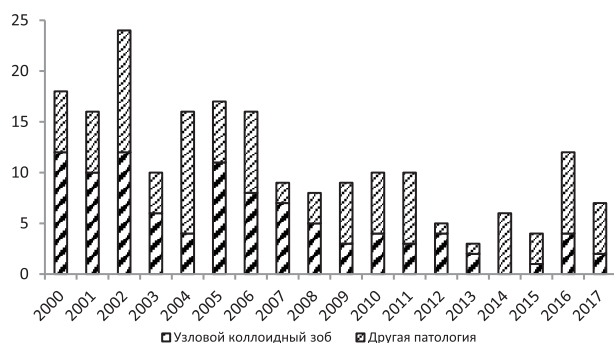


Рис. 1. Частота узлового коллоидного зоба у детей Челябинской области в структуре хирургической тиреоидной патологии в 2000–2017 гг. (по данным операционно-биопсийного материала)

На наличие узла в щитовидной железе указывали 31 (31,6% случаев) ребенок; в половине наблюдений узловые образования были обнаружены при профосмотре. Астенические жалобы предъявляли 12 (12,2%) пациентов. По данным анамнеза, менее половины детей получали медикаментозную терапию: препараты йода – 14 (14,3%) больных, препараты левотироксина – 24 (24,5%) больных, в единичном случае отмечен прием тиреостатиков. Наличие отягченного наследственного анамнеза по зобу указано у 8 (8,1%) больных.

При исследовании уровня гормонов щитовидной железы (n=25) гипотиреоз и гипертиреоз обнаруживался с одинаковой частотой – у 5 (20%) детей. Повышенный уровень антител к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину выявлен у 2 (8%) больных.

При клиническом обследовании диагностировано увеличение щитовидной железы I степени у 58 (59,2%), II степени – у 40 (40,8%) больных [11]. Узловые образования чаще имели пальпируемые размеры М-1,7 (1–2,3) см. В большинстве случаев (74,5%) узел в щитовидной железе был единичным. Вместе с тем у 25 (25,5%) больных был обнаружен многоузловой зоб; из них в 15 (15,3%) случаях с поражением обеих долей щитовидной железы. Согласно данным

литературы [1], частота многоузлового зоба в условиях дефицита йода составляет не более 4–13% случаев. Считается, что у 10% жителей йоддефицитной региона с многоузловым зобом развивается функциональная автономия щитовидной железы [12]. Термином «функциональная (тиреоидная) автономия» определяют избыточное функционирование тиреоцитов без участия их главного физиологического стимулятора – тиреотропного гормона гипофиза. Очаги гиперактивных фолликулярных клеток характеризуются усиленным пролиферативным потенциалом и синтезом тиреоидных гормонов, что приводит к гипертиреозу. В основе развития данных процессов – мутации тиреотропного гормона гипофиза, обусловленные повышенным потреблением йода [12, 13, 11, 2].

При ультразвуковом исследовании узел в щитовидной железе чаще имел пониженную эхогенность, неоднородную структуру и нечеткие контуры (табл. 1). Анализ результатов цитологического исследования материала аспирационной пункционной биопсии показал, что в 7 (35%) случаях были верифицированы доброкачественные неопухолевые изменения неопухоловой природы (Bethesda II); в 6 (30%) случаях требовалась повторная пункция (Bethesda I, Bethesda III).

Таблица 1

Результаты ультразвукового и цитологического исследований щитовидной железы при узловом зобе

Эхопризнаки узлового зоба (n=35)	Цитологическое заключение (n=20)
Гипоэхогенный – 25,7%	Bethesda I (неудовлетворительный или недиагностический пунктат) – 25%
Изоэхогенный – 14,2%	
Гиперэхогенный – 22,9%	
Анэхогенный – 20%	
Однородный – 14,3%	
Неоднородный – 85,7%	Bethesda II (доброкачественные изменения) – 35%
Контуры четкие – 48,6%	Bethesda III (атипия неясного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения) – 5%
Контуры нечеткие – 51,4%	Bethesda IV (фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию) – 25%
Кисты – 31,4%	Bethesda V (подозрение на рак) – 10%

У 97 (99%) детей были проведены органосохраняющие операции (гемитиреоидэктомия, резекция доли/долей/перешейка, энуклеация узла).

При патоморфологическом исследовании макрофолликулярный зоб был установлен в 76 (77,6%) наблюдений, микрофолликулярный – в 8 (8,1%), смешанный – в 14 (14,3%) случаев (рис. 2).

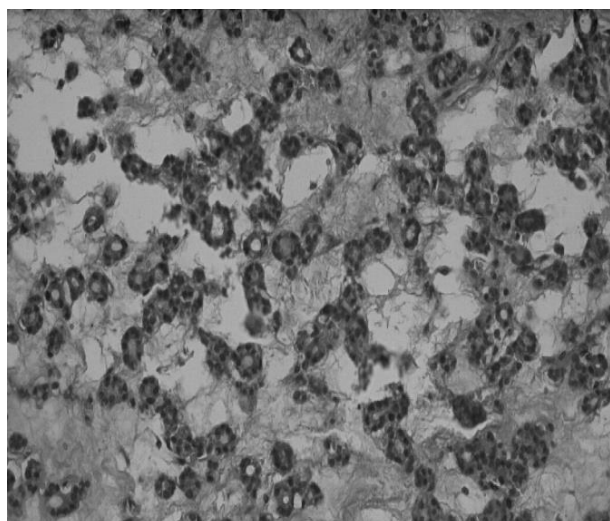


Рис. 2. Микрофолликулярный зоб с выраженными дистрофическими изменениями в строме. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 200.

Пролiferация тиреоидного эпителия в виде сосочковых и псевдососочковых разрастаний обнаружена в 40 (40,8%) случаях, гиперплазия экстрафолликулярных клеток – в 16 (16,3%) случаях, участки оксифильно-клеточной пролиферации – в 3 (3%) наблюдениях. В 30 (30,6%) наблюдениях ткань узла была представлена крупными фолликулами, выстланными уплощенным эпителием, без признаков гиперплазии, с кистозной трансформацией – в 23 (23,4%) случаях. Регрессивные изменения – склероз, гиалиноз, кальцинаты капсулы и стромы узла – встречались в 15 (15,3%) случаях, дистрофия и некроз паренхимы в центральных отделах узла – в 5 (5,1%) случаях. Наиболее частым признаком при узловом коллоидном зобе было наличие лимфоцитарной инфильтрации – 24 (24,4%) наблюдения, иногда с формированием фолликулоподобных структур с герминативными центрами. В этих случаях верификация аутоиммунной патологии щитовидной железы проводилась с учетом данных клиники (анамнез, повышенный уровень антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину) и морфологических изменений (лимфоплазмочитарные фолликулоподобные структуры и оксифильная трансформация фолликулярных клеток). В качестве коморбидного заболевания при узловом зобе выступали тиреоидиты: аутоиммунный – в 5 (5,1%) наблюдениях и подострый гранулематозный де Кервена – в единичном случае.

Результаты проведенного иммуногистохимического исследования отражены в таблице 2.

Экспрессия TTF-1, EGFR-384, CD34 при узловом зобе

Маркер	Перинодулярная ткань (n=13)	Узловой коллоидный зоб (n=11)	p
TTF-1	+ (7,7%) - (23,1%)	+ (81,8%)* - (9,1%)	p=0,04 p=0,59
EGFR-384	+ (7,7%) - (23,1%)	+ (72,7%) - (9,1%)	p=0,051 p=0,097
CD34 M(Q1-Q2), мкм ²	8312,1 (5461,3–12549,4)	7788,8 (6405,6–9970)	p=0,87

Примечание: 0 баллов (–) – отсутствие окрашивания; 3 балла (+) – более 50% окрашенных клеток.
* – различия статистически значимы.

Экспрессия TTF-1 отмечалась как в ткани перинодулярной зоны, так и в узлах. При этом в узловом зобе обнаружен максимальный уровень экспрессии TTF-1 в отличие от перинодулярной ткани (p=0,04) (рис. 3).

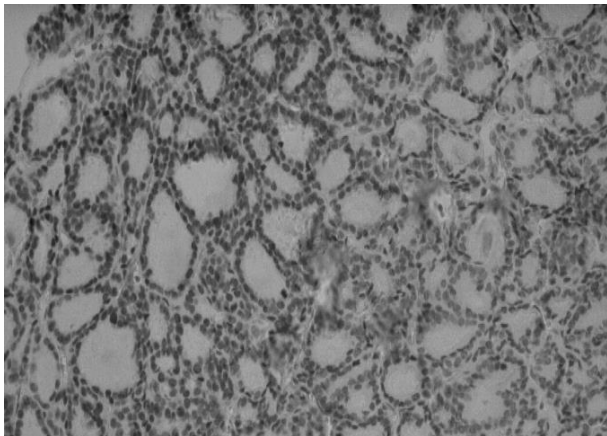


Рис. 3. Экспрессия TTF-1 в узловом зобе. Иммуногистохимическая реакция. Ув. × 200.

Положительная иммунореакция с EGFR-384 обнаружена во всех узловых образованиях. Наибольшее количество позитивных клеток с диффузным цитоплазматическим окрашиванием было в участках папиллярной гиперплазии (рис. 4). Количество EGFR-384-экспрессирующих клеток было максимальным в узлах по сравнению с перинодулярной зоной (p=0,051). На повышенный уровень экспрессии ростовых факторов при узловом зобе указывается и в работах других авторов [2, 14].

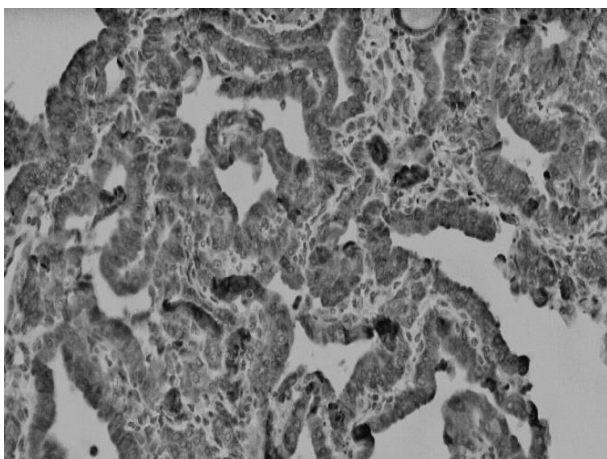


Рис. 4. Экспрессия EGFR-384 диффузного характера в цитоплазме клеток, выстилающих папиллярные структуры. Иммуногистохимическая реакция. Ув. × 200.

Сосудистое русло в узлах, в перинодулярной ткани было представлено многочисленными капиллярами, расположенными вокруг фолликулов. Снижение васкуляризации при узловом зобе отмечалось только в очагах кистозной трансформации и коллоидоррагии (рис. 5). Вместе с тем уменьшение площади сосудистого русла в узлах по сравнению с перинодулярной зоной достоверно не отличалось.

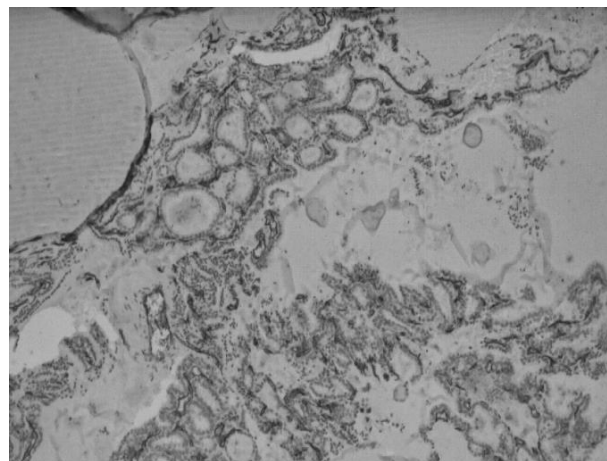


Рис. 5. Снижение экспрессии CD34-маркера эндотелиальных клеток в очагах кистозной трансформации и коллоидоррагии. Иммуногистохимическая реакция. Ув. × 100.

Заключение

Таким образом, у детской популяции Челябинской области в структуре тиреоидной хирургической патологии доминирует узловым коллоидный зоб (49%), который чаще развивается у подростков, проживающих в индустриально развитых городах. Клиническими проявлениями узлового зоба были одинаковая частота гипотиреоза и гипертиреоза (у 20% детей), многоузловой характер в 25,5% случаев. Морфологическая характеристика узлового зоба соответствовала макрофолликулярному, пролиферирующему варианту, нередко с лимфоцитарной инфильтрацией и регрессивными изменениями. Особенности узлового зоба в детском возрасте являются повышение экспрессии ростовых факторов (TTF-1, EGFR-384) и хорошая васкуляризация ткани узла. Такие признаки, наряду с гипертиреозидным состоянием, полагаем, могут указывать на вероятность развития функциональной автономии щитовидной железы уже в детском возрасте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Medeiros-Neto G. Multinodular goiter. Endotext. 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285569/> (accessed 29.08.19)
2. Трошина Е.А., Мартирисян И.Т., Юшков П.В. Морфология очаговых (фокальных) изменений щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2007;3(1):38–42. [Troshina E.A., Martirosyan I.T., Yushkov P.V. Morphology of focal lesions of the thiroid gland. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2007;3(1):38–42. (in Russ.)]
3. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Узловой зоб (клиническая лекция) // Эндокринная хирургия. 2012; 4:11–16. [Vanushko V.E., Fadeev V.V. Nodular goiter. *Endokrin'naya khirurgiya*. 2012; 4:11–16. (In Russ.)]
4. Рогова О.С., Самсонова Л.Н., Окминян Г.Ф. Структура узлового зоба у детей // Бюллетень сибирской медицины. 2015;14(5):54–60. [Rogova O.S., Samsonova L.N., Okminyay G.F. Structure of the nodular goiter in children. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2015;14(5):54–60. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-5-54-60>.
5. Патологическая анатомия: национальное руководство / Под ред. Пальцева М.А., Кактурского Л.В., Зайратьянца О.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Pal'tsev M.A., Kakturski L.V., Zajrat'yants O.V., editors. *Patologicheskaya anatomiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.)]
6. Коваленко В.Л., Пастернак И.А., Кулаев И.А., Пастернак А.Е. Морфологические особенности щитовидной железы у детского населения, проживающего в условиях экологического неблагополучия // Вестник РАМН. 2010.6: 30–34. [Kovalenko V.L., Pasternak I.A. Kulaev I.A., Pasternak A.E. Thyroid morphology in a children population living under environmental ill-being. *Vestnik RAMN*. 2010.6: 30–34. (In Russ.)]
7. Долгушина Н.А., Кувшинова И.А. Оценка йодного дефицита у детей на территории Челябинской области и в городе Магнитогорске // Современные проблемы науки и образования. 2017;4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26628> (Дата обращения 29.08.2019). [Dolgushina N.A. Kuvshinova I.A. Assessment of iodine deficiency in children in the Chelyabinsk region and in the city of Magnitogorsk. *Modern problems of science and education*. 2017;4. (In Russ.)]. Available at:URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26628> (accessed 29.08.2019)
8. Хмельницкий О.К., Крулевский В.А, Мерашвили В.М., Кипич В.М. Патология щитовидной железы у жителей Санкт-Петербурга // Архив патологии. 2003;65(2):12–16. [Khmel'nitskiy O.K., Krulevskiy V.A., Merabishvili V.M., Kipich V.M. Thyroid diseases in citizens of St. Petersburg. *Arkhiv patologii*. 2003;65(2):12–16. (In Russ.)]
9. Герерь Э.В., Золотникова Г.П. Влияние радиационных и химических нагрузок на изменение биохимических показателей эндокринного гомеостаза у жителей из экологически различных районов Брянской области // Гигиена и санитария. 2016; 95(5):422–428. [Geger E.V., Zolotnikova G.P. Influence of radiation and chemical loads on the change of biochemical indices of the endocrine homeostasis in inhabitants from ecologically various areas of the Bryansk region. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95(5):422–428. (In Russ.)]
10. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:658–665. DOI: 10.1309/AJCPHLMW13J4LA
11. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса, Базедова), узловым/ многоузловым зобом. 2014. [Troshina E.A., Sviridenko N.YU., Vanushko V.E., Rummyantsev P.O., Fadeev V.V., Petunina N.A. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tireotoksikoza s diffuznym zobom (diffuznyi toksicheskii zob, bolezny Greivsa, Bazedova), uzlovym/ mnogouzlovym zobom. 2014. (In Russ.)]
12. Bauch K. Epidemiology of functional autonomy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106 Suppl 4:S16–22.
13. Miller M.J., Block MA. Functional autonomy in multinodular goiter. *JAMA*. 1970;214(3):535–539. doi:10.1001/jama.1970.03180030053010
14. Huang H, Liang B, Cai H, Cai Q, Shi Y. Upregulation of TSHR, TTF-1, and PAX8 in nodular goiter is associated with iodine deficiency in the follicular lumen. *Int J Endocrinol*. 2016. doi: 10.1155/2016/2492450

УДК 617-089:616-07(572.2)

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10028

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО ПИЛОРОСТЕНОЗА

Северинов Д.А., Гаврилюк В.П., Костин С.В.

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3), e-mail: kurskmed@mail.ru

Среди хирургической патологии детей грудного возраста гипертрофический пилоростеноз занимает одну из лидирующих позиций. Это подтверждается следующими данными о том, что популяционная частота данного заболевания составляет 1–3 на 1000 детей. Причем важно отметить связь развития заболевания с полом, так, мальчики болеют чаще девочек практически в 4 раза. Опасность развития пилоростеноза обусловлена быстротой прогрессирования клинических проявлений таких как ацидоз, гипокалиемия, азотемия и нарастающий дефицит массы тела. В связи с вышесказанным лечение гипертрофического пилоростеноза является одной из актуальных проблем современной детской хирургии.

Прогресс минимально инвазивных технологий изменил многие стандартные подходы в детской хирургии, заменив открытые операции на эндоскопические, которые стали в итоге «золотым стандартом» лечения многих заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. Это уместно отметить и в случае лечения гипертрофического пилоростеноза. Так, эволюция традиционной пилоромиотомии открытым способом на сегодняшний день привела к проведению такого же объема оперативного вмешательства эндовидеохирургически. Главными достижениями минимально инвазивной абдоминальной хирургии у младенцев и новорожденных является благоприятное течение позднего послеоперационного периода, лишенного многих недостатков открытой хирургии, а также непревзойденный косметический эффект (в частности, при использовании единого лапароскопического доступа), который позволяет прогнозировать стать переход большинства операций на брюшной полости в разряд операций-невидимок.

Ключевые слова: лапароскопическая операция, врожденный порок развития, желудочно-кишечный тракт, пилоростеноз, пилоромиотомия.

MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF HYPERTROPHIC PYLOROSTENOSIS

Severinov D.A., Gavrilyuk V.P., Kostin S.V.

Kursk State Medical University, Kursk, Russia (305041, Kursk, K. Marx St., 3), e-mail: kurskmed@mail.ru

Hypertrophic pyloric stenosis is one of the most common surgical pathology in infants and young children. It occurs in 1 to 3 of every 1000 children. It is important to mention the correlation between the disease prevalence and the child's gender. The disease affects boys 4 times more often than girls. The danger of development of a Pylorostenosis is dangerous, because its clinical manifestations, such as acidosis, hypopotassemia, azotemia and rapid weight loss, develop very quickly. So, treatment of hypertrophic pylorostenosis is one of the urgent problems of modern children's surgery.

Minimally invasive approaches in children's surgery have thrived in recent years, providing substantial benefits over traditional techniques. For example, endoscopic techniques are most widely used in treatment of many digestive diseases in children, including hypertrophic pylorostenosis. The main advantages of minimally invasive abdominal surgery in infants and newborns are favorable late postoperative period and excellent cosmetic effect (in particular, when using uniform laparoscopic access).

Key words: laparoscopic operation, congenital malformation, digestive tract, pylorostenosis, piloromiotomiya.

Гипертрофический пилоростеноз (от лат. pylorostenosis: pylorus – привратник + греч. stenōsis – сужение) – генетически обусловленный порок развития пилорического отдела желудка, который сопровождается частой и обильной рвотой у детей грудного возраста. Врожденный гипертрофический пилоростеноз (ВГП) относится к самым часто встречаемым заболеваниям первых месяцев жизни, так, Yallgreen (уже в середине прошлого столетия) указывал на то, что один ребенок с ВГП приходится в среднем на 200 родов. Прогрессирование клинических симптомов гипертрофического пилоростеноза (ГП) влечет за собой обезвоживание и гипотрофию, олигоурию, запоры. Выраженные нарушения водно-солевого баланса приводят к развитию тяжелых метаболических и электролитных нарушений (гиповолемиа, алкалоз), дефицитной анемии, сгущению крови [1].

Принято считать, что впервые ГП у детей описал Hildanus в 1627 г., но в данном случае исследователи склоняются к тому, что здесь имело место явное перекармливание ребенка, состояние которого улучшилось самостоятельно после адекватной коррекции питания. Patrick Blair (1717 г., Лондон) описал более характерную клиническую и патологоанатомическую картину ГП в докладе Королевскому обществу (англ. The Royal Society of London for the Improvement of Natural Knowledge). Как нозологическая форма ГП стал рассматриваться лишь после того, как был «открыт повторно» Hirschsprung (1888 г.), который описал два случая ГП из собственной клинической практики [2, 3].

Оперативное лечение ГП на протяжении последних десятилетий достигло небывалых успехов. В подтверждение этого можно отметить, что еще в начале XX века до внедрения привычной ныне техники пилоромиотомии (или пилоротомии) детская летальность от данной патологии была гораздо значительнее и составляла 50–70%. За последнюю четверть века смертность при пилоромиотомии снизилась до 1% [4].

Некоторые исследователи отмечают связь между частотой случаев ВГП и кровным родством родителей. Является важным то, что заболевание зачастую ассоциируется с расой, группой крови, людьми скандинавского происхождения и обладает мультифакториальными паттернами наследования. Иными словами, можно сказать, что развитию поражения пилоруса способствуют множественные генетические (X-сцепленные) факторы [5]. По данным Mack, Ravich, Spicer, семейно-наследственное предрасположение выявлено в 6,9% случаев. Одной из особенностей этого заболевания является резкое преобладание мальчиков (4:1 – 7:1). Для братьев больного мальчика риск составляет лишь 4%, для сестер – 3%, в случае с большой девочкой – 9 и 4% соответственно [6].

Вопрос этиологии ВГП с момента первого описания патологии и до настоящего времени вызывал много споров среди исследователей и практикующих специалистов. На сегодняшний день ВГП следует считать врожденным пороком развития желудочно-кишечного тракта, о генетических особенностях которого авторы отмечали выше. Это мнение, сформировано

рованное в последние годы, приобретает все большее число сторонников благодаря работам Т.П. Краснобаева, Н.И. Лангового, М.А. Скворцова, С.И. Федынского [7].

Возникновение этого порока относят к началу 2-го месяца развития эмбриона, когда на этапе «закладки» желудка происходит избыточный рост мезенхимальной ткани в области привратника и дифференцирующихся из нее мышечных элементов (по М.А. Скворцову) [8]. В результате чего морфологически пилоростеноз проявляется утолщением стенки пилорического канала.

Макроскопически у здоровых детей первых недель жизни привратник имеет розовый цвет и округлую форму, напоминающую луковицу, при ВГП он удлиняется и приобретает оливообразную форму, хрящевую плотность и белый цвет. На гистологических срезах в таких случаях выявляется гипертрофия мышечных волокон (главным образом циркулярного слоя), утолщение соединительнотканых перегородок, отек, а впоследствии склероз слизистого и подслизистого слоев с нарушением дифференцировки соединительно-тканых структур. На основе гипертрофии и гиперплазии пилорической мышцы образуется «псевдоопухоль» [9].

Острота и время возникновения симптомов пилоростеноза определяются степенью сужения привратника и компенсаторными возможностями организма ребенка. Начало клинических проявлений может быть связано с присоединением отека слизистой оболочки. В результате просвет пилорического отдела прогрессивно уменьшается и развивается картина высокой кишечной непроходимости [10].

ВГП манифестирует на 2–3-й неделе жизни рвотой после каждого кормления. Как правило, она бывает обильной, рвотные массы выделяются сильной струей, в таком случае подобный симптом называют «рвота фонтаном». Признаком задержки пищи в желудке является количество рвотных масс без примесей желчи, превосходящее объем молока, высосанного при последнем кормлении. Сначала вес ребенка с ВГП не нарастает и держится на одном уровне, затем большой начинает быстро истощаться [11].

Н.А. Розанова, анализируя случаи ВГП, установила, что объективным показателем тяжести течения заболевания можно считать ежедневную потерю веса по отношению к весу при рождении, выраженную в процентах. По этому признаку можно различать три формы течения заболевания: легкая – ежедневная потеря веса 0–0,1%; среднетяжелая – до 0,3%; тяжелая – 0,4% и выше [12].

При осмотре новорожденного с ВГП бросается в глаза резкое истощение, бледная кожа с пониженным тургором и старческое лицо с морщинами на лбу. Выражение лица при ВГП Н.И. Ланговой и соавторы называют злым, голодным. У таких детей через впавшую переднюю брюшную стенку отчетливо видна волна перистальтики, идущая от левого подреберья вправо, причем вырисовываются контуры желудка в виде песочных часов, это так называемая видимая перистальтика. Ребенок на такую перистальтику реагирует беспокойством, плачем, иногда и рвотой [13].

Ранее для подтверждения диагноза пилоростеноза производили рентгеноскопию после введения контрастной массы (сернокислый барий). На рентгенограмме у пациентов с ВГП можно видеть характерную глубокую, усиленную перистальтику и за-

держку контрастного вещества в желудке через 3–4 часа [14]. На сегодняшний день золотым стандартом диагностики является ультразвуковое исследование (R.L. Teele и E.H. Smith в 1977 г.) органов брюшной полости, при котором выделяют три основных УЗИ-симптома: удлинение антропилорического отдела желудка более чем до 20 мм, сужение пилорического канала и утолщение мышечного слоя до 3–7 мм (в то время как нормальной толщиной считают 1–2 мм) [15, 16]. Косвенными УЗИ-признаками ВГП являются увеличение размеров желудка, наличие в его просвете большого количества слизи, остатков пищи (несмотря на предварительную подготовку), появление перистальтических волн [17, 18].

Основным методом лечения пилоростеноза является оперативное вмешательство, которое впервые осуществил Lober (наложение гастроэюноанастомоза, 1898 г.) [19]. Данная методика хирургического лечения ВГП не получила широкого распространения ввиду тяжелого и длительного течения послеоперационного периода, технической сложности выполнения. Внеслизистая пилоропластика впервые была произведена несколько позже, но примерно в одно и то же время, тремя авторами независимо друг от друга: Nicoll (1906 г.), Fredet (1907 г.) и Weber (1908 г.). Каждый из упомянутых хирургов сближал разделенные мышцы швами в поперечном направлении, и только в 1911 году W.C. Ramstedt описал технику пилоромиотомии, в том виде, в котором она применяется и в настоящее время. Данный способ лечения ВГП – наиболее широко распространенное, универсальное общепринятое вмешательство, сопровождающееся минимальной летальностью [20]. В первую очередь это объясняется отсутствием излишних технических сложностей в связи с тем, что данное оперативное вмешательство разработано на основе знаний топографо-анатомических особенностей строения передней брюшной стенки и органов брюшной полости детей грудного возраста. Поэтому прямой доступ к пилорусу осуществляют именно через поперечный разрез в правом верхнем квадранте живота с «расщеплением» мышц и минимальным разведением краев раны [21, 22]. Также, ссылаясь на анатомическую близость пилоруса к параумбиликальной области, широко применяется среди детских хирургов разрез (2/3 окружности пупка) по супраумбиликальной складке [23, 24]. Основным преимуществом такого доступа является косметический эффект (послеоперационный рубец фактически не виден в области пупочного кольца), однако доказано, что при его использовании выведение пилоруса в рану требует дополнительных усилий от хирурга (в случае индивидуальных особенностей пациента и высокого расположения желудка) [25, 26].

Впрочем, основные приемы пилоромиотомии не меняются в зависимости от оперативного доступа. Так, для начала в рану выводят препилорический отдел желудка, а затем, подтягивая за желудок книзу и латерально, – пилорус. Выведение пилоруса следует проводить мануально, удерживая его влажной салфеткой, поскольку применение для этих целей любых зажимов может привести к десерозированию и более тяжелым осложнениям. Гипертрофированные мышцы разделяют тупо до подслизистого слоя. Далее в центр разреза вводят закрытым зажим-расширитель или анатомический пинцет и, разводя его бранши широко, разделяют мышцы проксимально и дисталь-

но в перпендикулярном к разрезу направлении. Критерием адекватно проведенной миотомии является свободное выбухание интактной слизистой оболочки в рану. Чтобы удостовериться в отсутствии повреждения слизистой, в желудок через назогастральный зонд вводят воздух и убеждаются, что он свободно проходит через пилорус в двенадцатиперстную кишку. Затем пилорус опускают в брюшную полость. Кровоточивость краев миотомического разреза отмечается довольно часто, однако кровотечение, как правило, венозное и самостоятельно останавливается после погружения пилоруса в брюшную полость [27, 28]. В СССР эта операция была произведена впервые Т.П. Краснобаевым в 1922 году (г. Москва). В настоящее время в отечественной и зарубежной клинической практике накоплен большой опыт, подтверждающий положительные результаты данного вмешательства [29].

В конце XX века прогресс минимально инвазивных технологий изменил многие стандартные подходы в хирургии, заменив открытые операции на эндоскопические. Техника лапароскопических оперативных пособий непрерывно развивается на протяжении последних десятилетий. Выполнение операции с помощью эндовидеохирургии – «золотой стандарт» лечения многих заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей различных возрастных групп. Одним из первых, кто занялся лечением заболеваний желудка у младенцев лапароскопическим способом, стал J. Alain [30, 31, 32]. Впоследствии он пришел к заключению, что лапароскопическая пилоромиотомия является эффективной и технически простой процедурой.

На тот момент лапароскопическая операция по поводу пилоростеноза выглядела следующим образом. Трансумбиликально вводили первый троакар (эндоскоп), фиксируя его на уровне умбиликальной фасции при помощи рассасывающегося шва. Справа и слева под краем ребер по среднеключичной линии под контролем эндоскопа лезвием скальпеля производили прокол брюшной стенки, в оба прокола устанавливали рабочие троакары. В правый троакар вводили атравматический граспер, которым отводили нижний край печени вверх, чтобы создать наиболее удобный доступ к пилорусу. Через левый – эндотом. В сравнении с открытым способом проведения пилоромиотомии (когда хирург большим и указательным пальцами определяет протяженность измененного привратника) можно отметить, что рабочие инструменты при лапароскопическом доступе используют с этой же целью. Последующие этапы вмешательства фактически не отличаются от таковых при пилоромиотомии открытым доступом [33, 34].

Позднее технику пилоромиотомии J. Alain доработал и внедрил в практику S. Rothenberg [35]. Основным отличием являлось то, что двенадцатиперстную кишку он предложил захватывать лапароскопическим зажимом Babcock, а артротомический нож служил для рассечения гипертрофированной мышцы привратника.

Подобные нововведения в абдоминальной хирургии не закончились на разработке лапароскопического доступа к органам брюшной полости. Стремление современных хирургов к минимальной травматичности и максимальному косметическому эффекту послужило началом новой отрасли эндоскопической хирургии – лапароскопическая хирургия

с использованием единственного разреза (от англ. – single incision laparoscopic surgery, сокращенно – SILS), в Российской Федерации – хирургия «единого лапароскопического доступа» (ЕЛД). ЕЛД является своего рода альтернативой мультипортовой лапароскопии. На сегодняшний день SILS определяется как минимально инвазивная операция, произведенная через единственный разрез не только в брюшной полости, но грудной клетке или ретроперитонеальном пространстве [36].

В зарубежной литературе встречаются несколько терминов для описания ЕЛД: One port umbilical surgery (OPUS) – однопортовая пупочная хирургия [33], Transumbilical endoscopic surgery (TUES) – трансумбиликальная эндоскопическая хирургия [26], Embryonic natural orifice transumbilical endoscopic surgery (e-NOTES) – эмбриональная трансумбиликальная хирургия через естественные отверстия тела. Но большинство детских хирургов используют аббревиатуру SIPES (от англ. – single-incision pediatric endoscopic surgery), предложенную O. Muensterer, так как такое наименование включает в себя и лапароскопию, и торакоскопию, и ретроперитонеоскопию, выполненные через один единственный разрез причем именно у детей. Термин SIPES удачно заменяет прежнее название раздела однопортовой эндоскопической хирургии SILS без дополнительного упоминания о принадлежности к детям [38].

Первый опыт использования ЕЛД в хирургии желудочно-кишечного тракта у новорожденных принадлежит группе ученых из штата Алабама [36]. В частности, если говорить об оперативном лечении пилоростеноза, то вопрос о доступе при ЕЛД не вызывал споров и сомнений, так как анатомическая близость привратника к умбиликальной области явилась основным критерием проведения пилоромиотомии подобным способом. Как и при мультипортовой лапароскопии, техника пилоромиотомии отличается лишь доступом в брюшную полость и использованием некоторых специально разработанных новаций (портсистем, «перекрестное манипулирование», транспариетальные фиксирующие швы с использованием нерассасывающихся шовных материалов). Однако, как отмечают сами хирурги, перекрестное манипулирование инструментами создает определенные неудобства при проведении операций по методу SIPES, что требует соответствующей длительной подготовки хирурга-оператора [35].

Впоследствии такой естественный эмбриональный вход, как пупок, в качестве «двери» для доступа в брюшную полость стали использовать не только для проведения SIPES-пилоромиотомии, но и других широко распространенных вмешательств (лечение гастроэзофагеального рефлюкса, гастростомия и пр.). В литературе описаны следующие вмешательства SIPES-способом у детей: пилоромиотомия, спленэктомия, дивертикулэктомия, нефрэктомия, пилелопластика, паховая герниорафия, фундопликация, орхипексия, гепатикоэюностомия, френорафия по поводу грыжи Морганьи и пр. [34]

В России однопортовую хирургию активно начали практиковать Козлов Ю.А., Разумовский А.Ю. С 2014 года оперативные вмешательства SIPES-способом у детей первых трех месяцев жизни внедрены на следующих клинических базах: «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» (г. Иркутск), «Детская городская клиническая

больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы» (г. Москва), «Городской перинатальный центр» (г. Иркутск), где данное направление достаточно быстро вошло в клиническую практику и зарекомендовало себя как метод выбора проведения оперативного вмешательства на детях особенно грудного возраста [26].

Таким образом, современные методы диагностики и лечения ВГП значительно отличаются от используемых ранее методик. Причем актуальные методы гораздо эффективнее и имеют ряд преимуществ, которые отмечают многие авторы. Игнатъев Е.М. в своих исследованиях отмечает несомненное преимущество лапароскопического доступа по сравнению с открытой техникой оперативного вмешательства с позиций продолжительности хирургического вмешательства, восстановления функций желудочно-кишечного тракта, выраженности послеоперационного болевого синдрома [38].

Помимо вышеописанной традиционной техники оперативного вмешательства, выполняемого как открытым, так и лапароскопическим способом, в настоящее время внедряются методы внутрисветного доступа и выполнения операции на измененном привратнике. Не только зарубежные коллеги, но и российские детские хирурги также представляют свои успехи в данной области эндоскопии новорожденных. Таких сообщений немного в мировой и отечественной литературе, что в первую очередь связано с технической сложностью манипуляции и наличием дорогостоящей аппаратуры, доступной только лечебно-профилактическим учреждениям федерального уровня [39].

Лапароскопический доступ позволяет свести к минимуму наличие послеоперационных осложнений вследствие высокой детализации анатомических структур, увеличения и разрешения объектов, над которыми осуществляются хирургические манипуляции. Среди плюсов стоит отметить высокую экономическую эффективность лапароскопического подхода (поскольку применялись универсальные, повторно используемые инструменты), отмеченную еще в 80–90-х гг. прошлого столетия хирургами, начинавшими активное использование эндоскопических вмешательств в своей практике. Также среди преимуществ лапароскопической пилоромииотомии отмечают короткое пребывание пациентов на стационарном этапе, кроме того, улучшенные косметические результаты и быстрое послеоперационное восстановление.

По уровню косметичности лапароскопический подход не уступает циркумumbиликальному, но следует отметить, что в отличие от лапароскопии циркумumbиликальный доступ не требует специального тренинга хирургической бригады. Известны исследования, в которых установлено, что пилоромииотомия с использованием циркумumbиликального разреза более травматична, чем иные способы, что подтверждается более длительным гастростазом и более выраженным послеоперационным болевым синдромом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Rogers I.M. The new insights on the pathogenesis of pyloric stenosis of infancy. A review with emphasis on the hyperacidity theory. *Open Journal of Pediatrics*. 2015;2:97–105. <https://doi:10.4236/ojped.2015.22017P>.
2. Исаков Ю.Ф., Володин Н.Н., Гераськин А.В. Неонатальная хирургия. М.: Династия, 2011. 680 с. [Isakov Yu.F., Volodin N.N., Geras'kin A.V. Neonatal'nayahirurgiya. Moscow: Dinastiya; 2011. 680 p. (In Russ.)]
3. Ramstedt C. Zur Operation der angeborenen pylorusstenose. *Med Klin*. 1912;8:1702.
4. Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. Детская хирургия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1168 с. [Isakov Yu.F., Dronov A.F. Detskaya khirurgiya: National leaders. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1168 p. (In Russ.)]
5. Малеваный Б.Я., Переяслов А.А., Шахов К.В. Врожденный гипертрофический пилоростеноз у новорожденных // Хирургия детского возраста. 2014. № 3(4). С. 120–125. [Malevaniy B.Ya., Pereyaslov A.A., Shahov K.V. Congenital hypertrophic pylorostenosis at newborns. *Khirurgiya detskogo vozrasta*. 2014; 3(4):120–125. (In Russ.)]
6. Lima M. *Pediatric Digestive Surgery*. Springer. 2016. 444 p.
7. Спахи О.В. Особенности хирургического лечения врожденного гипертрофического пилоростеноза с использованием лапароскопической техники // Хирургия дитячого віку. 2015. № 3(4). С. 27–31. [Spahi O.V. Features of surgical treatment of a congenital hypertrophic pylorostenosis with use of the laparoscopic equipment. *Khirurgiya dityachogo viku*. 2015; 3(4): 27–31. (In Russ.)]
8. Fujimoto T., Lane G.L., Segawa O., Esaki S., Miyano T. Laparoscopic Extramucosal Pyloromyotomy Versus Open Pyloromyotomy for Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis: Which Is Better? *J Pediatr Surg*. 1999;34:370–372. [https://doi:10.1016/S0022-3468\(99\)90212-9](https://doi:10.1016/S0022-3468(99)90212-9).
9. Hulka F., Campbell T.J., Campbell J.R., Harrison M.W. Evolution in the recognition of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatrics*. 1997;100(2): E9. <https://doi:10.1542/peds.100.2.e9>.
10. Wayne C., Hung J.H.C., Chan E., Sedgwick I., Bass J., Nasr A. Formula-feeding and hypertrophic pyloric stenosis: is there an association? A case-control study. *J Pediatr Surg*. 2016;51(5):779–782. <https://doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.02.021>.
11. Ford W.D.A., Cramer J.A., Holland A.J.A. The Learning Curve for Laparoscopic Pyloromyotomy. *J. Pediatr. Surg*. 1997;32:552–554. [https://doi:10.1016/S0022-3468\(97\)90705-3](https://doi:10.1016/S0022-3468(97)90705-3)
12. Красовская Т.В., Кучеров Ю.И., Сафонова М.В. Исследование эвакуаторной функции желудка у детей с гастроэзофагеальным рефлюксом методом ультрасонографии // Детская хирургия. 2000. № 3. С. 38–40. [Krasovskaya T.V., Kucherov Yu.I., Safonova M.V. Research of evakuatory function of a stomach at children with a gastroesophageal reflux by an ultrasonography method. *Detskaya khirurgiya*. 2000; 3: 38–40. (In Russ.)]
13. Markel T.A., Proctor C., Ying J., Winchester P.D. Environmental pesticides increase the risk of developing hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*. 2015; 50(8):1283–1288. <https://doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.12.009>.

14. Лазюк И.И., Борисевич Г.А., Сергеева А.А. Стандартизация рентгенологических методик исследования ЖКТ у новорожденных и детей раннего грудного возраста // Новости лучевой диагностики. 1998. № 2. С.10–11. [Lazyuk I.I., Borisevich G.A., Sergeeva A.A. Standardization of radiological techniques of research GIT at newborns and children of early chest age. *Novosti luchevoi diagnostiki*. 1998; 2:10–11. (In Russ.)]
15. Пыков М.И., Ватолин К.В. Детская ультразвуковая диагностика. М.: Видар-М. 2001. 680 с. [Pykov M.I., Vatolin K.V. Children's ultrasonic diagnostics. Moscow: Vidar; 2001. 680 p. (In Russ.)]
16. Лабузов Д.С., Савченков А.Л., Салопенкова А.Б. Ультразвуковая диагностика врожденного гипертрофического пилоростеноза // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. Т. 16. № 1. С. 126–130. [Labuzov D.S., Savchenkov A.L., Salopenkova A.B. Ultrasonic diagnostics of a congenital hypertrophic pylorostenosis. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2017; 16(1): 126–130. (In Russ.)]
17. Дворяковский И.В., Сугак А.Б. Ультразвуковая диагностика при синдроме срыгивания и рвоты у новорожденных и детей грудного возраста // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007. № 1. С. 84–92. [Dvoryakovskii I.V., Sugak A.B. Ultrasonic diagnostics at a syndrome of vomiting and vomiting at newborns and children of chest age. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2007; 1: 84–92. (In Russ.)]
18. Мартыненко В.Н., Минаев С.В., Веревтин Ю.М., Быков Н.И., Тимофеев С.И. Ультрасонография врожденного пилоростеноза // Детская хирургия. 2003. № 2. С. 18–21. [Martynenko V.N., Minaev S.V., Verevutin YU.M., Bykov N.I., Timofeev S.I. Ultrasonography of a congenital pylorostenosis. *Detskaja khirurgiya*. 2003;2:18–21. (In Russ.)]
19. Спахи О.В. Особенности хирургического лечения острой формы врожденного гипертрофического пилоростеноза // Science Rise. 2015. Т. 7. № 4 (12). С. 93–97. [Spakhi O.V. Features of surgical treatment of an acute form of a congenital hypertrophic pylorostenosis. *Science Rise*. 2015;4(12): 93–97. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.47365>
20. Карпова И.Ю., Николайчук В.А. Пилоростеноз в детском возрасте // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2009. Т. 13. № 1. С. 67–68. [Karpova I. Yu., Nikolaichuk V.A. Pylorostenosis at children's age. *Medical News of the North Caucasus*. 2009;13(1): 67–68. (In Russ.)]
21. Naimaldin A., Tan H.L. Early experience with laparoscopic pyloromyotomy for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*. 1995;30: 37–38.
22. Shawn D.St.P., George W.H., Casey M.C., Murphy J.P., Walter S.A., Ronald J.S., Charles L.S., Daniel J.O. Open versus laparoscopic pyloromyotomy for pyloric stenosis: a prospective, randomized trial. *Ann Surg*. 2006; 244: 363–370. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000234647.03466.27>.
23. Tan K.C., Bianchi A. Circumbilical incision for pyloromyotomy. *Br J Surg*. 1986; 73:399. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800730529>
24. Campbell B.T., McLean K., Barnhart D.C., Drongowski R.A., Hirschl R.B. A comparison of Laparoscopic and Open Pyloromyotomy at a Teaching Hospital. *J Pediatr Surg*. 2002;37:1068–1071. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.33846>
25. Козлов Ю.А., Новожилов В.А. Умбиликальный доступ при пилоромииотомии Рамшtedта // Детская хирургия. 2006. № 5. С.15–17. [Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A. Umbilical access of Ramshtedt to a pri-piloromiotomiya. *Detskaya k khirurgiya*. 2006; 5: 15–17. (In Russ.)]
26. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Распутин А.А., Ковальков К.А., Чубко Д.М., Барадиева П.Ж., Звонков Д.А., Тимофеев А.Д., Очиров Ч.Б., Распутин Н.В., Ус Г.П., Кузнецова Н.Н. Врожденный гипертрофический пилоростеноз: эволюция хирургического доступа // Педиатрия. 2017. Т. 96. № 3. С. 130–137. [Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A., Rasputin A.A., Koval'kov K.A., Chubko D.M., Baradieva P.Zh., Zvonkov D.A., Timofeev A.D., Ochirov Ch.B., Rasputin N.V., Us G.P., Kuznetsova N.N. Congenital hypertrophic pylorostenosis: evolution of surgical access. *Pediatrya*. 2017;96(3): 130–137. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-3-130-137>.
27. Чепурной М.Г., Кацупеев В.Б., Лейга А.В., Винников В.В., Шитиков И.В. Опыт использования неполного параумбиликального доступа в хирургии новорожденных // Детская хирургия. 2015. Т. 19. № 3. С. 29–31. [Chepurnoi M.G., Katsupееv V.B., Leiga A.V., Vinnikov V.V., Shitikov I.V. Experience of use of incomplete periomphalic access to surgeries of newborns. *Detskaya khirurgiya*. 2015;19(3): 29–31 (In Russ.)]
28. Пури П., Гольварт М. Атлас по детской оперативной хирургии (пер. с англ. под ред. Т.К. Немиловой). М.: МЕДпресс-информ. 2009. 648 с. [Puri P., Gol'vart M. Atlas po detskoj operativnoy khirurgii (transl. from Engl., T.K. Nemilova, editor). Moscow: MEDpress-inform; 2009. 648 p. (In Russ.)]
29. Козлов Ю.А., Новожилов В.А. Лапароскопическая пилоромииотомия // Детская хирургия. 2008. № 3. С. 28–29. [Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A. Laparoscopic pyloromyotomy. *Detskaya khirurgiya*. 2008;3: 28–29. (In Russ.)]
30. Bufo A.J., Merry C., Shah R., Bufo A.J., Cyr N., Schropp K.P., Lobe T. E. Laparoscopic pyloromyotomy: a safer technique. *Pediatr Surg Int*. 1998;13: 240–242. <https://doi.org/10.1007/s003830050307>.
31. Zhang Q., Chen Y., Hou D., Chen Y. Comparison of 72 successful laparoscopic pyloromyotomies with open procedure for congenital hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Endosurg Innov Tech*. 2002;6: 3–6. <https://doi.org/10.1089/10926410252832375>
32. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Ус Г.П., Сыркин Н.В., Барадиева П.А., Ковальков К.А., Чубко Д.М. Первый опыт использования 3D-лапароскопии у детей // Эндоскопическая хирургия. 2015. Т. 21. № 3. С. 13–18. [Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A., Us G.P., Syrkin N.V., Baradieva P.A., Koval'kov K.A., Chubko D.M. The first experience of use 3D-laparoscopies at children. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2015;21(3):13–18. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/endoskop201521313-18>
33. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Вебер И.Н., Распутин А.А., Ковальков К.А., Барадиева П.Ж., Звонков Д.А., Распутина Н.В., Ус Г.П., Кузнецова Н.Н., Кононенко М.И., Капуллер В.М. Минимально инвазивная хирургия новорожденных и младенцев: обзор хирургических инноваций на примере более 2000 торакоскопических и лапароскопических операций // Педиатрия. 2019. № 98 (2). С. 19–28. [Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A., Veber I.N., Rasputin A.A., Koval'kov K.A., Baradieva P.Zh., Zvonkov D.A., Rasputina N.V., Us G.P., Kuznecova N.N., Kononenko M.I., Kapuller V.M.

Minimum invasive surgery of newborns and babies: the overview of surgical innovations on the example of more than 2000 the torakoscopic and laparoscopic operations. *Pediatrya*. 2019;98 (2):19–28. (In Russ.)] <https://doi:10.24110/0031-403X-2019-98-2-19-28>.

34. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Распутин А.А. Применение единого лапароскопического доступа в лечении больных с врожденным гипертрофическим пилоростенозом // Эндоскопическая хирургия. 2013. Т. 19. № 5. С. 11–15. [Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A., Rasputin A.A. Use of uniform laparoscopic access in treatment of patients with a congenital hypertrophic pylorostenosis. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2013; 19(5):11–15. (In Russ.)]

35. Sitsen E., Vax N.M.A., Van der Zee D.C. Is laparoscopic pyloromyotomy superior to open surgery. *Surg. Endosc.* 1998;12: 813–815. <https://doi:10.1007/s004649900719>.

36. Muensterer O.J., Adibe O.O., Harmon C.M., Chong A., Hansen E.N., Bartle D., Georgeson K. E.

Singleincision laparoscopic pyloromyotomy: initial experience. *Surg. Endosc.* 2010;24:1589–1593. <https://doi:10.1007/s00464-009-0816-5>.

37. Simeonov M.M., Yonkov A.S., Moshekov E.K., Stefanova P.P. Minimally invasive supraumbilical approach for pyloromyotomy. *Folia Medica*. 2019; 61 (1): 142–147. <https://doi:10.3897/folmed.61.e34927>

38. Поляков Н.С., Анохина С.Г. Эндоскопическая диагностика врожденного пилоростеноза // Практическая медицина. 2012. № 7–1(63). С. 80. [Polyakov N.S., Anohina S.G. Endoscopic diagnostics of a congenital pylorostenosis. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;7-1(63):80. (In Russ.)]

39. Kozlov Y., Kovalkov K., Smirnov A. Gastric peroral endoscopic myotomy for treatment of congenital pyloric stenosis – first clinical experience. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2019; 1. <https://doi:10.1089/lap.2018.0803>

УДК 616.71-018.46-002.2-089.844

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10029

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ПЛАСТИКЕ СЕКВЕСТРАЛЬНЫХ ПОЛОСТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ

Трушин П.В., Штофин С.Г.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52.), e-mail: tpv1974@rambler.ru

Хронический остеомиелит (ХО) является патологией костной системы, сопровождающейся не только местными проявлениями, но и изменениями со стороны всего организма. Учитывая, что средний возраст больных с хроническим остеомиелитом составляет 30–40 лет, это не только медицинская, но и социальная проблема.

Цель: произвести оценку эффективности хирургического лечения больных с хроническим остеомиелитом путем заполнения постостеомиелитической полости мелкогранулированным пористым никелидом титана.

Проведен сравнительный анализ различных результатов лечения пациентов с хроническим остеомиелитом: у 60 больных использован новый подход в методике заполнения остеомиелитической полости, после секвестрэктомии – с помощью мелкогранулированного никелида титана.

Была продемонстрирована эффективность данного метода лечения в ближайшем послеоперационном и отдаленном периодах. Клинический опыт свидетельствует, что применение метода лечения ХО путем секвестрэктомии с последующей пластикой гранулами никелида титана дает большее количество положительных результатов в сравнении с традиционным методом. Он малотравматичен, более прост в исполнении. Использование этой технологии позволяет уменьшить число послеоперационных осложнений и отрицательных результатов в отдаленные сроки.

Ключевые слова: костная полость, никелид титана, пластика.

NEW APPROACHES TO PLASTIC SEQUESTRAL CAVITIES IN CHRONIC OSTEOMYELITIS

Trushin P.V., Shtofin S.G.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia (630091, Novosibirsk, Krasny Prospekt St., 52), e-mail: tpv1974@rambler.ru

Chronic osteomyelitis is a pathology of the skeletal system, accompanied not only by local manifestations, but also by changes in the whole organism. Given that the average age of patients with chronic osteomyelitis (CO) is 30–40 years, this is not only a medical, but also a social problem.

The goal of the research is to assess the efficiency of surgical treatment in patients with chronic osteomyelitis by grafting post-osteomyelitis cavity with fine-grain porous titanium nickelide.

For this purpose a comparative analysis of various results of treating patients with chronic osteomilitis was carried out: in 60 patients a new approach was used in the method of filling an osteomyelitis cavity after sequestrectomy with the help of finely granulated titanium nickelide.

The efficiency of this method was demonstrated in the immediate postoperative and long-term periods. Clinical practice confirms that the use of the treatment method in chronic osteomyelitis by sequestrectomy followed by grafting with the granules of titanium nickelide gives more positive results than the traditional method. It is less traumatic, simpler in realization. The use of this technology allows to reduce the number of post-operational complications and negative results in distant periods.

Key words: bone cavity, titanium nickelide, bone grafting.

Введение

В общей структуре заболеваний органов опоры хронический остеомиелит (ХО) составляет 3–6,5%, занимая первое место среди осложнений при оперативном лечении закрытых переломов [1, 2]. В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты заболевания, ХО среди прочих гнойно-септических заболеваний характеризуется длительностью и прогрессирующим течением, резистентностью к лечению, склонностью к рецидивам [2, 3]. При этом в последние годы возросло поступление больных в стационар с послеоперационным остеомиелитом – до 34% случаев [4]. В настоящее время не существует единых критериев в оценке эффективности методов лечения ХО, в частности, ликвидации остеомиелитических костных полостей. Мнения хирургов [2–5] сходятся в вопросе радикального хирургического воздействия на остеомиелитический очаг. Это выполнение секвестрэктомии, которая должна включать четыре момента: во-первых, удаление из секвестральной полости некротических тканей, секвестров, гноя, грануляций; во-вторых, удаление склерозированной секвестральной капсулы до появления четко кровоснабжающихся участков кости; в-третьих, вскрытие костномозгового канала и раскрытие его просвета ниже и выше очага поражения; в-четвертых, обработка оставшейся полости в виде пластической операции. Частота рецидивов заболевания после выполнения пластики костного дефекта гемопломбой составляет от 3,2 до 20,6%, при пластике мышечным лоскутом – от 3,8 до 28,5%, кожно-надкостнично-костным лоскутом – от 3,9 до 31,3%, при свободной костной пластике – от 4,9 до 38,4% случаев [1–4]. Также для заполнения секвестральных полостей используют различные биологические, минеральные, синтетические и прочие материалы, однако они рассматриваются как инородные тела [5–7]. Все это заставляет вести активный поиск совершенствования методов пластического замещения остаточной костной полости при ХО. Был разработан новый класс пористых сверхэластичных материалов на основе никелида титана, которые обладают уникальными свойствами: биохимическая совместимость (биоинертность), физико-химические свойства, близкие к параметрам костной ткани, хорошие антикоррозионные аспекты. Кроме того, они не канцерогенны, не токсичны, хорошо подвергаются стерилизации; обладают заданной пористой структурой, проницаемостью, смачиваемостью. Живые ткани легко прорастают в порах никелида титана, при этом между костью и имплантатом формируется непосредственная связь [6; 8–15]. Это позволяет им длительно функционировать в тканях организма, не отторгаясь, что обеспечивает стабильную регенерацию и разрешает использование имплантатов из пористых проницаемых сплавов на основе никелида титана в условиях инфицированного костного ложа.

Цель исследования: оценить эффективность хирургического лечения больных с ХО путем примене-

ния способа пластики постостеомиелитической полости мелкогранулированным пористым никелидом титана.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели был проведен анализ результатов реконструктивных операций с ХО с применением пластики мелкогранулированным никелидом титана.

Под наблюдением в ГБОУЗ «Городская клиническая больница № 25» г. Новосибирска находилось 90 больных с ХО в возрасте от 17 до 60 лет (в среднем 37,1 год), мужчин было 67, женщин – 23. У 60 пациентов (группа наблюдения) после выполнения секвестрэктомии костную полость заполняли гранулами никелида титана. 30 пациентам (группа сравнения) для заполнения костной полости после секвестрэктомии использовали традиционный способ – гемопломба. В исследование включались больные с ХО с одной и более секвестральными полостями (табл. 1).

Таблица 1

Больные с хроническим остеомиелитом

Локализация остеомиелитического очага	Группа наблюдения (n = 60)		Группа сравнения (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%
Бедренная кость	22	36,7	7	23,3
Большеберцовая кость	21	35	12	40
Плечевая кость	5	8,3	2	6,7
Пяточная кость	4	6,7	2	6,7
Малоберцовая кость	2	3,3	3	10
Таранная кость	2	3,3	3	10
Ногтевая фаланга пальца кисти	2	3,3	0	0
Лучевая кость	2	3,3	1	3,3

Стаж болезни составлял от 3 мес. до 13 лет. Критериями исключения являлись пациенты, у которых были осложнения основного заболевания, такие как ложный сустав и неконсолидированный перелом. Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, локализации патологического процесса, количеству перенесенных ранее операций, что позволило обосновать достоверность полученных результатов. Клиническая форма ХО была установлена у всех больных. Это были хронический посттравматический остеомиелит у 69 пациентов (76,7%), хронический гематогенный остеомиелит у 21 (23,3%). В 5 (7,8%) случаях посттравматического остеомиелита причиной его послужило неадекватное лечение местного инфекционного процесса. Ранее больные неоднократно оперировались в связи с осложнениями, за исключением двух случаев хронического

гематогенного остеомиелита у больных, которым выполнялись необходимые оперативные вмешательства впервые. В плановом порядке в стационар поступили 69 больных, экстренно – 21. Свищевая форма ХО была у 69 (76,7%) больных, причем размеры свищей выявлены от точечных до обширных остеомиелитических язв с костью в дне (со средней площадью 20,3 см²). Объем секвестральных полостей составил в среднем 18,6 см³. Для объективной оценки состояния больных проводили комплексное обследование, включающее клиничко-лабораторные, бактериологические, рентгенологические (в том числе фистулографию), томографические и морфологические методы исследования. Культуры бактерий высеяны у 80% больных: *Staphylococcus aureus* – у 52 (72,2%), *Streptococcus haemolyticus* – у 9 (12,5%), *Pseudomonas aeruginosa* – у 3 (4,2%), *E. coli* – у 3 (4,2%) и смешанная флора *Enterococcus faecalis* + *Streptococcus pyogenes* – у 5 (6,9%). Всем 60 пациентам из группы клинического наблюдения на базе хирургической клиники был применен одномоментный способ пластического замещения остаточных костных полостей, при котором производилось иссечение свищей, секвестрэктомия с пластикой секвестральной полости гранулами никелида титана. В случаях поступления больных в экстренном порядке (с флегмонами) первично выполнялись раскрытие, дренирование флегмоны, санация в течение 8–10 сут., затем, вторым этапом – операция секвестрэктомии с пластикой гранулами никелида титана. Операция начиналась с выделения и иссечения свищевых ходов до кости, измененная надкостница иссекалась, вскрывалась секвестральная коробка и удалялись секвестры с грануляционными тканями (рис. 1). Далее производился тщательный кюретаж полости до появления симптома «кровоной росы» из просвета полости наружу для стимуляции остеогенеза.



Рис. 1. Большеберцовая кость с удаленным секвестром.

Далее производился тщательный кюретаж полости до появления симптома «кровоной росы» из просвета полости наружу для стимуляции остеогенеза. Затем секвестральная полость промывалась растворами антисептиков и заполнялась сухими стерильными гранулами никелида титана в количестве не менее одной трети объема секвестральной полости.

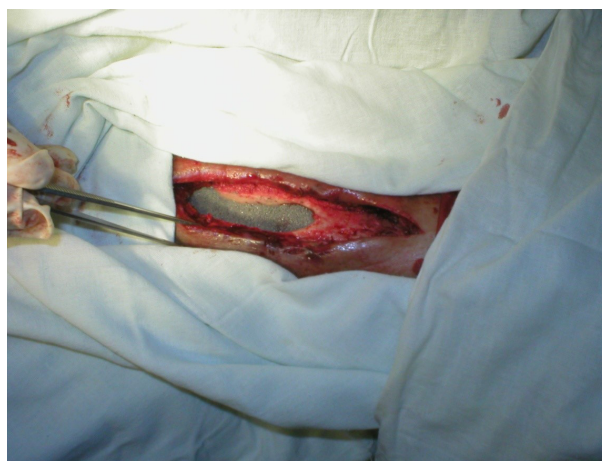


Рис. 2. Секвестральная полость, заполненная гранулами никелида титана.

Рана зашивалась наглухо с оставлением резинового выпускника на 24 ч. В послеоперационном периоде проводили перевязки, назначали антибиотики (цефотаксим, цефтриаксон – 5 дней), физиолечение. Швы снимали на 10 сут. После операции проводилась гипсовая иммобилизация конечности в физиологическом положении в течение 6 недель. Настоящее исследование было одобрено комитетом по биомедицинской этике городской клинической больницы № 25 г. Новосибирска. Все пациенты подписывали информированное согласие. Статистическую обработку материала производили с использованием вариационных методов Фишера – Стьюдента пакетом прикладных программ Microsoft Excel 7.0 с вычислением среднего арифметического (M), его ошибки (m), среднеквадратичного отклонения (σ). Достоверность отличия исследования установлена с помощью критерия Стьюдента (t) и критерия согласия (χ^2) с определением уровня вероятности (p).

Результаты исследования

В течение стационарного лечения на 5-е сутки после операции у пациентов группы наблюдения отмечались отек в области операции (74,1%), болезненность в месте послеоперационного шва (58,8%), констатированы с меньшей частотой, чем в группе сравнения: 89,3 и 85,7% соответственно ($p < 0,05$). В раннем послеоперационном периоде нами зафиксированы осложнения у больных обеих групп. Так, в группе наблюдения нагноение послеоперационной раны установлено у 4 (6,7%) и формирование гематомы в области послеоперационной раны у 2 больных (3,3%), в группе сравнения – соответственно у 4 (13,2%) и 2 (3,3%) пациентов, а также некроз краев раны – у 3 (10%) лиц. Послеоперационные осложнения были расценены как следствие наличия до вмешательства обширного дефекта тканей и, как результат, после иссечения рубцовых краев раны недостаток тканей для закрытия дефекта. Ревизия свищевого хода и медикаментозная терапия позволили устранить осложнения. Следовательно, в группе наблюдения отмечено меньшее количество осложнений при сопоставлении с группой сравнения. Все больные выписаны в удовлетворительном состоянии. Заживление первичным натяжением было в группе наблюдения у 55 (92%), в группе сравнения у 21 (70%) наблюдаемого. Средняя продолжительность лечения в стационаре в группе наблюдения составила при

плановом поступлении 11,6, у экстренно поступивших – 17,7 койко-дней, в группе сравнения – соответственно 14,8 и 23,6 койко-дней. Отдаленные результаты прослежены в сроки от 4 мес. до 5 лет. В группе наблюдения констатировано отсутствие болей в конечности, пальпаторно определялась плотная, гладкая поверхность кости, болезненные ощущения при пальпации отсутствовали у всех пациентов. У трех больных (5%) наблюдалось наличие свища в области послеоперационного шва. В группе сравнения выявлены периодически возникающие боли в конечности у 4 (13,3%), наличие свищей у 5 (16,7%), пастозность мягких тканей также у 5 (16,7%) больных. Рентгенологически регенерация кости происходила в обеих группах, однако она значительно превалировала в группе наблюдения. Периостальная костная реакция в зоне деструкции в группе наблюдения была у всех больных, а в группе сравнения у 24 (42,1%), эндостальная реакция – соответственно у 23 (40,3%) и 10 (35,7%) наблюдаемых лиц. Через месяц после операции у всех пациентов группы наблюдения рентгенологически в зоне бывших костных дефектов определялась тень имплантационного материала, четкость их контуров утрачивалась. В дальнейшем интенсивность тени со стороны краев дефекта усиливалась и к 6 месяцам достигала критериев нормальной костной ткани, которая в последующем не изменялась.



Рис. 3. Рентгенограмма большеберцовой кости через 6 месяцев после пластики секвестральной полости мелкогранулированным никелидом титана.

В группе сравнения к этому сроку полной облитерации костной полости не наблюдали ни у одного пациента. Клинически и рентгенологически в отдаленные сроки рецидивов остеомиелита в группе наблюдения не выявлено, результат проведенного лечения можно расценивать как хороший. Функция оперированных конечностей восстановлена полностью, достигнут хороший косметический эффект. В группе сравнения рецидив ХО установлен у 3 (10,7%) больных.

Обсуждение результатов

Клинический опыт свидетельствует, что применение метода лечения ХО путем секвестрэктомии с последующей пластикой гранулами никелида титана дает большее количество положительных результатов по сравнению с традиционным методом. Он малотравматичен, это более простая методика. Использование новой технологии позволяет уменьшить число послеоперационных осложнений и отрицательных результатов в отдаленные сроки, сокращает период стационарного лечения, обеспечивает в более короткие сроки восстановление дефекта костной ткани, уменьшает число рецидивов заболевания и улучшает качество жизни пациентов.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что пористый никелид титана в гранулах является перспективным материалом и может быть применен при разных патологиях скелета. Применение биосовместимого мелкогранулированного никелида титана способствует более быстрому и эффективному завершению воспалительного процесса в костной ткани, упрощает методику, сокращает время операции и сроки реабилитационного периода и в результате повышает эффективность лечения больных с хроническим остеомиелитом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Гостищев В.К. Основные принципы этиотропной терапии хронического остеомиелита // Хирургия. 1999. № 9. С. 38–42. [Gostishchev V.K. Basic principles of etiotropic therapy of chronic osteomyelitis. *Surgery*. 1999;(9):38–42. (In Russ.)]
2. Никитин Г.Д., Рак А.В., Линник С.А., Николаев В.Ф., Никитин Д.Г. Костная и мышечно-костная пластика при лечении хронического остеомиелита и гнойных ложных суставов. СПб., 2002. [Nikitin G.D., Rak A.V., Linnic S.A., Nikolayev V.F., Nikitin D.G. *Kostnaya i myshechno-kostnaya plastika pri lechenii khronicheskogo osteomiellita i gnoinykh lozhnykh sustavov*. St-Petersburg, 2002. (In Russ.)]
3. Кутин А.А., Мосиенко Н.И. Гематогенный остеомиелит у взрослых. М., 2000. [Kutin A.A., Mosienko N.I. *Gematogennyi osteomiellit u vzroslykh*. Moscow, 2000. (In Russ.)]
4. Носков В.Н., Агарков В.П., Гостинцев А.А., Дзюба Г.Г., Положенцев А.А. Опыт лечения больных с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей. Гнойные осложнения в травмато-

логии и ортопедии. Материалы науч.-практ. конф. Новосибирск, 2005. С. 25–26. [Noskov V.N., Agarkov V.P., Gostintsev A.A., Dzyuba G.G., Polozhentsev A.A. Practice of treating patients with chronic osteomyelitis of long bones. Pyogenic complications in traumatology and orthopedics. (Conference proceedigs). Novosibirsk, 2005. P. 25–26. (In Russ.)]

5. Чечнев Е.Ю., Якушенко В.К., Чеканов М.Н., Рутковский Е.А., Морозов А.Е., Ходоренко В.Н., Ясенчук Ю.Ф. Способ пломбировки секвестральных полостей мелкогранулированным пористым никелидом титана в лечении хронического остеомиелита // Имплантаты с памятью формы. 2004. № 1–2. С. 19–21. [Chechnev E.Yu., Yakushenko V.K., Chekanov M.N., Rutkovsky E.A., Morozov A.E., Khodorenko V.N., Yasenchuk Yu.F. The method of fillings equestral cavities with porousfine-grain titanium nickelid eintreating chronic osteomyelitis. *Implantaty s pamyat'yu formy*. 2004;(1-2):19–21. (In Russ.)]

6. Борисов И.В., Амирасламов Ю.А., Блатун Л.А. Антибактериальная терапия при остеомиелите (систематизированный обзор) // Антибиотики и химиотерапия. 2003. № 9. С. 37–40. [Borisov I.V., Amiraslamov Y.A., Blatun L.A. Antibacterial therapy for osteomyelitis (systematized review). *Antibiotics and chemotherapy*. 2003;(9):37–40. (In Russ.)]

7. Фомичев Н.Г. Новые технологии в хирургии позвоночника с использованием имплантатов с памятью формы. Томск, 2002. [Fomichev N.G. *Novye tekhnologii v khirurgii pozvonochnika s ispol'zovaniem implantatov s pamyat'yu formy*. Tomsk, 2002. (In Russ.)]

8. Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц., Сысолятин П.Г. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Томск, 1998. [Gunter V.E., Dambaev G.T., Sysolyatin P.G. *Meditainskie materialy i implantaty s pamyat'yu formy*. Tomsk, 2002. (In Russ.)]

9. Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / Под ред. проф.

В.Э. Гюнтера. Томск: Изд-во «НПП МИЦ», 2014. 342 с. [Gyunter V.E., editor. *Biosovmestimye materialy s pamyat'yu formy i novye tekhnologii v meditsine*. Tomsk: NPP MITS; 2014. 342 p. (In Russ.)]

10. Радкевич А.А., Ходоренко В.Н., Гюнтер В.Э. Репаративный остеогенез в костных дефектах после замещения мелкогранулированным пористым никелидом титана // Имплантаты с памятью формы. 2005. № 1–2. С. 30–34. [Radkevich A.A., Khodorenko V.N., Gyunter V.E. Reparative osteogenesis in bone defects after restoration with porousfine-grain titanium nickelide. *Implantaty s pamyat'yu formy*. 2005;(1-2):30–34. (In Russ.)]

11. Bohner M. Resorbable biomaterials as bone graft substi-tutes. *Materials Today*. 2010. Vol. 13. P. 24–30.

12. Cripps M., Shirliff M. E., Mader J.T. The treatment of osteomyelitis with hydroxyapatite antibiotic implant in a rabbit model. 8-th Intersc. Conf. Antimicrobial Agents Chemother. San Diego, 1998. P. 324–329.

13. Iryanov Yu. M., Strelkov N. S., Kiryanov N. A., Dyuryagina O. V. Treatment of cavitary bone defects under implantation of the mesh structures made of titanium nickelide. *Medical News of North Caucasus*. 2017;12(2):152-156. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12043>

14. Klimovitsky V. G., Zhilitsyn Ye. V. Treatment of bone cysts of different localization in children. *Trauma*. 2012;13(3):7-10.

15. Shtofin A. S., Shegolev M. B., Trushin P. V., Golovnev V. A., Golovnev A. V. [et al.] Application of porous titanium nickelide for treatment of patients with chronic osteomyelitis. *Medical News of North Caucasus*. 2017;12(3):281-284. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12098>

УДК 612.014.32:614.253.4

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10030

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ УМСТВЕННОГО УТОМЛЕНИЯ У СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Частоедова И.А., Спицин А.П., Новожилова Ю.А.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf17@kirovgma.ru

В статье приведены результаты исследования проявлений острого умственного утомления у студентов младших курсов медицинского вуза. Полученные данные о проявлениях умственного утомления подтверждают наличие его признаков у большинства обследованных студентов. Лишь у 12% студентов не выявлены признаки острого умственного утомления. Отмечены гендерные особенности проявлений утомления. Доказано, что у юношей средние показатели индекса острого умственного утомления значительно выше, чем у девушек. На частоту встречаемости утомления оказывают влияние хронотипические особенности человека. Показано, что у лиц с хронотипом «умеренный жаворонок» значительно чаще встречаются признаки острого умственного утомления умеренной степени выраженности. Развитие утомления сопровождается значительным снижением работоспособности к концу учебного дня. Напряженный учебный день студентов приводит к перестройке механизмов вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. К концу учебного дня происходит повышение активности парасимпатического отдела и снижение активности симпатического отдела автономной нервной системы в регуляции сердечной деятельности, что подтверждает развитие утомления организма студентов. Также происходит перестройка структуры нейрогуморальной регуляции в сторону усиления надсегментарных влияний на деятельность сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: острое умственное утомление, вариабельность сердечного ритма, студенты.

PECULIARITIES OF MANIFESTATION OF MENTAL FATIGUE IN JUNIOR STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITY

Chastoedova I.A., Spitsin A.P., Novozhilova Yu.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf17@kirovgma.ru

The article presents the results of the study of manifestations of acute mental fatigue in junior medical students. The obtained data confirm the presence of its signs in the majority of the students. Only 12% of the students showed no signs of acute mental fatigue. Gender features of fatigue have been noted. It has been proven that boys have a significantly higher average index of acute mental fatigue than girls. Fatigue frequency is influenced by chronotypic characteristics of a person. It has been shown that signs of moderate mental fatigue are much more common in a "moderate lark" chronotype. Fatigue development results in a significant decrease in student productivity by the end of the academic school day. Tight schedule causes changes in the regulatory mechanisms of the cardiovascular system in students. By the end of the school day, there is an increase in the parasympathetic nervous system activity and a decrease in the sympathetic nervous system activity in the cardiac function regulation. This fact confirms development of fatigue in students. There are also changes in neurohumoral regulation, with an enhancing suprasedimentary influence on the activity of the cardiovascular system.

Key words: acute mental fatigue, heart rate variability, students.

На сегодняшний день одной из самых сложно решаемых проблем является проблема умственного утомления студентов. В настоящее время в исследованиях под термином «утомление» понимается определенное функциональное состояние, возникающее в результате интенсивной или длительной нагрузки и проявляющееся во временном нарушении ряда психических и физиологических функций человека, снижении эффективности и качества его деятельности. Труд студентов характеризуется значительными умственными и эмоциональными нагрузками. Кроме того, умственный труд протекает в условиях малой двигательной интенсивности, это способствует развитию процессов торможения в коре больших полушарий, возникают условия для повышенной утомляемости, снижения работоспособности, ухудшения общего самочувствия [1]. Обучающиеся младших курсов высших учебных заведений наиболее уязвимы в отношении возникновения утомления. Это связано с адаптацией к учебной деятельности и изменением образа жизни [2].

Цель исследования: изучение проявлений умственного утомления у студентов и изменений в регуляции сердечно-сосудистой системы при утомлении.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 134 студента первого и второго курсов Кировского государственного медицинского университета (88 девушек и 46 юношей). Средний возраст составил $20,0 \pm 1,0$ год. Анкетирование о степени выраженности острого умственного утомления было проведено в ноябре 2018 года по опроснику (Леонова А.Б., Савичева Н.Н., 1984) с расчетом индекса умственного утомления после учебных занятий в 15 часов. Изучение индивидуального характера суточной изменчивости уровня бодрствования (хронотипа) проводили по методике Хорна Д. – Эстерберга О. в модификации Путилова А.А. Для определения динамики работоспособности использовали теппинг-тест (методика Ильина Е.П.) с построением кривой работоспособности.

У 13 добровольцев (10 девушек и 3 юношей) с признаками острого умственного утомления умеренной и сильной степени проводили интервалокардио-

графию дважды в течение дня: утром с 7:30 до 8:00, вечером с 15:00 до 16:00. Перед исследованием измеряли артериальное давление и частоту сердечных сокращений согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНО, 2001).

Исследование variability ритма сердца проводили в соответствии с «Рекомендациями рабочей группы Европейского Кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии» (1996) на аппарате Валента (производство «НЕО», г. Санкт-Петербург) утром до первого занятия и после занятий в этот же день. Продолжительность фоновой записи электрокардиограммы составляла 5 минут. Анализировались только стационарные участки ритмограмм после устранения всех возможных артефактов и при наличии у пациента синусового ритма. Variability ритма сердца оценивали по стандартизированной методике, принятой Европейской ассоциацией кардиологии и Северо-Американской ассоциацией ритмологии и электрофизиологии [3, 4].

В дальнейшем рассчитывали статистические характеристики динамического ряда кардиоинтервалов: среднее значение интервалов R-R (RRNN, мс), среднее квадратичное отклонение величин NN-интервалов (SDNN, мс), процент пар последовательных интервалов NN, отличающихся более чем на 50 миллисекунд за весь период записи (pNN50, %), амплитуду моды (AMo, %), индекс напряжения (ИН, усл. ед.); показатели спектрального анализа: общая мощность в диапазоне частот $\leq 0,4$ Гц (TP), мощности в высокочастотном (HF, 0,16–0,4 Гц), низкочастотном (LF, 0,04–0,15 Гц) и очень низкочастотном (VLF, $<0,04$ Гц) диапазонах, нормализованная мощность в диапазоне высоких частот (HFnorm, %) отражает относительный вклад HF-компонента в общую мощность за вычетом VLF-компонента, нормализованная мощность в диапазоне низких частот (LFnorm, %) отражает относительный вклад LF-компонента в общую мощность за вычетом VLF-компонента, индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF). Считается, что отдельные показатели variability сердечного ритма (BCP) дают представление об актив-

ности различных звеньев регуляторных механизмов, а их комплексная оценка дает представления о функциональном состоянии [5–7].

Анализ результатов исследования был проведен с использованием компьютерных пакетов Excel и Statistica Advanced 10 for Windows RU, лицензионный номер 136-394-673. Проверка на нормальность распределения данных осуществлялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Результаты описательной статистики для данных, подчиняющихся закону нормального распределения или имеющих распределение, близкое к нормальному, представлялись в виде средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней ($\pm m$). В этом случае для сравнения количественных показателей двух независимых выборок применяли параметрический критерий Стьюдента. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и ин-

терквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей. Для сравнения двух зависимых выборок применяли непараметрический критерий Уилкоксона (малый объем выборок). Оценку качественных показателей осуществляли с помощью критерия хи-квадрат. Достоверными считали различия и корреляции при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анкетирование студентов выявило, что лишь у 16 человек (12%) нет признаков острого умственного утомления, у 33 человек (24,6%) – умственное утомление легкой степени, у 74 человек (55,2%) – умственное утомление умеренной степени и у 11 человек (8,2%) – сильная степень умственного утомления. У юношей достоверно чаще, чем у девушек, встречалось утомление умеренной степени (табл. 1).

Таблица 1

Распределение студентов по степени острого умственного утомления в зависимости от пола

Степень умственного утомления	девушки, n=88		юноши, n=46		p по критерию хи-квадрат
	Абс. число	%	Абс. число	%	
отсутствие признаков умственного утомления	14	15,9	2	4,3	0,09
легкая степень умственного утомления	25	28,4	8	17,4	0,23
умеренная степень умственного утомления	42	47,7	32	69,6	0,026
сильная степень умственного утомления	7	8,0	4	8,7	0,85

При сравнении средних показателей индекса умственного утомления у девушек и юношей также было отмечено, что у юношей средний показатель индекса умственного утомления ($19,4 \pm 0,85$ баллов) достоверно выше ($p = 0,04$ по критерию Стьюдента), чем у девушек ($16,59 \pm 0,91$ баллов).

Почти у половины опрошенных студентов – 59 человек (44%) – определен дневной хронотип («голубь»), у 51 студента (38,1%) – утренне-дневной тип («умеренный жаворонок»), у 17 человек (12,7%) – утренний тип («жаворонок») и только у 7 студентов (5,2%) – вечерне-дневной тип («сова»).

Для сопоставления частоты встречаемости степени острого умственного утомления в зависимости от хронотипа было проведено сравнение в 4 группах по хронотипу: 1 группа (59 человек) – «голуби», 2 группа (51 человек) – «умеренные жаворонки», 3 группа (17 человек) – «жаворонки» и 4 группа (7 человек) – «совы» (табл. 2). У студентов хронотипов «умеренные жаворонки» и «жаворонки» достоверно чаще встречается утомление умеренной степени выраженности, чем у студентов хронотипа «голуби».

Таблица 2

Распределение студентов по степени острого умственного утомления в зависимости от хронотипа

Степень умственного утомления	хронотип «голуби», n=59		хронотип «умеренные жаворонки», n=51		хронотип «жаворонки», n=17		хронотип «совы», n=7	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
отсутствие признаков умственного утомления	9	15,3	6	11,8	-	-	1	14,3
легкая степень умственного утомления	20	33,8	11	21,5	2	11,8	-	-
умеренная степень умственного утомления	23	39*#	33	64,7*	13	76,4#	5	71,4
сильная степень умственного утомления	7	11,9	1	2	2	11,8	1	14,3

Примечание: различия достоверны по критерию хи-квадрат при $p < 0,05$ * – между показателями 1 группы и 2 группы; # – между показателями 1 группы и 3 группы.

По результатам теплинг-теста были построены усредненные кривые работоспособности (рис.1). Характер кривой соответствует развитию утомления как у юношей, так и у девушек, достоверных различий средних показателей в зависимости от пола не выявлено. Достоверных различий работоспособности в зависимости от хронотипа (сравнение графиков у студентов хронотипа «умеренный жаворонок» и хронотипа «голубь») не было.

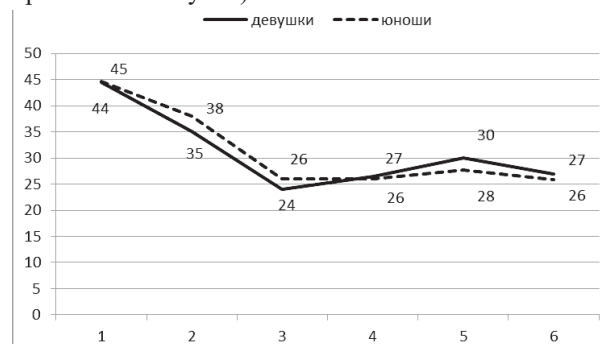


Рис. 1. Среднее количество точек в квадратах у девушек и юношей

У 13 добровольцев с признаками острого умственного утомления умеренной и сильной степени проанализировали изменения variability сердечного ритма в течение учебного дня. Систолическое артериальное давление в начале учебного дня в среднем составило $118,9 \pm 3,5$ мм рт. ст., диастолическое давление – $78,0 \pm 2,2$ мм рт. ст., в конце учебного дня систолическое артериальное давление незначительно увеличилось до $120,5 \pm 2,4$ мм рт. ст., диастолическое давление до – $79,2 \pm 1,6$ мм рт. ст. Достоверно снизилась ($p=0,04$ по критерию Уилкоксона) в конце учебного дня средняя частота сердечных сокращений (с $79,9 \pm 3,2$ уд./мин. – до $70,0 \pm 2,8$ уд./мин.).

При анализе изменений временных и спектральных показателей сердечного ритма у студентов младших курсов медицинского вуза выявлены существенные изменения в регуляции сердечно-сосудистой системы в течение учебного дня. Так, произошло достоверное увеличение среднего значения RR-интервалов, что характеризует повышение активности парасимпатического отдела автономной нервной системы (АНС), свидетельствующее об утомлении организма студентов (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительные показатели variability сердечного ритма в течение учебного дня, Ме (P25-P75)

Показатели	в начале учебного дня (n=13)	в конце учебного дня (n=13)	p по критерию Уилкоксона
RRNN, мс	810 (720–880)	910 (810–960)	0,0047
СКО, мс	50 (50–70)	120 (60–130)	0,006
pNN50, мс	10 (1–23)	26 (20–33)	0,017
АМО, %	42 (32,4–46,7)	21 (15,5–41,14)	0,011
ИН, ед	77 (56–145)	19 (13–27)	0,0096
VLF, мс ²	190 (118–394)	380 (252–1004)	0,59
LF, мс ²	287 (187–354)	679 (456–2068)	0,011
HF, мс ²	663 (452–1922)	835 (503–2732)	0,5
VLF, nu	25 (9–26,1)	24,9 (12,9–33,3)	0,44
LF, nu	75 (74–91)	76 (67,9–88,4)	0,44
VLF/ HF	0,32 (0,16–0,36)	0,42 (0,28–0,58)	0,074
LF/ HF	0,29 (0,14–0,63)	1,18 (0,22–1,56)	0,0046
VLF+ LF/ HF	0,72 (0,48–0,97)	1,67 (0,72–2,14)	0,0046

На доминирование парасимпатического отдела автономной нервной системы в регуляции ритма сердца также указывает и значимое увеличение СКО. В конце учебного дня отмечено также значимое уменьшение АМО, это свидетельствует о снижении активности симпатического отдела АНС [8], что несомненно указывает на ухудшение качества вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

На значительный вклад парасимпатического отдела АНС в конце учебного дня также указывает и существенное уменьшение индекса напряжения регуляторных систем (ИН). По сравнению с началом учебных занятий, в конце учебного дня наблюдалось возрастание доли LF-компонента спектра, что позволяет говорить о возрастании активности вазомоторного центра [9, 10]. При этом доля VLF увеличивалась не значимо (табл. 3). Мощность VLF-колебаний variability сердечного ритма, как известно, является чувствительным индикатором управления метаболическими процессами и хорошо отражает

энергодифицитные состояния [11]. О возрастании активности центрального контура регуляции и существенном ослаблении парасимпатического отдела АНС также указывает и соотношение $VLF+LF/ HF$, что несомненно свидетельствует об ухудшении качества вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. На изменение активности симпатического отдела АНС указывает и увеличение соотношения LF/ HF в конце рабочего дня. Это может указывать на перестройку системы нейрогуморальной регуляции в сторону надсегментарных, в том числе гипоталамо-гипофизарных и кортикальных влияний [12]. Рост активности симпатического отдела АНС может рассматриваться как один из факторов риска повышения артериального давления и развития гипертензии в будущем.

Выводы

Таким образом, у большинства обследованных студентов (88%) выявлено острое умственное утом-

ление различной степени выраженности, у юношей чаще встречалась умеренно выраженная степень утомления. Отмечена зависимость проявлений утомления от хронотипа, что подтвердилось большей частотой встречаемости студентов с умеренной степенью умственного утомления с хронотипами «умеренные жаворонки» и «жаворонки». Утомление сопровождалось снижением работоспособности при выполнении краткосрочной монотонной работы (теппинг-тест). Учебный процесс на младших курсах сопровождается выраженным напряжением механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы организма студентов. На это указывают изменения временных и спектральных показателей сердечного ритма. При анализе результатов установлено повышение активности парасимпатического отдела АНС (увеличение RRNN, СКО, снижение АМО и ИИ). Одновременно характерно усиление надсегментарных влияний (увеличение LF/HF), что может рассматриваться как неблагоприятные сдвиги в регуляции сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/ References

1. Галеев И.Ш., Святова Н.В., Ситдикова А.А., Миннахметова Л.Т., Мисбахов А.А., Садыкова А.И. Анализ умственной работоспособности студентов на фоне занятий физической культурой и спортом // Научное обозрение. Педагогические науки. 2014. № 1. С. 81–84. URL: <https://science-pedagogy.ru/ru/article/view?id=97>. (Дата обращения 21.06.2019). [Galeev I.Sh., Svyatova N.V., Sitdikova A.A., Minnakhmetova L.T., Misbakhov A.A., Sadykova A.I. Analysis of mental performance of students against the background of physical culture and sports. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki*. 2014;1:81-84. Available at: URL: <https://science-pedagogy.ru/ru/article/view?id=97> (accessed 21.06.2019)]
2. Корнякова В.В., Ашвиц И.В., Муратов В.А. Утомление у студентов младших курсов медицинского вуза // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Том 19. № 3. С.62–64. [Korniyakova V.V., Ashvits I.V., Muratov V.A. Fatigue in students of Junior courses of medical University. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2017;19(3):62–64. (In Russ.)]
3. Bauer A. et al. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *Am. Coll. Cardiology*. 2008. Vol. 52. Suppl. 17. P. 1353–1365.
4. Kleiger R.E. et al. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2005. № 10(1). P. 88–101.
5. Тихонов П.П., Соколова Л.А. Особенности ре-

гуляторных механизмов автономной нервной системы у больных с артериальной гипертензией с нарушением суточного профиля артериального давления // Кардиология. 2007. № 1. С. 16–21. [Tikhonov P.P., Sokolova L.A. Features of the regulatory mechanisms of the autonomic nervous system in patients with hypertension with a violation of the daily profile of blood pressure. *Kardiologiya*. 2007; 1:16–21. (In Russ.)]

6. Evans J.M., Ziegler M.G., Patwardham A.R. et al. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal and hemodynamic indexes. *J. Appl. Physiol.* 2001;91(6):2611.

7. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:514–522.

8. Прокопенко Н.А. Влияние индивидуальных особенностей личности на вариабельность ритма сердца у женщин разного возраста при эмоциональном воздействии // Успехи геронтологии. 2011. № 24(3). С. 498–504. [Prokopenko N.A. Influence of individual personality traits on heart rate variability in women of different ages under emotional influence. *Uspekhi gerontologii*. 2011;24(3):498–504. (In Russ.)]

9. Кузнецова О.В., Комкова Ю.Н. Возрастные особенности гемодинамики и дыхания у мальчиков школьного возраста по данным временного и спектрального анализа // Новые исследования. 2015. № 2(43). С. 27. [Kuznetsova O.V., Komkova Yu.N. Age peculiarities of hemodynamics and respiration in school-age boys according to time and spectral analysis. *Novye issledovaniya*. 2015;(43):27. (In Russ.)]

10. Weippert M., Behrens K., Reiger A., Stoll R., Kreuzfeld S. (2013) Heart Rate Variability and Blood Pressure during Dynamic and Static Exercise at Similar Heart Rate Levels. *PLoS ONE* 8(12):e83690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083690>

11. Капустян Е.Г. Спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма у женщин в послеродовом периоде в зависимости от латеральной конституции и гестационных асимметрий // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25372> (Дата обращения 08.01.2018) [Kapustyan E.G. Spectral characteristics of heart rate variability in women in the postpartum period depending on the lateral Constitution and gestational asymmetries. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;6. Available at: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25372> (accessed 08.01.2018)]

12. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standard of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation*. 1996.93(5).1043.

ОФЭКТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ ДОКЛИНИЧЕСКОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СКЕЛЕТА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Глушков Е.А., ^{1,2}Кисличко С.А., ²Кисличко А.Г., ^{1,2}Рамазанова М.С., ²Попов М.Ю.

¹КОГБУЗ Центр онкологии и медицинской радиологии, Киров, Россия (г. Киров, проспект Строителей, 23), e-mail: glushkov.evgenij.onko@mail.ru

²ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием мужской половой сферы. В то же время РПЖ имеет высокий потенциал к развитию костных метастазов (КМ). Именно этот фактор является определяющим выживаемость, которая значительно снижается при развитии костных осложнений. Таким образом, выявление бессимптомных метастатических очагов с точки зрения своевременного терапевтического воздействия имеет большое значение. Цель: определить группу больных РПЖ, имеющих повышенный риск развития КМ, с оценкой роли ОФЭКТ/КТ в диагностике последних в доклинической форме.

В исследование были включены 76 больных с морфологически верифицированным РПЖ, находившихся на лечении в КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер» с 2011 по 2015 гг.

Ретроспективный анализ 26 больных выявил определенные характеристики опухолевого процесса, при наличии которых через 24 месяца после завершения специального лечения повышен риск развития КМ. Таковыми явились наличие III стадии с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 и уровнем ПСА (простат специфический антиген) в диапазоне 21–50 нг/мл.

По результатам проспективного исследования установлено, что из 50 больных через 24 месяца 42 пациента имели высокий риск развития КМ. Плановое обследование скелета у них позволило повысить частоту выявления бессимптомных КМ с 9,5% при ОСГ до 38,1% при дополнительном применении ОФЭКТ/КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика метастазов в кости.

SPECT/CT IN THE DIAGNOSIS OF PRECLINICAL METASTATIC SKELETAL LESIONS IN PROSTATE CANCER

¹Glushkov E.A., ^{1,2}Kislichko S.A., ²Kislichko A.G., ^{1,2}Ramazanova M.S., ²Popov M.Yu

¹Center of Oncology and medical radiology, Kirov, Russia (Kirov, Stroiteley Avenue, 23), e-mail: glushkov.evgenij.onko@mail.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112)

Prostate cancer (PC) is the most common cancer of the male genital area. At the same time, PC has the highest potential for bone metastasis. As is known, this factor is the determining factor of survival, which is significantly reduced with the development of bone complications. Thus, it is of great importance to identify asymptomatic metastatic foci from the point of view of timely therapeutic effects.

Objective: to identify a group of patients with prostate cancer with an increased risk of CM with an assessment of the potential of SPECT / CT to detect the latter in preclinical form.

The study included 76 patients with morphologically verified prostate cancer who were treated at the Kirov regional clinical Oncology dispensary from 2011 to 2015. a retrospective analysis of 26 patients revealed certain characteristics of the tumor process, in the presence of which the risk of developing CM is increased 24 months after the completion of special treatment-the presence of stage III with a score on the Gleason scale ≥ 7 and the level of PSA (prostate specific antigen) in the range of 21–50 ng/ml.

According to the results of a prospective study, 42 out of 50 patients had a high risk of secondary tumor lesions of the skeleton after 24 months. Routine examination of the skeleton in these patients allowed to increase the frequency of detection of asymptomatic CM from 9.5% in OSH to 38.1%, taking into account the additional use of SPECT / CT of the lumbar spine and pelvic bones.

Key words: prostate cancer, diagnosis of bone metastases.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 550 тыс. новых случаев РПЖ. В последние годы на территории Российской Федерации

отмечается неуклонный рост заболеваемости РПЖ. Так, в 2017 г. выявлено 40 785 новых случаев РПЖ и стандартизованный показатель составил 40,47 на 100 тыс. населения. В целом прирост заболеваемости с 2007 по 2017 гг. составил 70,61% [1].

Костные метастазы (КМ) развиваются у 20%

онкологических больных, при этом в структуре причин вторичного поражения скелета РПЖ занимает одну из лидирующих позиций. Выживаемость данных больных неотъемлемо связана со сроками выявления КМ. К сожалению, подавляющее большинство больных уже на этапе диагностики КМ имеют болевой синдром, который может являться единственным признаком поражения костной системы.

В этой связи особое значение имеет исследование скелета, в первую очередь для оценки распространенности опухолевого процесса. Кроме того, сканирование костной системы проводится с целью изучения объективного ответа на лечение, а также мониторинга течения заболевания [2–4]. Высокой чувствительностью, специфичностью в отношении обнаружения КМ обладают такие методы диагностики, как остеосцинтиграфия (ОСГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) [5–7]. При этом использование ОФЭКТ, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), позволяет значительно повысить диагностическую эффективность радионуклидной и рентгеновской технологий одновременно [8–10].

Диагностика КМ в доклинической форме способствует своевременному современному терапевтическому подходу к их лечению, направленному на снижение частоты костных осложнений и повышение выживаемости при сохранении необходимого уровня качества жизни [11].

Таким образом, повышение эффективности обнаружения КМ на доклиническом уровне при РПЖ является актуальной задачей современной онкологии.

Цель исследования: определить группу больных РПЖ, имеющих повышенный риск развития КМ, с оценкой роли ОФЭКТ/КТ в диагностике последних в доклинической форме.

Материал и методы

В исследование были включены 76 больных с морфологически верифицированным РПЖ на II–III стадиях, находившихся на лечении в КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер» с 2011 по 2015 гг. Средний возраст больных составил 68 лет. Распространенность опухолевого процесса у больных была представлена следующим образом: II стадия – 16 (21,1%) больных и III стадия – 60 (78,9%) больных. На момент установления диагноза РПЖ у большинства больных (64,5%) уровень ПСА (простатспецифический антиген) находился в диапазоне от 21 до 50 нг/мл. В значительно меньшем количестве случаев (30,2%) уровень ПСА был повышен до 20 нг/мл, и крайне редко (5,3%) показатель был на уровне от 51 до 100 нг/мл.

По данным морфологического исследования биопсийного материала, преобладала умеренная

степень агрессивности опухоли по шкале Глисона (7 баллов), которая была выявлена у 34 (44,7%) больных. Практически равное количество больных имели высокую (2–6 баллов) и низкую (8–10 баллов) дифференцировку опухоли – 22 (29%) и 20 (26,3%) больных соответственно. В начале исследования у 8 (10,5%) из 76 больных с КМ имелись отдаленные метастазы внекостной локализации: поражение легких – 5 (55,6%) и печени – 4 (44,4%). При этом у 1 больного помимо КМ было выявлено множественное сочетанное метастатическое поражение легких и печени.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе на основании ретроспективного анализа клинических и морфологических характеристик опухолевого процесса у 26 больных с КМ были выделены параметры для определения группы повышенного риска по развитию КМ: возраст больных, стадия заболевания, сумма баллов по шкале Глисона и уровень ПСА. КМ были диагностированы стандартным путем, согласно клиническим рекомендациям, включающим проведение ОСГ, ОФЭКТ/КТ при развитии костных симптомов, а также метастазов внекостной локализации. Для оценки влияния вышеуказанных факторов на сроки выявления КМ был проведен статистический анализ с использованием регрессии Кокса (модель пропорциональных рисков).

В проспективной части работы с целью обнаружения доклинического поражения костной системы проводилось плановое исследование скелета у 50 больных РПЖ, имеющих повышенный риск развития КМ. Диагностика КМ во всех случаях проводилась с применением ОСГ. При получении отрицательных или неопределенных результатов при ОСГ выполнялась ОФЭКТ/КТ с исследованием поясничного отдела позвоночника и костей таза.

ОФЭКТ/КТ проводилась в отделении радионуклидной диагностики с помощью комбинированной диагностической системы «AnyScan» фирмы Mediso (Венгрия). Установка включает в себя спиральный 16-срезовый компьютерный томограф, совмещенный с 2-детекторной гамма-камерой.

Результаты и их обсуждение

В ходе ретроспективного исследования группы из 26 больных установлено, что по прошествии 24-х месяцев наблюдения у 7 (26,9%) пациентов были диагностированы КМ. Все 7 больных в эти сроки были в возрасте от 60 до 74 лет, имели III стадию заболевания, сумму баллов по шкале Глисона ≥ 7 и уровень ПСА от 21 до 50 нг/мл. У оставшихся 19 (73,1%) больных КМ были выявлены в более поздние сроки. Подсчет статистических данных указывает на то, что значимое влияние на развитие КМ оказывают такие ковариаты, как стадия заболевания, сумма баллов по шкале Глисона и уровень ПСА. Результаты регрессии Кокса представлены в таблице.

Таблица

Результаты построения модели пропорциональных рисков выявления КМ

Переменные в уравнении	Ковариаты			
	Возраст	Стадия	Сумма баллов по Глисона	Уровень ПСА
B (коэффициент регрессии)	– 0,009	2,013	0,518	0,067
S.E. (стандартная ошибка)	0,031	0,616	0,208	0,293
Wald (тест Вальда)	0,095	10,686	6,216	6,967
df (степень свободы)	1	1	1	1

р (значимость)		0,758	0,001	0,013	0,008
Exp (B) или коэффициент риска (КР)		0,991	7,488	1,679	2,167
95,0% CI для Exp (B)	Нижняя граница	0,932	2,239	1,117	1,220
	Верхняя граница	1,052	25,039	2,524	3,848

Из всех представленных ковариатов наиболее высокий риск развития КМ прослеживается для стадии заболевания, коэффициент риска при которой составил 7,488 (от 2,239 до 25,039), $p=0,001$. Повышенный риск также отмечен для суммы баллов по Глисона и уровня ПСА. При данных ковариатах коэффициент риска был 1,679 (от 1,117 до 2,524), $p=0,013$ и 2,167 (от 1,220 до 3,848), $p=0,008$ соответственно. В отношении возраста больных статистически значимого влияния на наступление события получено не было.

Из вышеприведенного следует, что риск развития КМ у больных РПЖ повышается в 7,5 раза при III стадии заболевания, в 1,7 раза при сумме баллов по шкале Глисона ≥ 7 и в 2,2 раза при уровне ПСА в диапазоне 21–50 нг/мл.

Использование результатов построения модели пропорциональных рисков у пациентов проспективной группы при плановом сканировании скелета через 24 месяца после окончания специального лечения позволило выявить вторичное поражение костей бессимптомного характера в 16 (38,1%) случаях. Следует подчеркнуть, что посредством ОСГ данные метастазы диагностированы лишь у 4 (9,5%) больных, тогда как дополнительное использование ОФЭКТ/КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза способствовало установлению бессимптомных КМ еще в 12 (28,6%) случаях. В целом плановое обследование скелета в группе больных с высоким риском вторичного опухолевого поражения скелета позволило повысить частоту выявления бессимптомных КМ с 9,5% при ОСГ до 38,1% при дополнительном применении ОФЭКТ/КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило конкретизировать больных РПЖ с высоким риском развития КМ. Таковыми являются пациенты с III стадией заболевания, суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 и уровнем ПСА от 21 до 50 нг/мл через 24 месяца после окончания специального лечения. Плановое обследование скелета у них позволило повысить частоту выявления бессимптомных КМ с 9,5% при ОСГ до 38,1% при дополнительном применении ОФЭКТ/КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза. Данное обстоятельство имеет большое значение при мониторинге течения заболевания, которое необходимо расценивать как персонализированный подход к ведению больных с диагнозом РПЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 250 с.: ил. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., editors. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: FSBI NMRRС. 2018. 250 p. (in Russ.)]
2. Wasserman J. Le patient metastatique et son environnement. Douleur et metastases osseuses. *Prog. Urol.* 2008;7:399-409.
3. Aparici C.M. Functional Imaging for Prostate Cancer: Therapeutic Implications. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2012;42:328–342. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2012.04.004.
4. Moslehi M., Cheki M., Salehi-Marzijarani M. et al. Predictors of bone metastasis in pre-treatment staging of asymptomatic treatment-naïve patients with prostate cancer. *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol.* 2013;32:286–289.
5. Brenner A.I., Koshy J., Morey J., Lin C., Di Poce J., The Bone Scan. *Seminars in Nuclear Medicine. Semin. Nucl. Med.* 2012;42 (1):11-26. doi:10.1053/j.semnuclmed/2011/07/005
6. Gnanasegaran G., Barwick T., Adamson K., Mohan H., Sharp D., Fogelman I. Multislice SPECT/CT in Benign and Malignant Bone Disease: When the Ordinary Turns Into the Extraordinary. *Semin. Nucl. Med.* 2009;39(6):431–442. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.005.
7. Gnanasegaran G., Cook G., Adamson K., Fogelman I. Patterns, Variants, Artifacts, and Pitfalls in Conventional Radionuclide Bone Imaging and SPECT/CT. *Semin. Nucl. Med.* 2009;39 (6):380–395. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.003.
8. Hassan F.U., Mohan H.K., Gnanasegaran G., Vijayanathan S., Fogelman I. Beware of the focal uptake at the ischium on the bone scan in prostate cancer. *Nucl. Med. Commun.* 2011;32 (4):320–323. doi: 10.1097/MNM.0b013e328342ff50.
9. Helyar V., Mohan H.K., Barwick T., Livieratos L., Gnanasegaran G., Clarke S.E., Fogelman I. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010;37 (4):706–713. doi: 10.1007/s00259-009-1334-3.
10. Iqbal B., Currie G.M., Wheat J.M., Raza H., Kiat H. The Incremental Value of SPECT/CT in Characterizing Solitary Spine Lesions. *J. Nucl. Med. Technol.* 2011;39 (3):201–207. doi: 10.2967/jnmt.111.088351.
11. Razaq W. Bone Targeted Therapies for Bone Metastasis in Breast Cancer. *Journal of Clinical Medicine.* 2013;2:176–187.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ

Павелкина В.Ф., Маркосян Н.С., Амлеева Н.П., Алферина Е.Н., Альмяшева Р.З., Игнатьев В.Н.

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия, (430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68), e-mail: pavelkina@rambler.ru

Целью исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических проявлений иксодового клещевого боррелиоза в Республике Мордовия.

Проведен ретроспективный анализ основных клинико-эпидемиологических показателей заболевания по данным Управления Роспотребнадзора по Республике Мордовия, медицинским картам пациентов (113), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская инфекционная клиническая больница» г. Саранска с 1996 по 2018 гг.

Анализ показал, что данное заболевание впервые зарегистрировано в нашем регионе с 90-х годов прошлого века. Заболеваемость характеризовалась сезонностью с мая по октябрь, что обусловлено активностью клещей, связь с присасыванием которых удавалось установить в 85,8%. Две трети случаев болезни выявлено у женщин. Все возрастные группы подвержены заболеванию, однако больше половины случаев (53,9%) регистрировалось среди пациентов 41–60 лет. У большинства заболевших инфекционный процесс выявлялся на ранней стадии заболевания – наблюдалась эритема (чаще на коже туловища и нижних конечностях). Кроме типичной эритемы встречалась экзантема другого характера. При остром течении боррелиоза у третьей части больных обнаруживался интоксикационно-лихорадочный синдром, реже отмечался лимфаденит (12,1%). Поражение суставов чаще выявлялось при хронизации процесса (78,6%). Жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались при подостром и хроническом боррелиозе, изменения на ЭКГ регистрировались во всех трех группах. У всех больных с подострым и хроническим течением диагноз подтвержден серологически, тогда как при остром течении выявление специфических антител имело место лишь в 19,8% случаев.

Выявленная полиморфная симптоматика обосновывает необходимость проведения дифференциальной диагностики на разных стадиях болезни Лайма с широким кругом заболеваний, что необходимо учитывать врачам различных специальностей.

Ключевые слова: клещевой боррелиоз, эритема, лихорадка, суставы, диагностика.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF TICK-BORNE BORRELIOSIS IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA

Pavelkina V. F., Markosyan N.S., Ampleeva N. P., Alferina E.N., Almasheva R. Z., Ignatev V.N.

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia (430005, Saransk, Bolshevistskaya St., 368), e-mail: pavelkina@rambler.ru

The aim of the study was to identify clinical and epidemiological characteristics of ixodic tick-borne borreliosis in the Republic of Mordovia.

Retrospective analysis of the main clinical and epidemiological features of the disease was conducted according to the Regional office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor) in the Republic of Mordovia, and case histories of 113 patients hospitalized to the Republican Clinical Hospital for Infectious Diseases (Saransk) from 1996 to 2018.

The analysis showed that this disease has been registered in our region since the 1990s. The incidence was characterized by seasonality from May to October, which is due to the activity of ticks; the connection with the suction could be established in 85.8%. Two thirds of the cases were in women. All age groups were susceptible to the disease; however, more than half of the cases (53.9%) were registered among patients aged 41–60. In most cases, the infectious process was detected at an early stage of the disease, mainly in the erythema form (oftener on the skin of the trunk and lower limbs). In addition to typical erythema, another exanthema occurred. In the acute course of borreliosis in the third part of patients, intoxication-febrile syndrome was found, lymphadenitis was less common (12.1%). Damage of the joints was more often recorded in chronic process (78.6%). Complaints from the cardiovascular system were observed in subacute and chronic borreliosis, changes in the ECG were recorded in all three groups. In all patients with subacute and chronic course, the diagnosis was confirmed serologically, while in acute course the detection of specific antibodies took place only in 19.8% of cases.

The revealed polymorphic symptoms justify the need for differential diagnosis at different stages of Lyme disease with a wide range of diseases, which must be taken into account by doctors of different specialties.

Key words: tick-borne borreliosis, erithema, fever, jonts, diagnosis.

Введение

В Республике Мордовия (РМ) наряду с такими природно-очаговыми заболеваниями, как геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, туляремия, распространена болезнь Лайма, или иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) [1, 2]. Заболевание встречается по всему земному шару: в Европе, Северной и Южной Америке, Австралии, Африке [3]. В Российской Федерации (РФ) ИКБ официально регистрируется с 1992 года, с того времени заболеваемость выросла почти в 3 раза [4]. На сегодняшний день в РФ клещевые боррелиозы выявляются от Северо-Западного региона до Дальнего Востока и Южного Сахалина. Ежегодно в течение последних 10 лет регистрируется от 6,8 до 8,7 тыс. случаев заболевания на территории 72 субъектов РФ [5]. В настоящее время выделяют более 13 геномных групп боррелий, в России доминирующими являются *B. garinii*, *B. afzelii*. Основные переносчики боррелий – иксодовые клещи [6].

Болезнь Лайма – системное заболевание, характеризующееся полиморфизмом и стадийностью клинического течения. Разделение на стадии условно, заболевание может переходить из одной в другую или миновать какую-либо из них. При локальной инфекции патологический процесс развивается в месте внедрения боррелий [7]. Патогномичный для боррелиоза признак – появление на коже в месте присасывания клеща своеобразной гиперемии – кольцевидной мигрирующей эритемы (КМЭ) – встречается у 46,8–72% больных [8]. Возможно и дальнейшее развитие процесса в результате диссеминации боррелий и длительного патологического воздействия возбудителей на органы и системы с развитием неврологических, кардиальных, офтальмологических, суставных поражений [7, 9].

Цель исследования: изучить клинико-эпидемиологические проявления клещевого боррелиоза в Республике Мордовия.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических проявлений клещевого боррелиоза по данным Государственных докладов Управления Роспотребнадзора, медицинским картам пациентов (113), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница» г. Саранска с 1996 по 2018 гг., клинической базе кафедры инфекционных болезней медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева».

В постановке диагноза использовали классификацию заболевания, приведенную в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Болезнь Лайма у взрослых» (2016) [10]. Критериями установления диагноза служили клинико-эпидемиологические проявления и давность ИКБ. Все больные были распределены на три группы: первая – 91 пациент (80,5%) с острым течением (продолжительность болезни до 3-х месяцев), вторая – 8 человек (7,1%) с подострым течением (от 3-х до 6-ти месяцев) и третья группа – 14 заболевших (12,4%) с хроническим ИКБ (более 6-ти месяцев).

Для подтверждения диагноза ИКБ в 1996 – 2007 гг. использовалась реакция непрямой иммунофлюоресценции (с корпускулярным антигеном Ip21 *B. afzelii* производства Национального исследова-

тельского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи), позже (2008–2018 гг.) – иммуноферментный анализ с применением отечественных тест-систем «ЛаймБест-IgM» и «ЛаймБест-IgG» производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

У пациентов с острым течением заболевания диагноз выставлен в 80,2% случаев на основании характерной клинической картины (наличие КМЭ), эпидемиологических данных (присасывание клеща). В остальных случаях диагноз был подтвержден серологическим методом. У всех больных с подострым и хроническим течением выявлялись специфические антитела класса G в диагностических титрах.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel for Windows, версия 6,0. Учитывая нормальное распределение в группах, количественные данные представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения $M \pm SD$. Частотные признаки (число лиц с наличием или отсутствием признака) выражались в процентах.

Результаты исследования

Случаи клещевого боррелиоза в Мордовии регистрируются с 1996 года. Показатель заболеваемости ИКБ в РМ в 1996–2018 гг. был ниже среднего российского. Заболеваемость в республике в 1996–2004 гг. сохранялась на уровне 0,5–1,5 на 100 тыс. населения. В последующие годы отмечалась тенденция к увеличению количества заболевших лиц. Максимальная заболеваемость ИКБ в Мордовии (как и в целом по РФ) наблюдалась в 2009 и 2015 годах (4,7 и 4,3 на 100 тыс. населения), с 2016 года регистрируется снижение данного показателя (рис. 1).

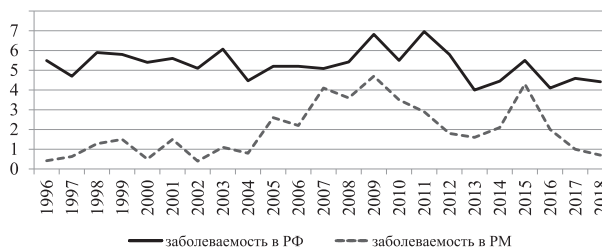


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в Российской Федерации и Республике Мордовия в 1996–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

При изучении данных эпидемиологического анамнеза в большинстве случаев (85,8%) установлена четкая связь заболевания с укусами клещей (наибольшее количество нападений зарегистрировано в июле и августе). Указанные пациенты обнаруживали факт присасывания клеща после посещения леса (63,7%), нахождения в сельской местности (16,8%), в поле (7,1%), на даче (7,1%), 5,3% заболевших лиц не покидали пределы города. Остальные больные (14,2%) укус клеща отрицали, однако отмечали выезд на природу, в сельскую местность.

Наибольшее число случаев острого течения заболевания было зарегистрировано в августе (25,3%) и сентябре (22%). Количество заболевших лиц в мае, июне, июле, октябре и декабре составило 17,6%, 11%, 11% и 12,1%, 1% соответственно (рис. 2).

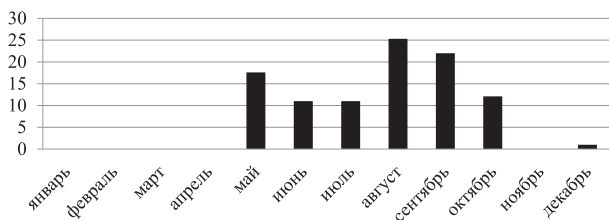


Рис. 2. Распределение случаев острого иксодового клещевого боррелиоза по месяцам в Республике Мордовия, (%)

Случаи подострого течения болезни выявлялись в различное время года, при этом половина из них была зарегистрирована в ноябре. При хроническом течении четкой сезонности выявить не удалось.

Заболевание встречалось в различных возрастных группах (от 18 до 78 лет). Средний возраст заболевших лиц при остром течении составил $42,04 \pm 4,24$ года, при подостром – $47,00 \pm 5,16$, в случаях хронизации – $48,64 \pm 3,41$. Во всех группах преобладали пациенты в возрасте от 41 до 60 лет (рис. 3). Основную долю заболевших лиц во всех исследуемых группах составили женщины (при остром течении – 69,2%, подостром – 75%, хроническом – 75%).

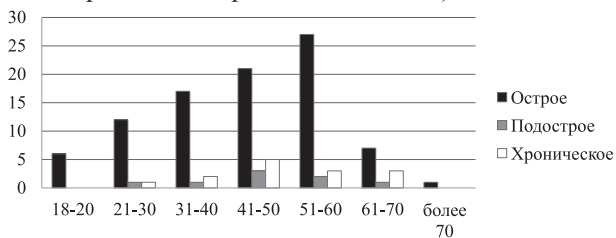


Рис. 3. Распределение пациентов по возрасту при различном течении иксодового клещевого боррелиоза в Республике Мордовия (абс.)

Инкубационный период при остром и подостром течении составил $18,6 \pm 4,5$ и $21,3 \pm 4,3$ дня соответственно. При хроническом течении продолжительность данного периода определить не удалось в связи с давностью процесса.

Следует отметить, что у врачей первичного звена имелась настороженность в плане диагностики острого течения ИКБ. Анализ направительных диагнозов показал, что подозрение на наличие у пациента клещевого боррелиоза отмечалось в 96,7%. Одному больному (1,1%) была выставлена острая респираторная вирусная инфекция в связи с началом заболевания с лихорадочно-интоксикационного синдрома. Также среди предварительных диагнозов отмечалась аллергическая реакция на укус клеща (2,2%).

Диагностика подострого и хронического боррелиоза представляла большие трудности. Следует обратить внимание, что при подостром течении 75% пациентов до поступления в стационар не обращались за медицинской помощью и не получали лечения. Часть больных (12,5%) проходила обследование у ревматолога по поводу болей в суставах, такое же количество лечилось у дерматолога. При хроническом боррелиозе 28,6% больных получали этиотропную терапию ИКБ амбулаторно (без эффекта). В 14,3% случаев пациентам в поликлинике был выставлен диагноз аллергического дерматита, в 7,1% – рожистого воспаления. В 50% случаев заболевшие при наличии

симптоматики в острую стадию за медицинской помощью не обращались.

При анализе случаев острого течения ИКБ установлено, что эритемная форма встречалась в 98,9% случаев. Заболевание у большинства пациентов (95,6%) дебютировало с появления кольцевидной мигрирующей эритемы (КМЭ). Чаще наблюдалась единичная эритема (97,7%), реже – множественные элементы (2,3%). По локализации КМЭ чаще обнаруживалась на туловище (35,6%) и нижних конечностях (27,6%), реже на руках (10,4%), в области головы и шеи (9,2%), в паховой области (5,7%). Выявлены ее редкие локализации – на коже молочных желез (3,4%), ягодиц (2,3%), лобка (1,1%). У 1,1% пациентов было отмечено два укуса клеща одновременно и возникновение двух эритем разной локализации (бедро, голень), в 1,1% – появление нескольких эритем на голени вокруг укуса клеща. У двух больных (2,3%) возникли вторичные множественные эритемы на фоне первичной. У одного из них они располагались на внутренней поверхности плеча и правой половине туловища, у другого – на правом и левом бедре, в области правого предплечья.

Эритема имела средние размеры $7,23 \pm 1,34$ см, цвет – от светло-розового до темно-фиолетового, с яркими краями и более светлым центром, нередко в центре отмечался первичный аффект по типу папулы или геморрагической корочки (след от укуса клеща). Реже (2,2%) на месте присасывания клеща отмечалась эритема по типу полосы, в 1,1% случаев представляла собой кольцо неправильной формы на бедре, в 1,1% имела «полулунный» вид. У троих пациентов выявлялась экзантема другого характера: пятнистые высыпания, нодулярная сыпь синюшного цвета и папулезно-везикулезные элементы (по 1,1%). Диагноз в этих случаях был подтвержден серологически с учетом эпиданамнеза (присасывание клеща). Появление эритемы в большинстве случаев не вызывало у больных каких-либо субъективных ощущений. Часть пациентов отмечали кожный зуд (30,8%), жжение (2,2%), боль (3,3%). Эритема сохранялась в среднем $45,63 \pm 6,86$ суток. Увеличение (до 0,5–1,0 см в диаметре) и чувствительность при пальпации регионарных лимфоузлов (подмышечные, паховые, подчелюстные, шейные, затылочные, заднешейные) наблюдались у 12,1% больных.

У одного пациента (1,1%) единственным проявлением было увеличение регионарных лимфоузлов, диагноз больному был выставлен по результатам серологического обследования на основании эпидемиологических данных (присасывание клеща в анамнезе в пределах инкубационного периода).

В 38,5% случаев при остром течении ИКБ регистрировался интоксикационный синдром. Наиболее частыми жалобами были слабость (38,5%) и головная боль (13,2%). Также отмечались озноб (8,8%), боли в мышцах (3,3%), тошнота (3,3%), боль в глазных яблоках (2,2%), рвота (1,1%). Скованность в области шеи отмечали 4,4% госпитализированных лиц. У 6,6% пациентов наблюдались катаральные явления (першение, боль в горле, кашель). Повышение температуры тела выявлялось у 36,3% больных, ее средние значения – $38,21 \pm 0,25$ °С, продолжительность лихорадки составила $5,76 \pm 1,84$ дня. У одного пациента регистрировался субфебрилитет в течение двух месяцев.

Поражение суставов наблюдалось у 8,8% пациентов, что субъективно проявлялось болевым син-

дромом, и было расценено как артралгии, поскольку отсутствовали объективные признаки воспаления и изменения в результатах биохимических и инструментальных методов исследования. В половине случаев наблюдалось одновременное множественное поражение суставов (коленные, локтевые, голеностопные, суставы кистей рук, стоп). Реже отмечались артралгии одной локализации (голеностопные – 12,5%), по 12,5% – двух локализаций (локтевых и плечевых, плечевых и тазобедренных, коленных и суставов кистей рук). У одного пациента (1,1%) наряду с поражением суставов наблюдалась симптома-

тика со стороны нервной системы: онемение левой голени, нарушение движения в пальцах левой стопы в виде отсутствия тыльной флексии, боль и онемение в ягодичной и паховой областях. Больному был выставлен диагноз «Множественная радикулопатия (L₂, L₃, S₁), глубокий парез разгибателей левой стопы и пальцев».

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались при электрокардиографическом исследовании, где наиболее часто регистрировались дистрофические изменения в миокарде левого желудочка – 17,6% (табл. 1).

Таблица 1

Электрокардиографические изменения, выявленные у больных ИКБ

Изменения на ЭКГ	Острое течение, %	Подострое течение, %	Хроническое течение, %
Дистрофические изменения в миокарде левого желудочка	17,6	50	57,1
Брадикардия	4,4	12,5	
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	5,5		
Синусовая аритмия	4,4		
Нарушение процессов реполяризации в миокарде правого желудочка		12,5	7,1
Нарушение внутрижелудочковой проводимости	1,1		7,1
Нарушение внутрипредсердной проводимости	1,1	12,5	
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	1,1		
Нарушение процессов реполяризации в миокарде левого желудочка			7,1
Желудочковая экстрасистолия		12,5	

Пациенты с клиническими симптомами поражения суставов, нервной и сердечно-сосудистой системы с целью этиотропного лечения получали цефтриаксон 2,0 г внутривенно в течение 14 дней. В других случаях больным назначался доксициклин по 0,1 г 2 раза в сутки, курс лечения – 14 дней.

При подостром течении эритема в основном локализовалась на нижних конечностях (83,3%), в остальных случаях – на туловище. У большинства заболевших лиц (83,3%) регистрировалась кольцевидная эритема, у одного больного (16,7%) на месте присасывания клеща возникла эритема по типу полосы. Субъективных ощущений в месте эритемы не было, продолжительность ее сохранения до госпитализации от 100 до 130 дней. Безэритемная форма наблюдалась у двух пациентов (25%).

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались чаще, чем при остром течении. На ЭКГ часто отмечались дистрофические изменения в миокарде левого желудочка (50%), брадикардия и нарушения внутрипредсердной проводимости, желудочковая экстрасистолия и нарушение процессов реполяризации в миокарде правого желудочка (табл. 1). У одного пациента (12,5%) с эритемной формой отмечался миокардит легкой степени тяжести, который проявлялся жалобами на боль в области сердца, одышку.

Поражение суставов в виде артралгий наблюдалось только у больных с эритемной формой (62,5%). При этом у всех выявлялось поражение коленных суставов, в 40% в сочетании с тазобедренными. Жалобы на боли в суставах появлялись на втором или третьем месяце от начала заболевания и сохранялись в течение 30–45 дней.

Пациенты с подострым течением с целью этиотропного лечения получали цефтриаксон 2,0 г внутривенно в течение 3-х недель.

Третья группа пациентов (14 человек) имела хроническое непрерывное течение. У половины из этих больных имелась эритема: у пятерых (71,4%) КМЭ наблюдалась на момент поступления в стационар, двое пациентов (28,6%) отмечали ее наличие в анамнезе. При осмотре эритема локализовалась на верхних конечностях (40%), туловище (60%), размер ее варьировался от 7 до 40 см. Продолжительность существования эритемы до поступления в клинику – от 6 до 10 месяцев.

Жалобы на боль в области сердца, одышку наблюдались в 14,3% (одинаково часто при наличии или отсутствии КМЭ в анамнезе). Также выявлялись чувство нехватки воздуха, перебои в работе сердца (7,1%).

При хроническом боррелиозе симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата выявлялись у 78,6% (11 больных). У троих пациентов (27,3%) имелись явления артрита, у остальных – артралгии. При наличии артрита отмечалось двухстороннее поражение коленных суставов, объективно выявлялся отек и нарушение функции, при рентгенологическом исследовании – сужение и деформация суставной щели.

У 6 больных (54,6%) с суставным синдромом, в том числе с явлениями артрита, КМЭ в анамнезе отсутствовала. Особенно часто поражались коленные и тазобедренные суставы (72,7 и 45,4% соответственно), реже – плечевые и локтевые (36,4 и 27,3%), в 9,1% регистрировались боли в суставах кистей рук. В 54,5% одинаково часто наблюдалось сочетанное поражение – коленных и локтевых, тазобедренных

и плечевых, тазобедренных и коленных, суставов кистей рук и плечевых (по 16,6%), в два раза чаще – одновременное поражение тазобедренных и коленных суставов. Суставной синдром возникал через 4–6 месяцев от начала заболевания и сохранялся в течение 2-х – 3-х месяцев.

На ЭКГ чаще по сравнению с другими группами пациентов отмечались дистрофические изменения в миокарде левого желудочка (57,1%). Также регистрировались нарушения внутрижелудочковой проводимости и процессов реполяризации в миокарде правого и левого желудочков (табл. 1).

В случаях хронизации заболевания для этиотропного лечения назначался цефтриаксон 2,0 г внутривенно в течение 4-х недель.

Обсуждение результатов

Иксодовый клещевой боррелиоз регистрируется в Республике Мордовия более 20 лет [1, 2]. Рост заболеваемости спустя 8 лет от начала регистрации заболевания, возможно, связан с улучшением диагностики, повышением настороженности врачей, а также процессами, происходящими в природных очагах (увеличение численности клещей, их инфицированности, активности посещения населением очагов), а ее снижение в последние годы – большей информированностью населения о заболевании и проведении профилактических мероприятий (в том числе антибиотикопрофилактики).

Сезонность заболевания (с мая по октябрь) объясняется активностью иксодовых клещей и посещением мест их обитания. По данным литературы, годовая динамика ИКБ характеризуется выраженной сезонностью. На европейской части РФ максимальная заболеваемость отмечается в мае, на Дальнем Востоке – с мая по июль, в Западной Сибири – с мая по июнь [6, 11, 12]. В основном заболевание зарегистрировано у людей трудоспособного возраста (от 31 до 60 лет – 71,6%), что отмечено и в других регионах (76,7% – Кировская область, 56% – Москва, Московская область) [6, 11].

Следует отметить высокую частоту встречаемости эритемной формы (острое течение – 98,9%, подострое – 75%) с локализацией КМЭ в большинстве случаев на туловище и нижних конечностях. Такая же закономерность отмечена другими авторами [12, 13]. В то же время у детей в возрастной группе от 1 до 3 лет присасывание клещей нередко (86,7%) наблюдалось в области головы [4, 12]. Выявление КМЭ у разных авторов отмечено от 22,6% до 88% [4, 6, 7, 8, 12]. У группы пациентов с длительным сохранением эритемы имело место позднее обращение, самолечение или отсутствие адекватной терапии [7, 13].

Основная часть заболевших отрицала наличие каких-либо субъективных ощущений в месте локализации КМЭ и симптомов общей интоксикации, что отмечено и в других работах [4]. В иных источниках наличие эритемы у пациентов сопровождалось зудом кожи – у 70%, жжением – у 36,7%, болезненностью – у 33,3%, отечностью – у 26,7% [11]. На отсутствие интоксикационно-воспалительного синдрома также указывают ряд авторов, но имеются сообщения, когда лихорадочная реакция развивалась с частотой 80%, общая слабость – 96,7%, головная боль – 56,7% [6, 11].

Жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы (боль в области сердца, одышка, чувство нехват-

ки воздуха, перебои в работе сердца) отмечались при подостром (12,5%) и хроническом течении (14,3%). Изменения на ЭКГ выявлены во всех группах заболевших, но чаще при увеличении давности патологического процесса. Похожие нарушения описаны другими авторами [7, 11, 14]. В литературе имеются единичные описания больных с теми или иными кардиальными проявлениями, что не создает единого представления о проблеме в целом [5]. В то же время при безэритемной форме ИКБ нарушения сердечной деятельности выявлены в 40% случаев [15].

Поражение опорно-двигательного аппарата чаще регистрировалось при хроническом ИКБ и затрагивало в основном крупные суставы. Подобного характера изменения выявлены и в других регионах мира и РФ [5, 8, 9]. Нередко у больных регистрируются артриты [7, 14].

По данным литературы, патология нервной системы, в зависимости от географической зоны, наблюдается у 10–60% больных ИКБ. Наиболее высокая частота поражения отмечается на Северо-Западе и в Центре России – 43–64%. Различия в частоте и клинических проявлениях поражения нервной системы связывают с генотипическими и антигенными различиями возбудителей ИКБ, а также с недостаточной изученностью данной проблемы в ряде регионов [5, 7]. У наших пациентов изменения со стороны нервной системы обнаружены в 1,1% случаев в острую стадию. Учитывая широкий спектр возможных неврологических нарушений, наличие безэритемных форм, когда диагностика ИКБ достаточно сложна, можно предположить, что количество пациентов с поражением нервной системы больше, чем зафиксировано. В связи с этим в эндемичных очагах у неврологов должна быть настороженность в отношении ИКБ.

Достаточно низкий процент серологического подтверждения диагноза объясняется ранним поступлением больных и отсутствием антител в этом периоде. Этот факт требует внедрения в широкую клиническую практику экспресс-методов, в том числе ПЦР, что совпадает с мнением других авторов [6].

Заключение

1. Иксодовый клещевой боррелиоз в Республике Мордовия характеризовался сезонностью с мая по октябрь, в большинстве случаев (85,8%) имела связь с присасыванием клещей, преобладала заболеваемость среди женщин, больше половины случаев приходилось на пациентов в возрасте от 41 до 60 лет.

2. Большинство заболевших лиц выявлялись при остром течении боррелиоза, который протекал преимущественно в эритемной форме. Эритема чаще обнаруживалась на коже туловища и нижних конечностях. Кроме типичной КМЭ встречалась экзантема другого характера (пятнистая, папулезно-везикулярная, нодулярная).

3. Интоксикационно-лихорадочный синдром, лимфоаденопатия, патология нервной системы наблюдались только при остром течении боррелиоза. Подострое течение характеризовалось наличием эритемы в 75%, более частыми изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, чем при остром течении, поражением суставов у больных с эритемной формой. Хроническое течение сопровождалось в большинстве случаев сочетанным поражением разных групп суставов, более частым выявлением

дистрофических изменений в миокарде левого желудочка, чем при остром и подостром течении болезни (по данным ЭКГ). Выявленная полиморфная симптоматика обосновывает необходимость проведения дифференциальной диагностики на разных стадиях болезни Лайма с широким кругом заболеваний, что необходимо учитывать врачам различных специальностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Ласеева М.Г., Амплеева Н.П., Альмяшева Р.З., Алферина Е.Н., Маркосян Н.С. Региональные особенности клиники некоторых природно-очаговых заболеваний Республики Мордовия / Инфекционные болезни: Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням; Москва, 28–30 марта 2011 г. М., 2011. Т. 9. Прил. № 1. С. 206–207. [Laseeva M.G., Ampleeva N.P., Al'myashева R.Z., Alferina E.N., Markos'yan N.S. Regional'nye osobennosti kliniki nekotorykh prirodno-ochagovykh zabolevaniy Respubliki Mordoviya / *Infektsionnye bolezni: Materialy III Ezhegodnogo Vserossiiskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam*; Moscow, 28–30 March 2011. Moscow: 2011; 9; suppl. 1:206–207. Available at: URL: http://congress-infection.ru/_pictures/tezis_ib3-2011blok.pdf. (accessed 20.05.2019)]
- Мамыкина В.М., Окунев В.Б., Петров О.И., Амплеева Н.П., Чумаков М.Э., Алферина Е.Н., Игнатьев В.Н., Колесов В.Н., Павелкина В.Ф. Клещевой боррелиоз в Мордовии / Материалы научно-практической конференции «Клещевые боррелиозы»; Ижевск, 19–21 ноября 2002 г. Ижевск: Изд-во ООО «Ижтехносервис», 2002. С. 195–198. [Mamykina V.M., Okunev V.B., Petrov O.I., Ampleeva N.P., Chumakov M.E., Alferina E.N., Ignat'ev V.N., Kolesov V.N., Pavelkina V.F. Kleshchevoi borrelioz v Mordovii. Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii «Kleshchevye borreliozy». Izhevsk, 19–21 Nov. 2002. Izhevsk: Izhtehnoservis. P. 195–198. (In Russ.)]
- Talaska T.W., Krause A., Aberer E., Kaiser R., Fingerle V., Wilske B. Focus on Lyme-Borreliosis. Italy.: DiaSorin, 2013. 86 p. Available at: URL: https://www.diasorin.com/sites/default/files/allegati_prodotti/borrelia_booklet_m0870004173_a_03_14.pdf. (accessed 20.05.2019).
- Радионова О.А., Куимова И.В., Краснова Е.И., Проворова В.В., Пагурина Н.Г. Особенности клиники и лабораторной диагностики иксодовых клещевых боррелиозов у детей на территории Новосибирской области // Лечащий врач. 2016. № 1. С. 27–31. [Radionova O.A., Kuimova I.V., Krasnova E.I., Provorova V.V., Paturina N.G. Features of clinic and laboratory diagnostics of ixodid lyme borreliosis in children in the Novosibirsk region. *Lechaschii Vrach*. 2016; 1:27–31. (In Russ.) Available at: URL: <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436376/> (accessed 27.04.2019)]
- Баранова Н.С. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе: автореф. дис ... д-ра мед. наук. Москва; 2013. 47 с. [Baranova N.S. Porazhenie nervnoi sistemy pri khronicheskom Laim-borrelioze [dissertation]. Moscow; 2013. 47 с. (In Russ.) Available at: URL: <http://medical-diss.com/medicina/porazhenie-nervnoy-sistemy-pri-hronicheskom-laym-borrelioze#ixzz5mwmS5S2V> (accessed 30.04.2019)]
- Безбородов Н.Г., Половинкина Н.А., Попова С.П. Клинические особенности локализованной стадии клещевого боррелиоза (болезни Лайма) // Земский Врач. 2013. № 3(20). С. 32–35. [Bezborodov N.G., Polovinkina N.A., Popova S.P. Clinical features of localized tick-borne borreliosis (Lyme disease). *Zemsky Physician*. 2013; 3(20):32–35. (In Russ.) Available at: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskieosobennosti-lokalizovannoy-stadii-kleshevoego-borreliosa-bolezni-layma> (accessed 26.04.2019)]
- Янковская Я.Д., Чернобровкина Т.Я., Кошкин М.И. Современное состояние проблемы иксодовых клещевых боррелиозов // Архив внутренней медицины. 2015. № 6(26). С. 21–27. [Yankovskaya Ya.D., Chernobrovkina T.Ya., Koshkin M.I. Status update on the problem of ixodic lyme disease. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015;6(26):21–27. (In Russ.) Available at: URL: <https://www.medarhive.ru/jour/article/viewFile/469/464.pdf> (accessed 28.04.2019)]
- Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94. № 2. С. 211–215. [Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. Clinical and epidemiologic characteristics of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis mixed infections in Krasnoyarsk kray. *Kazan medical journal*. 2013; 94(2):211–215. (In Russ.) Available at: URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/kliniko-epidemiologicheskaya-harakteristika-mikst-infektsii-kleshevoego-borreliosa-i-kleshevo-gentsefalita-v-krasnoyarskom-krae> (accessed 30.04.2019)]
- Rizzoli A, Hauffe H.C., Carpi G., Voure'h G.I., Neteler M., Rosà R. Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill*. 2011; 16 (27):pii=19906. Available at: URL: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.16.27.19906-en> (accessed 20.05.2019)
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Болезнь Лайма у взрослых, 2016. 25 с. [Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj federatsii. Bolezn' Lajma u vzroslykh. 2016. 25 p. (In Russ.) Available at: URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/798> (accessed 21.10.2019)]
- Бондаренко А.Л., Карань Л.С., Любезнова О.Н., Сапожникова В.В. Комплексная характеристика клинико-лабораторных показателей, концентрации IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 и специфических антител у пациентов с эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2. № 8–2. С. 55–61. [Bondarenko A.L., Karan L.S., Lubeznova O.N., Sapozhnikova V.V. Complex characteristic of clinical and laboratory parameters, concentration of IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 and specific antibodies of patients with erythematous form of ixodid tick-borne borreliosis. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2018;2(8–2):55–61. (In Russ.) Available at: URL: https://www.rmj.ru/articles/infektsiya_kompleksnaya_harakteristika_kliniko-laboratornyh_pokazateley_koncentracii_IL-17A_IL-23_IL-33_IL-35_ipacificheskih_antitel_upacientov_seritemnoy_

formoy_iksodovogo_kleshechego_borrelioza/(accessed 10.05.2019)]

12. Мельникова О.В., Вершинин Е.А., Сидорова Е.А., Андаев Е.И. Особенности заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами жителей г. Иркутска в зависимости от географического места заражения // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. №5 (87). Ч.1. С. 102–105. [Melnikova O.V., Vershinin E.A., Sidorova E.A., Andaev E.I. Peculiarities of ixodid tick-borne borreliosis morbidity within Irkutsk residents depending on geographical place of infection. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;5(1):102-105. (In Russ.) Available at: URL: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1102/1049> (accessed 12.05.2019)]

13. Утенкова Е.О. Особенности течения острого периода иксодового клещевого боррелиоза у детей и взрослых / Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экологии человека»: в 3-х томах. Ответственный редактор: Г.М. Хасанова. Уфа, 21–23 октября 2015 г. Уфа: РИО ИЦИПТ, 2015. Т. 2. С. 149–153. [Utenkova E.O. Osobennosti techeniya ostrogo perioda iksodovogo kleshchego borrelioza u detei i vzroslykh. Sbornik nauchnykh statei uchastnikov Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy ehkologii cheloveka»:

v 3-kh tomakh. G.M. Khasanova, editor. Ufa, 21–23 October 2015. Ufa;2015. Vol. 2. P. 149–153. (In Russ.) Available at: URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24268511_80737893.pdf. (accessed 30.04.2019)]

14. Krause Peter J., Linda K. Bockenstedt. Lyme Disease and the Heart. *Circulation*. 2013; 127:451–454. Available at: URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101485> (accessed 21.05.2019). doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101485.

15. Бондаренко А.Л., Утенкова Е.О., Любезнова О.Н., Сапожникова В.В. Особенности клинической картины хронической стадии боррелиозной инфекции / Инфекционные болезни: Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням; Москва, 24–26 марта 2014 г. М., 2014. Т. 12. Прил. №1. С. 45. [Bondarenko A.L., Utenkova E.O., Lyubeznova O.N., Sapozhnikova V.V. Osobennosti klinicheskoi kartiny khronicheskoi stadii borrelioznoi infektsii. Infektsionnye bolezni: Materialy VI Ezhegodnogo Vserossiiskogo kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem; Moscow, 24–26 March 2014. Moscow, 2014;12(suppl.1):45. (In Russ.) Available at: URL: http://congress-infection.ru/_pictures/tezisi_ib2014.pdf (accessed 30.04.2019)]

УДК 616.12-008.1

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10033

СТАТИСТИКА НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У БЕРЕМЕННЫХ

¹Коледаев А.К., ²Коледаева Е.В.

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2), e-mail: actavir@gmail.com

²ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

Цель исследования: изучить статистику нарушений ритма сердца у беременных.

Проведен ретроспективный анализ опросников и обследований беременных, наблюдавшихся в женской консультации в 2015–2016 гг., в период постановки на учет и на разных сроках гестации. В исследовании были включены 103 женщины с предстоящими первыми, вторыми или третьими родами в возрасте от 18 до 42 лет (средний возраст 31 год), без тяжелой соматической патологии. Поиск и количественное определение аритмий проводилось методом мониторинга ЭКГ по Холтеру на 12 канальных суточных мониторах ЭКГ «Кардиотехника-07». Зарегистрированные данные были изучены в системе Инкарт. В процессе анализа медицинских и статистических данных определялись экстенсивные показатели.

При проведении исследования было отмечено увеличение встречаемости нарушений ритма сердца относительно возраста беременной на момент первых родов; в большинстве случаев жалобы на нарушения ритма сердца не были подтверждены объективными инструментальными обследованиями.

В нашем исследовании не было выявлено ни одного случая нарушения ритма сердца высокой степени градации у беременных. Установлено, что у пациенток с нормальными значениями индекса массы тела (ИМТ) достоверно ниже процент зарегистрированных аритмий, нежели у беременных с ИМТ выше нормы.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, беременные, аритмии.

STATISTICS OF HEART RHYTHM DISORDERS IN PREGNANT WOMEN

¹Koledaev A.K., ²Koledaeva E.V.

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, St-Petersburg, Russia (197341, St-Petersburg, Akkuratov St., 2), e-mail: actavir@gmail.com

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112)

Aim: to study the statistics of cardiac arrhythmias of pregnant women.

There were retrospectively analyzed the questionnaire and examination data of pregnant women observed from the pregnancy registration during the whole gestational period in 2015–2016. The study included 103 women with upcoming first, second or third births aged 18 to 42 years (average age 31 years), without severe somatic pathology. Search and quantitative determination of arrhythmias was carried out by the method of ECG monitoring by Holter on 12 channel daily ECG monitors «Cardiotechnika-07». The recorded data were studied in the Incart system. During the analysis of medical and statistical data there were calculated the extensive indicators.

During the study, there was an increase in the incidence of cardiac arrhythmias relative to the age of the pregnant woman at the time of the first birth; in most cases, complaints of cardiac arrhythmias were not confirmed by objective instrumental examinations;

In our study, there was not a single case of heart rhythm disorders a high degree of gradation in pregnant women. It was found that patients with normal body mass index (BMI) significantly lower percentage of registered arrhythmias than pregnant women with a BMI above normal.

Key words: heart rhythm disturbances, pregnant, arrhythmias.

Введение

Беременность – физиологическое состояние организма, при котором в ряде случаев возможен риск возникновения нарушений ритма сердца. В литературе встречаются данные о распространенности данной патологии, значения которой колеблются от 6 до 21% [1, 2].

В ряде случаев нарушения ритма сердца могут оказывать отрицательное влияние на качество жизни матери, а в некоторых ситуациях сопровождаться гемодинамическими изменениями [3–5].

Нарушение ритма сердца (НРС) – это нарушение проводимости, патологическое изменение источника возбуждения сердца, частоты генерации импульсов, а также дискоординация связи в нормальном алгоритме работы предсердий и желудочков [6].

В настоящее время механизмы НРС на фоне беременности изучены недостаточно. Во время беременности не образуются электрофизиологические изменения в структурах миокарда и проводящей системе сердца, характерные для НРС, которые предрасполагали бы к формированию или ремоделированию субстрата основных механизмов возникновения аритмий (механизм – «re-entry», нарушения автоматизма) и увеличивали бы вероятность возникновения НРС [7].

Беременность сопровождается гемодинамическими (физиологическая адаптация частоты сердечных сокращений, увеличение объема циркулирующей крови и ударного объема), гормональными изменениями (интенсификация синтеза основных гормонов беременности), изменением вегетативной реактивности организма (физиологическое увеличение содержания катехоламинов в крови, повышение чувствительности адренергических рецепторов) [7, 8, 10, 13].

Данные адаптационные изменения могут приводить к патологической возбудимости миокарда, нарушению автоматизма и проводимости, а, следовательно, могут повышать риски возникновения НРС [9, 11, 12].

Нарушения ритма сердца могут вызывать осложнения беременности и родов, которые необходимо решать в рамках командного подхода акушеров-гинекологов и кардиологов. Данные, предоставляемые специализированными перинатальными центрами, не могут отразить целостную статистическую картину в популяции, так как в них происходит концентрация пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Цель исследования: изучить статистику нарушений ритма сердца у беременных.

Материал и методы

Исследование проведено на базе научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии НМИЦ им. В.А. Алмазова. В исследование были включены беременные, наблюдавшиеся в женской консультации в 2015–2016 гг. Пациентки направлялись на обследование в период постановки на учет и на разных сроках гестации. В группу исследования вошли 103 беременные с предстоящими первыми, вторыми или третьими родами, в возрасте от 18 до 42 лет (средний возраст – 31 год), без тяжелой соматической патологии. Все обследования проводились после подписания добровольного информированного согласия.

Поиск и количественное определение аритмий проводилось методом мониторинга ЭКГ по Холтеру на 12-канальных суточных мониторах ЭКГ «Кардиотехника-07». Зарегистрированные данные были изучены в системе Инкарт. При анализе результатов учитывались наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ) (более 100 в час), желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) I и выше градации по системе Lown и Wolf (1971) в модификации Ryan (1975). Ретроспективный анализ данных, полученных по результатам сбора жалоб и анамнеза путем заполнения беременными опросника, специально подготовленного НИЛ электрокардиологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, был проведен в программе Statistica. Для сравнения количественных показателей двух независимых выборок применили параметрический t-критерий Стьюдента. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Наиболее часто беременные предъявляли жалобы на сердцебиение, чувство неритмичности в работе сердца, замирания сердца.

Чаще всего это бывает связано с синусовой тахикардией, экстрасистолией [14].

В ходе исследования было выявлено, что 30% (n=18) женщин отмечали жалобы на нарушения ритма сердца до беременности, которые сохранились у них на фоне беременности (рис. 1).

Также при подсчете результатов выяснилось, что в исследуемой группе процент женщин, предъявляющих жалобы на НРС во время беременности, вырос до 57% (n=35; $p=0,001$).

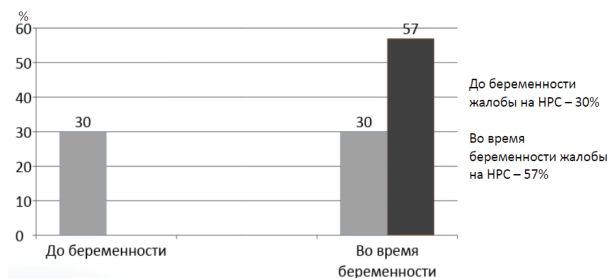


Рис. 1. Частота жалоб на НРС на фоне беременности ($p=0,001$).

Для изучения влияния возраста при первой беременности на возникновения НРС все пациентки были разделены на две группы: первородящие до 30 лет и первородящие старше 30 лет (от 31 до 42 лет).

Установлено, что процент жалоб на НРС у женщин до 30 лет почти в два раза ниже, чем у первородящих старшего возраста – 45% ($n=17$) против 78% ($n=18$), ($p=0,001$). Однако при сравнении данных инструментальных исследований прослеживается возрастание частоты НРС после 30 лет – 42% ($n=16$) зарегистрированных НРС у пациенток в группе до 30 лет против 48% ($n=11$) зарегистрированных НРС у пациенток старше 30 лет; $p>0,05$) (рис. 2).

Обращает на себя внимание следующая тенденция: процент данных, полученных при инструментальном исследовании, несколько ниже процента жалоб на НРС. Также не было выявлено достоверных различий в объективно подтвержденных НРС у беременных разных возрастных групп.

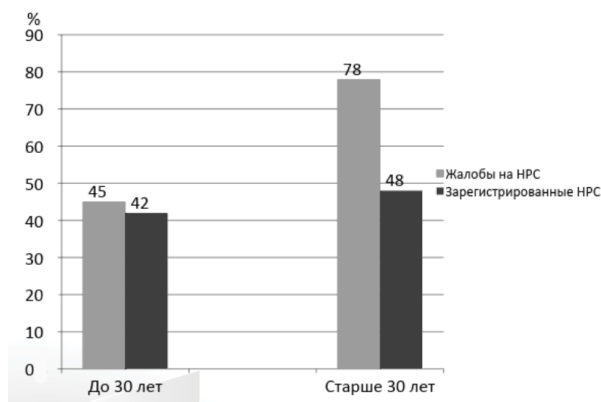


Рис. 2. Влияние возраста первородящей женщины на НРС.

Для исследования влияния количества предшествующих родов на формирование НРС были сформированы три группы женщин, у которых предстояли первые, вторые и третьи роды соответственно.

Процент жалоб на нарушения ритма сердца возрастал с каждой новой беременностью: 52% ($n=35$), 59% ($n=26$) и 80% ($n=8$) соответственно для первых, вторых и третьих родов, но, что касается результатов инструментальных методов обследования, процент зарегистрированных НРС был 41% ($n=25$), 67% ($n=22$), 50% ($n=7$) соответственно для первых, вторых и третьих родов) (рис. 3). Значимой зависимости между формированием НРС и количеством предшествующих родов не прослеживается ($p=0,422$).

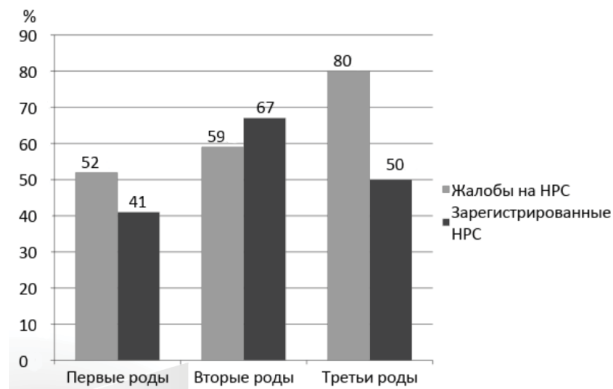


Рис. 3. Влияние количества предшествующих родов на вероятность возникновения НРС ($p=0,422$).

Во время беременности одним из главных аспектов контроля за состоянием женщины является оценка динамики веса с самых ранних сроков, так как избыточная масса тела может способствовать развитию патологии беременности у женщины [8].

Для определения влияния индекса массы тела (ИМТ) на формирование НРС все беременные были разделены на две группы: группа 1 – со значениями ИМТ в пределах нормы (18,5–24,9 кг/м²) и группа 2 – с ИМТ, превышающим референсные значения (от 25 кг/м² и выше).

Установлено (рис. 4), что у пациенток группы 1 (с нормальным ИМТ, $n=22$) достоверно ниже процент зарегистрированных аритмий по сравнению с беременными группы 2 (с ИМТ выше нормы, $n=13$): 30% зарегистрированных НРС против 70% ($p<0,001$).

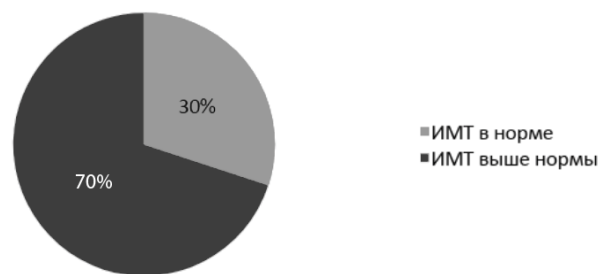


Рис. 4. Взаимосвязь ИМТ и зарегистрированных НРС (ЖЭ) ($p<0,001$).

Беременность – это физиологический процесс, имеющий стадийность развития в соответствии со сроком.

Было проанализировано влияние разных сроков беременности на формирование НРС.

Так как все пациентки были обследованы на разных сроках беременности, нам удалось сформировать подгруппы по триместрам.

Пациентки в первом триместре беременности в половине случаев отмечали жалобы на нарушения ритма сердца. На более поздних сроках (во втором и третьем триместрах) процент жалоб возрастал. В третьем триместре уже 83% беременных указывали на ощущения НРС (рис. 5). Таким образом, были выявлены достоверные различия в количестве жалоб на НРС с возрастанием срока беременности ($p=0,027$).

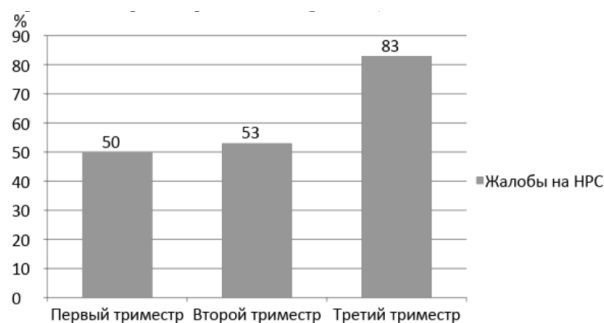


Рис. 5. Распространенность НРС в зависимости от срока беременности ($p=0,027$).

Так как классификация НРС достаточно обширная, необходимо проанализировать какие виды аритмий чаще встречаются у беременных.

По данным литературы, в 28–67% случаев у беременных встречаются наджелудочковые (НЖЭ) и 16–59% желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) [12].

Значительно реже возникают пароксизмальные наджелудочковые (14%) и желудочковые тахикардии (5%) [15].

В результате исследования установлено, что ЖЭ 1 градации по Руан встречались в 53% случаев. Наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ) – в 6% случаев. ЖЭ 3 градации по Руан составили менее 4%. В 37% случаев НРС не выявлены (рис. 6). Значимые нарушения ритма в нашем исследовании не были зарегистрированы.

При сравнении полученных результатов выяснилось, что процент ЖЭ близок к значениям, полученным другими авторами, однако процент НЖЭ несколько ниже. Это объясняется тем, что мы принимали во внимание НЖЭ числом более 100 в час, в то время как в аналогичных исследованиях учитывались единичные НЖЭ.

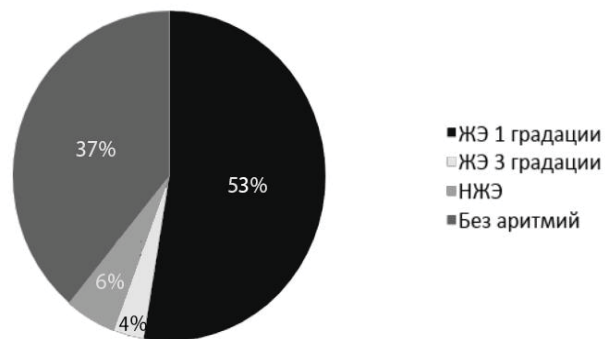


Рис. 6. Распределение НРС у беременных.

Выводы

1. Встречаемость НРС увеличивается с возрастом на момент первых родов.

2. Не всегда жалобы на НРС подтверждаются объективными инструментальными обследованиями. Это может говорить о более чутком отношении беременных к своим ощущениям.

3. Крайне важно для беременных соблюдать правильное пищевое поведение, а также внимательно измерять и корректировать свой вес в соответствии с рекомендациями врача, так как повышенные значения ИМТ ассоциированы с увеличением встречаемости НРС.

4. Значительные нарушения ритма сердца, сопровождающиеся гемодинамическими изменениями, которые влияют на организм матери и ребенка, встречаются редко. В нашем исследовании нарушений ритма сердца высокой степени градации у беременных не зарегистрировано.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Ермакова Е.А., Матюшин Г.В. и др. Частота нарушений ритма и проводимости у женщин в третьем триместре беременности // Сибирское медицинское обозрение. 2013. № 1. С. 49–52. [Ermakova E.A., Matyushin G.V. et al. Frequency of rhythm and conduction disorders in women in the third trimester of pregnancy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013;1:49–52. (In Russ.)]

2. Пархоменко А.Н. Современные представления о лечении аритмий сердца у беременных // Украинский кардиологический журнал. 1997. № 4. С. 84–87. [Parkhomenko A.N. Modern ideas about the treatment of cardiac arrhythmias in pregnant women. *Ukrainskii kardiologicheskii zhurnal*. 1997;4:84–87. (In Russ.)]

3. Патология внутренних органов и беременность / Под ред. Б.А. Реброва. Изд. Заславский А.Ю., 2010. 324 с. [Rebrov B.A., editor. *Patologiya vnutrennikh organov i beremennost'*. Zaslavskii A.Yu., publisher. 2010. 324 p. (In Russ.)]

4. Диагностика и лечение сердечно-сосудистой патологии при беременности. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2013. № 4 (102). Прилож. 1. С. 40. [Diagnosis and treatment of cardiovascular disease in pregnancy. Russian recommendations. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2013;4(suppl.1):40. (In Russ.)]

5. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Немировский В.Н., Шоикимова Д.У. Аритмии при беременности: этиология и перинатальные исходы // Кардиология. 2007. № 8. С. 29–31. [Stryuk R.I., Brytkova Ya.V., Nemirovskii V.N., Shoikiemova D.U. Arrhythmias in pregnancy: etiology and perinatal outcomes. *Kardiologiya*. 2007;8:29–31. (In Russ.)]

6. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей. 3-е изд., испр. и доп. СПб.: Фолиант, 2007. 672 с. [Kushakovskii M.S. *Aritmii serdtsa (Rastroistva serdechnogo ritma i narusheniya provodimosti. Prichiny, mekhanizmy, elektrokardiograficheskaya i elektrofiziologicheskaya diagnostika, klinika, lechenie): Rukovodstvo dlya vrachei*. 3-rd ed. St-Petersburg: Foliant. 2007. 672 p. (In Russ.)]

7. Абдрахманова А.И., Маянская С.Д., Сердюк И.Л. Нарушения сердечного ритма у беременных // Практическая медицина. 2012. № 9 (65). С. 45–51. [Abdrakhmanova A.I., Mayanskaya S.D., Serdyuk I.L. Heart rhythm disorders in pregnant. *Practicheskaya meditsina*. 2012; 9:45–51. (In Russ.)]

8. Шабала Т.В. Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у женщин с нарушением

ритма сердечной деятельности: дис. ... канд. мед. наук. М., 1990. 286 с. [Shabala T.V. Beremennost', rody, sostoyanie ploda i novorozhdennoho u zhenshchin s narusheniem ritma serdechnoi deyatelnosti [dissertation]. Moscow, 1990. 286 p. (In Russ.)]

9. Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы) // Вестник аритмологии. 2003. № 31. С. 60–72. [Parmon E.V., Treshkur T.V., Shlyakhto E.V. Idiopathic ventricular arrhythmias (problem analysis). *Vestnik aritmologii*. 2003;31:60–72. (In Russ.)]

10. Соколов К.Н., Зайцев Е.Н., Сурмач Е.М. Электрокардиограммы у здоровых женщин, обусловленные беременностью // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2009. № 4. С. 26–28. [Sokolov K.N., Zaitsev E.N., Surmach E.M. Electrocardiograms in healthy women caused by pregnancy. *Zhurnal Grodenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2009;4:26–28. (In Russ.)]

11. Шляхто Е.В., Пармон Е.В., Трешкур Т.В. и др. Идиопатические желудочковые нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения // Вестник аритмологии. 2003. № 33. С. 5–11. [Shlyakhto E.V., Parmon E.V., Treshkur T.V. et al. Idiopathic ventricular arrhythmias: results of prospective study. *Vestnik aritmologii*. 2003;33:5–11. (In Russ.)]

12. Мравян С.Р., Петрухин В.А., Федорова С.И. Нарушения ритма сердца и проводимости у беременных М.: МИКЛОШ, 2011. 128 с. [Mravyan S.R.,

Petrukhin V.A., Fedorova S.I. Narusheniya ritma serdtsa i provodimosti u beremennykh. Moscow: MIKLOSH; 2011. 128 p. (In Russ.)]

13. Могутова П.А., Потешкина Н.Г. Нарушения ритма сердца у беременных // РМЖ. Мать и дитя. 2016. № 5. С. 331–333. [Mogutova P.A., Poteshkina N.G. Cardiac arrhythmias in pregnant women. *Russian medical journal. Mother and Child*. 2016;5:331–333. (In Russ.)]

14. Baumgartner H. Reproductive problems in adults with congenital heart disease: arrhythmias during pregnancy: importance, diagnosis and therapy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2001;49(2):94–97.

15. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Шитов И.И., Поваров В.О. Врожденная полная блокада сердца у беременных женщин: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2016. № 3(24). С. 79–85. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Mzhavanadze N.D., Shitov I.I., Povarov V.O. Congenital complete heart block in pregnant women: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Russian medico-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov*. 2016;3(24):79–85. (In Russ.)]

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 340.6:616-072.5:347

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10034

ПОСМЕРТНОЕ УСТАНОВЛЕНИЕ ОТЦОВСТВА ПОСЛЕ ГЕМОТРАНСФУЗИИ

¹Абдулина Е.В., ²Зыков В.В., ¹Мальцев А.Е., ²Товкач И.А.

¹ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

²КОГБСЭУЗ «Кировское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Киров, Россия (610050, г. Киров, ул. Менделеева, 15), e-mail: kirov@sudmed.info

Проведен анализ случаев посмертного установления отцовства в период с 2016 по 2019 год. Установлено, что наблюдается рост потребности судов в проведении генетических экспертиз по гражданским делам по факту признания отцовства. Количество генетических экспертиз, назначенных судами, в 2 раза превышает количество исследований по частным обращениям граждан. Биологическими образцами являлись в 40% случаев образцы крови, в 60% – внутренних органов трупов лиц, изъятых в ходе проведения судебно-медицинского исследования и прошедшего заливку парафином в гистологические кассеты. При исследовании гистологических блоков в 98% случаев удалось получить полный генетический профиль. Описан практический случай проведения генетической экспертизы по гистологическим блокам и крови умершего мужчины в целях посмертного установления отцовства. За 2 дня до наступления смерти мужчине была проведена гемотрансфузия донорской плазмы, эритроцитарной и тромбоцитарной массы. Судом был поставлен вопрос о влиянии на генетические признаки реципиента процедуры гемотрансфузии донорских компонентов крови. Исследованием установлено, что гемотрансфузия плазмы крови и форменных элементов, не содержащих ядер, не повлияла на результаты генотипирования, что было подтверждено сравнением с ДНК-профилем родственников.

Ключевые слова: судебно-медицинская генетическая экспертиза, гемотрансфузия, гистологические блоки, компоненты крови.

POSTMORTEM PATERNITY EXAMINATION AFTER HEMOTRANSFUSION

¹Abdulina E.V., ²Zykov V.V., ¹Maltsev A.E., ²Tovkach I.A.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112)

²Kirov regional office of forensic medical examination, Kirov, Russia (610050, Kirov, Mendeleev St., 15), e-mail: kirov@sudmed.info

The analysis of cases of postmortem paternity examination from 2016 to 2019 has been carried out. Growth of court requirement in genetic examination of paternity proof in civil cases has been established. The number of genetic examinations appointed by courts is twice more than the number of private researches. In 40% of the cases biological samples included blood, in 60% – histological blocks with tissues of the dead. In 98% of histological preparation researches full genetic profile has been established. The genetic examination of postmortem paternity proof by histological blocks and blood of the dead man is described. 2 days before his death the man had blood transfusion of plasma, red blood cells and platelets. The court raised the question of the influence of blood transfusion on the blood recipient's genetic signs. The study has established that blood transfusion did not affect DNA profile.

Key words: forensic genetic examination, blood transfusion, histological blocks, blood components.

Введение

Актуальность исследования заключается в росте количества генетических экспертиз и исследований по посмертному установлению отцовства в Кировской области в период с 2016 по 2019 гг. более чем в 7 раз. В 2016 году такие исследования составляли 2,5% от всех проведенных в КОГБСЭУЗ «Кировское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» генетических исследований спорного отцовства, к началу первого полугодия 2019 года – 18%.

В случае смерти мужчины, не состоящего в браке с матерью ребенка, суд вправе установить факт признания им отцовства по правилам особого произ-

водства (если не имеется спора о праве) [1]. Суд удовлетворяет заявление, если будет установлено, что умерший признавал свое отцовство в отношении ребенка: участвовал в воспитании или содержании ребенка, имеются письменные заявления об отцовстве, как до рождения ребенка, так и после рождения. При отсутствии перечисленных доказательств суд вправе назначить судебно-медицинскую генетическую экспертизу в порядке гражданского судопроизводства [2]. Такая необходимость возникает при решении следующих юридических вопросов: право претендовать на наследство и право ребенка на социальную помощь (начисление пенсии по утрате кормильца,

получение компенсации, если отец погиб при обстоятельствах неправомерных действий).

Проведение генетической экспертизы возможно по биологическим образцам (крови, буккальному эпителию и др.) близких родственников умершего (родителям, детям, сестрам, братьям). Наиболее достоверные и обоснованные результаты экспертизы достигаются при генетическом исследовании образцов предполагаемого умершего отца: образцов крови, полученных при вскрытии, гистологических препаратов с тканями (парафиновые блоки), зубов, костей и их фрагментов, ногтей, мягких тканей и т.д. (в случаях эксгумации).

В тех случаях, когда труп предполагаемого отца уже захоронен и отсутствуют образцы крови, есть возможность проведения генетических экспертиз без эксгумации по гистологическим препаратам (парафиновым блокам), сохранившимся в архиве гистологического отделения Бюро СМЭ. Срок хранения парафиновых блоков в архиве составляет 3 года (согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 мая 2010 г. № 346н) [3].

В нашей практике встретился случай посмертного установления отцовства мужчины, умершего в лечебном учреждении, образец крови и тканей которого был отобран на 2-й день после гемотрансфузии, проведенной в ходе оказания медицинской помощи. Данная экспертиза представляла интерес с точки зрения решения вопроса о влиянии на выявление генетических признаков донора перелитых компонентов крови.

Целью исследования явился анализ результатов генетического исследования гистологических блоков в случаях посмертного установления отцовства, а также изучение влияния гемотрансфузии на генетические признаки реципиента.

Материал и методы

При выполнении данной работы был проведен анализ количества случаев посмертного установления отцовства по материалам из архива КОГБСЭУЗ «Кировское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» (далее Кировское бюро СМЭ) за период с 2016 по 2019 гг. Исследованы материалы судебной и экспертной практики с точки зрения оценки результатов генетического исследования гистологических блоков. Изучены материалы научных и литературных данных, а также случай из практики по исследованию биологических образцов трупа после процедуры гемотрансфузии. Использованы следующие методы исследования: статистический, аналитический, логический, генетический.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования было установлено, что в настоящее время наблюдается рост количества назначений экспертиз посмертного установления отцовства судами. В частном порядке граждане обращались в молекулярно-генетическую лабораторию с данным вопросом в 2 раза реже. Биологическими образцами умершего в 40% случаев являлись образцы крови, в 60% – гистологические блоки. В процессе производства генетических экспертиз и исследований спорного отцовства по гистологическим блокам в 98% случаев удалось получить полный генетический профиль. Причиной получения отрицательного результата в двух случаях явилось предоставление в

лабораторию гистологических препаратов, находившихся достаточно продолжительное время в растворе формалина, что вызвало деградацию ДНК [4].

В 2017 году в Кировском бюро СМЭ было проведено генетическое исследование по установлению отцовства умершего мужчины, которому за 2 дня до смерти была проведена процедура гемотрансфузии. Гр-ка К. обратилась с заявлением об установлении отцовства умершего гр-на М. в отношении ее несовершеннолетней дочери, рожденной вне брака, для решения вопроса о пенсии по потере кормильца и возможности претендовать на наследство.

В качестве биологического материала для исследования были представлены: образец крови умершего гр-на М., полученный при вскрытии трупа, и образец крови ребенка. Был установлен полный профиль одного лица мужского генетического пола из образца крови умершего гр-на М. В ходе сравнительного исследования получены данные, исключающие отцовство гр-на М. в отношении исследуемого ребенка в 8 из 19 исследованных локусах. Несмотря на полученные результаты, исключающие биологическое отцовство, гр-ка К. обратилась в суд с заявлением об установлении факта признания отцовства и представила суду фотографии, видеоматериалы, свидетелей, подтверждающих то, что гр-н М., будучи живым, признавал отцовство в отношении ее дочери. Суд удовлетворил иск гр-ки К. без назначения экспертизы. Однако сестрой умершего гр-на М. гр-кой Б., которая утверждала, что ее брат был бесплоден, было подано апелляционное заявление. Суд апелляционной инстанции отменил решение суда первой инстанции.

В 2018 году гр-кой К. был вновь подан иск к родной сестре умершего, предметом которого явился спор о наследстве гр-на М., о признании права дочери гр-ки К. на наследство и установлении отцовства. Судом была назначена генетическая экспертиза установления отцовства умершего гр-на М. в отношении дочери гр-ки К. Биологическим материалом для данной экспертизы служил гистологический препарат (парафиновый блок) умершего гр-на М., который хранился в архиве гистологического отделения Кировского областного бюро СМЭ, образцы крови гр-ки К. и ее дочери. В ходе генетической экспертизы был получен генетический профиль гр-на М., полностью совпадающий с установленным профилем в предыдущем исследовании образца его крови. Отцовство гр-на М. в отношении дочери гр-ки К. снова исключилось.

Для опровержения результатов экспертизы гр-кой К. было выдвинуто предположение, что в ходе экспертизы был выявлен ложный генотип, что обусловлено гемотрансфузией компонентов крови, содержащих ДНК донора. В Кировское бюро СМЭ был направлен запрос, в котором суд просил разъяснить, возможно ли было выявление генотипа донора компонентов крови у гр-на М. после проведенной гемотрансфузии. К запросу прилагалась медицинская карта гр-на М. Экспертами была изучена медицинская документация на предмет конкретизации компонентов крови, которые были перелиты, а также их количества. При этом установлено, что в сентябре 2017 года гр-н М. умер в инфекционной клинической больнице, где ему при оказании медицинской помощи в течение двух недель было перелито около 4 литров свежезамороженной плазмы, эритроцитар-

ной и тромбоцитарной массы. Данный случай вызвал интерес тем, что в литературных и научных данных практически отсутствовала информация о влиянии гемотрансфузии на установление истинного генетического профиля реципиента.

Гемотрансфузия представляет собой переливание крови, при котором переливаемой от донора к реципиенту биологической жидкостью является кровь или ее компоненты (эритроцитарная масса, лейкоцитарная масса, тромбоцитарная масса, свежезамороженная плазма и др.). Известно, что ДНК в клетках человека находится преимущественно в ядре и митохондриях. Плазма крови представляет собой жидкую часть крови, которая на 90% состоит из воды, а также органических и неорганических веществ. Содержание в плазме крови здоровых людей циркулирующих свободных молекул внеклеточной ДНК составляет крайне малое количество – от 1,8 до 35 нг/мл, которое не может вызвать изменение генетического профиля реципиента. Эритроциты и тромбоциты – это безъядерные форменные элементы крови, которые также не содержат ядерной ДНК. Таким образом, эксперты пришли к выводу, что процедура гемотрансфузии компонентов крови, не содержащих клеточных ядер, не могла повлиять на выявленные генетические признаки.

Ознакомившись с ответом экспертов на запрос суда, гр-ка К. высказала предположение, что биологические образцы были отобраны от другого трупа. Она ходатайствовала в суде о запросе протокола вскрытия гр-на М., при изучении которого сделала вывод, что внешность трупа не соответствует внешности гр-на М. Для исключения возможной ошибки, судом вновь была назначена генетическая экспертиза по установлению родства биологического материала (исследованных гистологических блоков) и его родной сестры гр-ки Б. Экспертиза была проведена методом исследования митохондриальной ДНК (далее мтДНК) гр-ки Б. и представленных гистологических препаратов. Профиль мтДНК гр-ки Б. (сестры умершего) характеризует матрилинейную ветвь ее родословной и в норме одинаков у всех ее родственников по материнской линии, в том числе у родного брата. В ходе экспертизы было выявлено характерное совпадение индивидуализирующих признаков мтДНК из гистопрепарата умершего и мтДНК образца крови гр-ки Б. Таким образом, было подтверждено биологическое родство гр-ки Б. и гр-на М., гистопрепарат которого был представлен на исследование. Опираясь на результаты двух генетических экспертиз, суд отказал в иске гр-ке К.

Выводы

В ходе исследования были сделаны следующие выводы:

1. Биологический материал от лица, которому была проведена процедура гемотрансфузии, может использоваться в качестве образцов сравнения для проведения генетической экспертизы спорного отцовства.

2. Эксперту необходимо учитывать состав переливаемых компонентов крови. Плазма крови и безъядерные форменные элементы крови (эритроцитарная и тромбоцитарная масса) не содержат ядерной ДНК, поэтому их переливание не оказывает влияния на установление собственных генетических признаков реципиента.

3. Для повышения достоверности выполненных исследований и исключения возможных ошибок, рекомендуется проводить дополнительные генетические сравнительные исследования с генотипом ближайших родственников исследуемого.

4. Комплексный подход к проведению исследования позволяет получать достоверные результаты, которые в дальнейшем могут быть успешно использованы в качестве доказательства в суде.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Гражданский процессуальный кодекс РФ. URL:http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_39570. (Дата обращения 05.05.2019). [Grazhdanskii protsessual'nyi kodeks RF. Available at: URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_39570.(accessed 05.05.2019)]

2. Федеральный закон Российской Федерации № 73-ФЗ от 31 мая 2001 г. «О государственной судебно-экспертной деятельности в РФ». URL:<http://base.garant.ru/12123142>. (Дата обращения 05.05.2019). [Federal Law of Russian Federation № 73-F3 of 31 May 2001. «O gosudarstvennoi sudebno-ekspertnoi deyatel'nosti v RF». Available at: URL: <http://base.garant.ru/12123142>. (accessed 05.05.2019).

3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 346н от 12 мая 2010 г. П. 84. «Об утверждении порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации» URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12077987>. (Дата обращения 05.05.2019). [Federal Law of Russian Federation № 346n of 12 May 2010. P84 «Ob utverzhdenii poriyadka organizatsii i proizvodstva sudebno-meditsinskikh ekspertiz v gosudarstvennykh sudebno-ekspertnykh uchrezhdeniyakh Rossiiskoi Federatsii». Available at: URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12077987>. (accessed 05.05.2019)

4. Абдулина Е.В., Зыков В.В. Особенности изъятия биологических объектов трупов для проведения генетических исследований по материалам уголовных и гражданских дел // Вятский медицинский вестник. 2018. № 1(57). С. 34–37. [Abdulina E.V., Zykov V.V. Peculiarities of the taking biological objects of corpses for genetic researches on materials of criminal and civil cases. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2018; 1(57): 34–37. (In Russ.)]

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ И СКРИНИНГ-АНКЕТИРОВАНИЯ ПОДРОСТКОВ

¹Семакина Н.В., ¹Злоказова М.В., ²Ланских Ю.В., ²Наумкина Е.С.

¹ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (Россия, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf28@kirovgma.ru

²ФГБОУ ВО Вятский государственный университет, Киров, Россия (610000, г. Киров, ул. Московская, 36), e-mail: usr00223@vyatsu.ru

В процессе ежегодных профилактических психиатрических осмотров декретированных групп несовершеннолетних осуществляется оценка психического состояния подростков.

Цель исследования – сравнительный анализ данных психиатрического профилактического осмотра и результатов скрининг-анкетирования подростков для выявления психологических особенностей и донозологических признаков психических расстройств.

Было обследовано 719 учащихся 8–10-х классов общеобразовательных школ г. Кирова, средний возраст – 15,2±0,68 лет. В исследование включались подростки при наличии информированного согласия их родителей и добровольного согласия самого подростка.

В исследовании были использованы методы: клинический, психодиагностический с использованием скрининг-анкеты (Семакина Н.В., Злоказова М.В., 2017) для подростков и их родителей на выявление психологических особенностей и донозологических психопатологических симптомов, статистический.

При сравнении результатов психиатрического профилактического осмотра и скрининг-анкетирования подростков выявлено, что клинический осмотр позволяет диагностировать лишь явные проявления психопатологических состояний, тогда как использование дополнительного скрининг-анкетирования способствует выявлению признаков донозологических психопатологических характеристик, таких как тревога, агрессивность, субдепрессия, астения, проблемы межличностного взаимодействия, суицидальная настроенность, что позволяет обоснованно разрабатывать тактику психопрофилактических мероприятий и рекомендаций для родителей.

Ключевые слова: подростки, профилактический осмотр, скрининг-анкетирование, психические расстройства.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF PREVENTIVE PSYCHIATRIC EXAMINATION AND SCREENING QUESTIONING OF ADOLESCENTS

¹Semakina N.V., ¹Zlokazova M.V., ²Lanskikh Yu.V., ²Naumkina E.S.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf28@kirovgma.ru

²Vyatka State University Kirov, Russia (610000, Kirov, Moskovskaya St., 36), e-mail: usr00223@vyatsu.ru

In the process of annual preventive psychiatric examinations of adolescents their mental state is monitored.

The purpose of the study is a comparative analysis of a psychiatric preventive examination findings and the results of screening questionnaire of adolescents to identify psychological characteristics and prenosological signs of mental disorders.

719 pupils of 8–10 grades of secondary schools in Kirov, who gave their consent, took part in the survey, the average age was 15.2 ± 0.68 years.

The following methods were used: clinical, psychodiagnostic using screening questionnaire (Semakina N.V., Zlokazova M.V., 2017) for adolescents and their parents to identify psychological features and prenosological psychological symptoms, and statistics.

When comparing the results of a psychiatric preventive examination and screening questioning of adolescents, it is revealed that physical examination allows to diagnose clear manifestations of psychopathological states. While screening questionnaire helps to identify signs of prenosological psychopathological characteristics, such as: anxiety, aggressiveness, subdepression, asthenia, interpersonal interaction problems, suicidal mood. The latter allows the doctor to develop tactics of psychosocial, psychotherapeutic preventive measures and recommendations for parents.

Key words: adolescents, routine examination, screening questioning, mental disorders.

Введение

В современных условиях интенсивно развивающихся инновационных технологий, социально-экономической конкуренции, активного внедрения в повседневную жизнь агрессивной информационной

среды сохранение психического здоровья молодого поколения является национальным приоритетом. По данным Е.В. Макушкина (2016), за последние 20 лет в РФ отмечается рост заболеваемости психическими расстройствами в подростковом возрасте на

29,1%, в структуре которой большая доля – 72,6% – приходится на непсихотические расстройства. На высоком уровне сохраняются подростковые суициды, аддиктивное (зависимое) и девиантное (асоциальное, криминальное) поведение, отражающиеся на психическом здоровье подростка, его социализации и представляющие общественную угрозу безопасности страны [1, 2]. В связи с этим актуальным направлением детско-подростковой психиатрии является превентивное выявление психических расстройств. На основании Приказа Министерства здравоохранения РФ от 10 августа 2017 г. № 514н в профилактические осмотры несовершеннолетних включен ежегодный психиатрический осмотр подростков 14–17 лет.

Важной задачей психиатрического профилактического осмотра является выявление не только психических расстройств, но и донозологических признаков (преморбидных состояний), которые могут переходить в болезненное состояние под воздействием неблагоприятных факторов (психологические стрессы, конфликты со сверстниками, педагогами, родителями, патологизирующее воспитание, соматические заболевания и др.) [3, 4]. К преморбидным состояниям относят тревогу, агрессию, явные акцентуации характера [5, 6]. Наиболее сложной диагностической задачей при проведении профилактических осмотров в условиях ограниченного времени является выявление субдепрессивных состояний, суицидальной настроенности, аддикций, соматоформных и невротических состояний [7, 8].

С учетом вышесказанного наряду с рутинным психиатрическим профилактическим осмотром необходимо проведение дополнительного скрининг-анкетирования подростков для выявления донозологических симптомов психических расстройств с целью проведения психопрофилактических мероприятий и разработки рекомендаций для родителей [9].

Цель исследования – сравнительный анализ данных психиатрического профилактического осмотра и результатов скрининг-анкетирования подростков для выявления психологических особенностей и донозологических признаков психических расстройств.

Материал и методы

В период 2017–2019 гг. в процессе профилактических психиатрических осмотров было обследовано 719 подростков учащихся 8–10-х классов общеобразовательных школ № 8, 10, 14, 40, 51, 70, 71, 73 г. Кирова, из них девочек 381 чел. (53,0%), мальчиков 338 чел. (47,0%), средний возраст – 15,2±0,68 лет. В исследование включались подростки при наличии информированного согласия их родителей и добровольного согласия самого подростка.

В исследовании использовался клинический метод, включающий психиатрическое обследование в процессе профилактического осмотра. Психодиагностический метод включал скрининг-анкетирование, направленное на выявление психологических особенностей и донозологических признаков пограничных психических расстройств у подростков. Анкета разработана сотрудниками кафедры психиатрии им. профессора В.И. Багаева Кировского государственного медицинского университета М.В. Злоказовой и Н.В. Семакиной (2017). Вопросы анкеты составлялись на основании опросников Ч.Д.

Спилбергера и Ю.Л. Ханина (STPI) для выявления тревожности, агрессивности А. Басса и А. Дарки, депрессии М. Ковач (CDI), астении Е.М. Сметс (MFI-20). В анкету включены группы вопросов, направленные на выявление тревожности (10 вопросов); агрессивности (34 вопроса для определения раздражения, физической и вербальной агрессии); депрессии (27 вопросов для диагностики негативного настроения, ангедонии, межличностных проблем, негативной самооценки, школьной неэффективности); астении (8 вопросов); суицидальных мыслей (1 вопрос).

Для обработки результатов анкетирования коллективом кафедры систем автоматизации управления Вятского государственного университета под руководством Ю.В. Ланских (2018) создана компьютерная программа, позволяющая провести быстрый анализ данных и оформить персональное заключение для каждого респондента. Программированное тестирование осуществляется с помощью многопользовательского веб-приложения с распределенными ресурсами, серверная часть которого находится под управлением менеджера. Защищенное веб-приложение реализует технологию «клиент-сервер», на сервере которого сохраняется база данных, производятся различные вычисления, формируются веб-страницы и отправляются на сторону клиента. При разработке приложения была использована технология «Ajax», позволяющая обновлять по запросу отдельные элементы пользовательского интерфейса без перезагрузки всей веб-страницы. Серверная часть разработана на языке программирования «Python» с использованием фреймворка «Django». Для хранения данных используется «SQLite» – встраиваемая система управления базами данных.

Перед началом тестирования менеджер должен создать учетные данные пользователей. Пользователь вводит в браузере свои логин и пароль, после чего получает доступ к тестированию. Менеджер может просматривать результаты тестирования по каждому респонденту, формировать индивидуальные заключения, обрабатывать статистические сведения.

Уникальность разработки компьютерной программы заключается в поддержании совокупной связанной структуры ответов пользователей с последующим взвешенным оцениванием с помощью модели семантической сети, содержащей продукционные правила.

Для статистической обработки использовалась программа Microsoft Office Excel, описательная статистика, критерий Фишера.

Результаты и их обсуждение

При клиническом исследовании в процессе рутинного профилактического психиатрического осмотра подростков (независимого от результатов скрининг-анкетирования) были выявлены тревожные расстройства (внутреннее напряжение, неуверенность, страх перед неудачами, общением со сверстниками и взрослыми, лабильность эмоций) у 15 чел. (2,1%), тогда как при проведении скрининг-анкетирования 262 (36,4%) подростка субъективно отметили у себя признаки тревоги (беспокойство, предчувствие неприятностей, сомнения в принятии решений, волнение за возможные неудачи, ожи-

дание неуспешных оценок в школе подавленность настроения, нарушения сна, частые мысли о самоубийстве).

Депрессивное расстройство (преобладание пониженного фона настроения, безразличие к учебному процессу и общению со сверстниками) в процессе профилактического осмотра было выявлено у 11 (1,5%) школьников, из которых у 1 чел. (0,1%) отмечены самоповреждения острым предметом. При проведении анкетирования подавленное настроение с ангедонией, негативной самооценкой, замкнутостью, пониженным аппетитом и плохим сном было отмечено у 167 респондентов (23,2%), среди которых частые мысли о самоубийстве присутствовали у 47 подростков (28,1%).

Клинические признаки неврастения (психическая утомляемость, эмоциональная лабильность, головные боли после волнения и умственных нагрузок, поверхностный сон и утренняя разбитость в течение последнего учебного года) диагностирована у 8 (1,1%) подростков. При анкетировании наличие астении (быстрая утомляемость, частое ощущение усталости, физическая разбитость, трудность концентрации внимания) в сочетании с эмоциональной лабильностью (раздражение, плаксивость) отмечено у 80 чел. (11,2%).

Социализированные нарушения поведения (конфликтность, асоциальные и агрессивные поступки) были диагностированы у 6 (0,8%) подростков. По результатам анкетирования сочетание раздражения (склонность к беспричинному раздражению, готовность взорваться в любой момент, грубость по отношению к неприятным людям, ворчливость по мелочам), вербальной (готовность грубо высказать недовольство, гнев, раздражение, спорить на повышенных тонах, ругаться от злости, нетерпимость к людям с директивными методами общения) и физической (желание причинить вред другим, готовность ударить в ответ на оскорбления или в состоянии ярости, использование драки, как способа ответной защиты) агрессии было выявлено у 18 (2,5%) респондентов.

При соотнесении полученных результатов клинически оформленные психические расстройства во всех случаях совпадали с соответствующими психопатологическими состояниями, выявленными при анкетировании (тревожные расстройства с тревогой, депрессивные расстройства с субъективной оценкой депрессивного состояния, неврастения с астеническими проявлениями, социализированные нарушения поведения с признаками негативизма, физической и вербальной агрессии), что указывает на валидность скрининг-анкеты.

Таким образом, при сравнении результатов психиатрического профилактического осмотра и психолого-психопатологического скрининг-анкетирования подростков оказалось, что профилактический клинический осмотр подростков позволяет выявить лишь явные проявления психопатологических состояний, тогда как использование дополнительного скрининг-анкетирования значительно повышает выявление признаков донологических симптомов психопатологических состояний, таких как тревога, агрессия, субдепрессия, астения, суицидальная настроенность, что позволяет обоснованно разрабатывать тактику психопрофилактических мероприятий и рекомендаций для родителей (рис. 1).

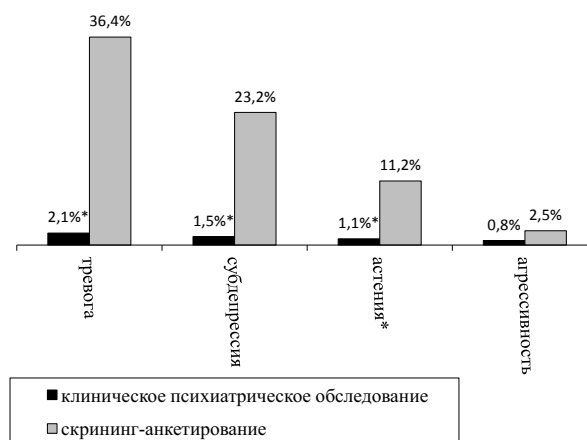


Рис. 1. Сравнительный анализ результатов клинического психиатрического профилактического обследования и скрининг-анкетирования подростков.

Примечание: *критерий Фишера (ϕ), при $p \leq 0,01$.

По результатам проведенного исследования ведется разработка персонифицированных карт маршрутизации подростков с выявленными донологическими психопатологическими признаками на основе преемственного взаимодействия медицинских, образовательных и социальных учреждений с последующим внедрением в практическое использование в г. Кирове.

Заключение

Для повышения эффективности выявления у подростков донологических психопатологических симптомов пограничных психических расстройств (тревоги, депрессии, астении, агрессивности, суицидальной настроенности) необходимо включить в профилактические психиатрические осмотры декретированных групп несовершеннолетних скрининг-анкетирование для дальнейшей разработки психопрофилактических мероприятий и рекомендаций для родителей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Макушкин Е.В. Тенденции развития детской психиатрии в контексте задач превентивной медицины. Психическое здоровье детей страны – будущее здоровье нации // Сборник материалов Всероссийской конференции по детской психиатрии и наркологии (Ярославль, 4–6 октября 2016 г.). М.: ФГБУ ФМИЦПН им. В.Б. Сербского Минздрава России. 2016. С. 255–258. [Makushkin Ye. V. Tendentsii razvitiya detskoi psikhiiatrii v kontekste zadach preventivnoi meditsiny. Psikhicheskoe zdorov'e detei strany – budushchee zdorov'e natsii. Sbornik materialov Vserossiyskoi konferentsii po detskoj psikhiiatrii i narkologii (2016. 4–6 Oct. Yaroslavl'). Moscow:FMITSPPN im. V.B. Serbskogo. 2016. P. 255–258. (In Russ.)]

2. Попов Ю.В., Пичиков А.А. Суицидальное поведение у подростков. СПб.: СпецЛит, 2017.

366 с. [Popov Yu.V., Pichikov A.A. Suitsidal'noe povedenie u podrostkov. St-Peterburg: SpetsLit; 2017. 366 p. (In Russ.)]

3. Корнилова Т.В., Григоренко Е.Л., Смирнов С.Д. Подростки групп риска. СПб.: Питер, 2005. 336 с. [Kornilova T.V., Grigorenko Ye.L., Smirnov S.D. Podrostki gruppovogo riska. St-Peterburg: Piter; 2005. 336 p. (In Russ.)]

4. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Пенчул Н.А. Предвестники психического заболевания. Психопатологический диатез // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2013. № 2. С. 3–9. [Kotsyubinskiy A.P., Sheynina N.S., Penchul N.A. Predvestniki psikhicheskogo zabolevaniya. Psikhopatologicheskii diatez. *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii*. 2013;(2):3–9. (In Russ.)]

5. Лебедев М.А., Палатов С.Ю. Предболезненные пограничные психические расстройства в подростковом и молодом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии. 2013. № 10. С. 18–22. [Lebedev M.A., Palatov S.Yu. Predbolezennyye pogranichnyye psikhicheskie rasstroystva v podrostkovom i molodom vozraste. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii*. 2013; (10):18–22. (In Russ.)]

6. Семакина Н.В., Злоказова М.В. Скрининг-диагностика доклинических форм депрессий у старших школьников. Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 16 фев-

раля 2018 г.). М.: ФГБНУ НЦПЗ, 2018. С 173–175. [Semakina N.V., Zlokazova M.V. Skringing diagnostika doklinicheskikh form depressii u starshikh shkol'nikov. Kliniko-biologicheskie, psikhologicheskie i sotsial'nye aspekty psikhicheskikh rasstroystv u detei i podrostkov. Sbornik materialov Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. (2018. 16 Feb. Moscow). Moscow: FGBNU NTSPZ. 2018. P. 173–175. (In Russ.)]

7. Kessler R.C., Avenevoli S., Costello E.J., Georgiades K., Green J.G., Gruber M.J. et al. Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2012; 69:372–80.

8. Коцюбинский А.П. Аутохтонные непсихотические расстройства / Под ред. А.П. Коцюбинского. СПб.: СпецЛит, 2015. 495 с. [Kotsyubinskiy A.P. Autokhtonnye nepsikhoticheskie rasstroystva. Kotsyubinskiy A.P., editor. St-Petersburg: SpetsLit; 2015. 495 p. (In Russ.)]

9. Семакина Н.В., Злоказова М.В. О необходимости разработки скрининг-тестов для выявления донологических форм психических и аддиктивных расстройств у подростков // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2017. Т. 17. № 2. С. 216–217. [Semakina N.V., Zlokazova M.V. On the need to develop screening tests to identify prenosological forms of mental and addictive disorders in adolescents. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detei i podrostkov*. 2017;17(2): 216–217. (In Russ.)]

УДК 615.015.44: 547.824: 547.825: 547.834.3: 547.874.11: 547.876

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10036

ИЗУЧЕНИЕ АНТИПИРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТЕТРАГИДРОПИРИДОНОВ И ГЕКСАГИДРОХИНОЛИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ А-ЦИАНОТИОЦЕТАМИДА

¹Бибик И.В., ¹Бибик Е.Ю., ¹Деменко А.В., ^{1,2}Фролов К.А., ^{2,3}Доценко В.В., ^{1,2}Кривоколыско С.Г.

¹Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика (91045, г. Луганск, ул. 50 лет Оборона Луганска, 1г)

²Луганский национальный университет имени Владимира Даля, НИЛ «Химэкс», Луганск, Луганская Народная Республика (91034, г. Луганск, кв. Молодежный, 20а, корп. 7)

³Кубанский государственный университет, Краснодар, Россия (350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149), e-mail: helen_bibik@mail.ru

Учитывая наличие многочисленных и разнообразных побочных эффектов анальгетиков-антипиретиков и нестероидных противовоспалительных средств, поиск новых высокоэффективных и безопасных средств фармакотерапии лихорадочного синдрома является актуальным направлением современных фармакологических исследований.

Цель: поиск среди тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных цианотиоацетамида, потенциальных противовоспалительных средств с выраженной антипиретической активностью.

Определение антипиретической активности проводилось на модели «дрожевой» лихорадки. Ректальную температуру измеряли электронным термометром до введения пирогена и через 18 часов после него. После индукции лихорадки вводили исследуемые вещества внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг. Антипиретический эффект оценивали через 2, 4 и 6 часов.

Проведенные исследования по изучению антипиретической активности 6 образцов различных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных цианотиоацетамида, на модели «дрожевой» лихорадки белых беспородных крыс в сравнении с парацетамолом показали наличие максимально выраженной антипиретической активности у образца TD0364 (8-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-3-(4-ethylphenyl)-6-oxo-3, 4, 7, 8-tetrahydro-2H, 6H-pyrido [2,1-b][1, 3, 5] thiadiazine-9-carbonitrile – IUPAC), превосходящую по длительности таковую у парацетамола. Два соединения показали антипиретическую активность аналогичную парацетамолу.

Ключевые слова: антипиретическая активность, парацетамол, производные тетрагидропиридоны и гексагидрохинолина, α -цианотиоацетамид.

STUDY OF ANTIPIRETTIC ACTIVITY OF TETRAHYDROPIRIDONES AND HEXAHYDROQUINOLINES, DERIVATIVES OF α -CYANTHIOACETAMIDE

¹Bibik I.V., ¹Bibik E.Yu., ¹Demchenko A.V., ^{1,2}Frolov K.A., ^{2,3}Dotsenko V.V., ^{1,2}Krivokolysko S.G.

¹Lugan State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Lugansk People's Republic (91045, Lugansk, 50 years of Defense of Lugansk St., 1G)

²Lugansk national University named after Vladimir Dal, NIL «Himex», Lugansk, Lugansk People's Republic (91034, Lugansk, Molodezhniy Sq., 20A, bld. 7)

³Kuban State University, Krasnodar, Russia (350040, Krasnodar, Stavropolskaya St., 149), e-mail: helen_bibik@mail.ru

Taking into account the presence of numerous and various side effects of analgesics-antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs, a search of new high-efficiency and safe treatments of pharmacotherapy of feverish syndrome is an urgent issue in modern pharmacological research.

The purpose is searching potential anti-inflammatory facilities with the expressed antipyretic activity among tetrahydropyridones and hexahydroquinolines, derivatives of cyanothioacetamide.

Determination of antipyretic activity was conducted on the model of «yeast» fever. A rectal temperature was defined by an electronic thermometer before using pyrogen and 18 hours later. After induction of fever the investigated substances were inserted into the rats stomach with a dose of 5 mg/kg. Antipyretic effect was estimated within 2, 4 and 6 hours.

Studies of the antipyretic activity of 6 samples of various tetrahydropyridones and hexahydroquinolines derived from cyanothioacetamide on a model of yeast fever of white outbred rats compared to paracetamol showed the presence of the most pronounced antipyretic activity in the TD0364 sample (8-(4-ethoxy-3-3-*o*-3-ethoxy-3-ethoxy-3-3) -3-(4-ethylphenyl) -6-oxo-3, 4, 7, 8-tetrahydro-2H, 6H-pyrido [2,1-b] [1, 3, 5] thiadiazine-9-carbonitrile - IUPAC), longer in duration than that of paracetamol. Two compounds showed antipyretic activity similar to paracetamol.

Key words: antipyretic activity, paracetamol, derivatives of tetrahydropyridone and hexahydroquinoline, α -cyanothioacetamide.

Введение

В настоящее время лихорадочный синдром является одной из основных причин обращений за неотложной медицинской помощью больных любого возраста. Являясь неспецифической защитной приспособительной реакцией человека, выработанной в процессе эволюции, лихорадка представляет собой организованный и координированный ответ организма на экзогенные и эндогенные пирогены, характеризующийся терморегуляторным повышением температуры внутренней среды организма. Лихорадка увеличивает частоту сердечных сокращений, усиливает кровоток, подавляет активность возбудителей инфекций, стимулирует функционирование звеньев иммунной системы [1].

Однако в период максимального подъема температуры возможны перегревание и повреждение организма вследствие индивидуальной сверхчувствительности центра терморегуляции к пирогенам и стойким спазмом кровеносных сосудов. Гипертермия представляет опасность для ослабленных пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в пожилом и детском возрасте, особенно при склонности к судорогам [2].

Кроме того, причиной лекарственной лихорадки может быть применение антибиотиков, сульфаниламидов, нитрофуранов, салицилатов, барбитуратов и других лекарственных средств. Злокачественный нейрорептический синдром также характеризуется резко выраженной лихорадкой. Лихорадка центрального происхождения обусловлена непосредственным раздражением интегрального теплового центра гипоталамуса при острым нарушении мозгового кро-

вообращения, черепно-мозговой травме и опухолях мозга [3, 4].

В стоматологической практике лихорадка сопровождает многие воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. Примером может быть одонтогенный сепсис, как генерализованное инфекционное заболевание, при котором входными воротами для возбудителя инфекции служит дефект твердых тканей зуба или зубодесневого прикрепления. Во всех фазах развития одонтогенного сепсиса наблюдаются явления гнойно-резорбтивной лихорадки, возникающей в результате резорбции продуктов распада тканей с развитием общей интоксикации. Гнойно-резорбтивная лихорадка развивается обычно при наличии в очаге значительного объема мертвых тканей, недренированных гнойных карманов и высоким уровнем обсемененности микроорганизмами гнойной раны [5, 6].

Среди современных ненаркотических анальгетиков-антипиретиков наиболее мощной жаропонижающей активностью обладает парацетамол (ацетаминофен). Селективно блокируя циклооксигеназу-3, локализирующуюся в центральной нервной системе, он не вызывает гастропатий. Однако отчетливо выраженной дозозависимой гепатотоксичностью парацетамола в настоящее время отражается на функционировании печени, приводя к смертельным исходам вследствие неполноценной биотрансформации больших доз последнего.

α -Цианотиоацетамид (CAS Number: 7357-70-2) – удобный полифункциональный реагент для получения N, S-содержащих гетероциклов, которые являются структурными аналогами природных молекул,

среди них найдено огромное количество биологически активных соединений, получены препараты антигипертензивного, антигистаминового, антипаркинсонического, диуретического, противовоспалительного, противоопухолевого и многих других видов действия [7].

Учитывая наличие многочисленных и разнообразных побочных эффектов применяемых в настоящее время в клинической практике нестероидных противовоспалительных средств, поиск новых высокоэффективных и безопасных средств фармакотерапии воспалительных заболеваний является актуальным направлением современных фармакологических исследований.

Цель работы – поиск среди тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных цианотиоацетамида, потенциальных противовоспалительных средств с выраженной антипиретической активностью.

Материал и методы

После проведения виртуального биоскрининга 50 синтезированных соединений разной химической структуры для исследований были отобраны тетрагидропиридоны под лабораторными шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036, а также гексагидрохинолины CV125 и OC05184, синтезированные на базе НИЛ «Химэкс» Луганского национального университета им. Владимира Даля [8, 9]. Комплекс программ, разработанных швейцарскими учеными из института биоинформатики, позволил отобрать 6 нижеприведенных на рис.1 соединений, биологическая активность которых может быть связана с влиянием на арахидонат-5-липоксигеназу и простагландин-G/H-синтазу [10].

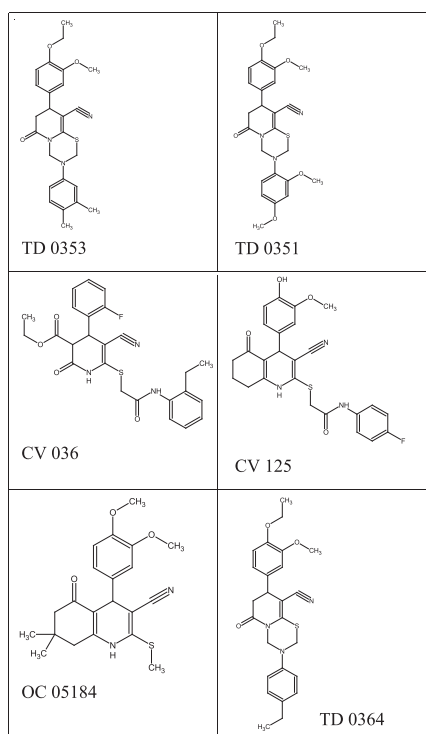


Рис. 1. Химические формулы исследуемых образцов

Экспериментальные исследования проводились на 56 белых беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 160–200 г в осенне-зимний период

в сертифицированной фармакологической лаборатории ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Животные в течение всего срока исследования содержались в условиях вивария, на стандартном рационе не более шести особей в клетке, в соответствии с правилами работы с лабораторными животными. Условия содержания животных и манипуляции, проводившиеся с ними, соответствовали требованиям, содержащимся в методических рекомендациях по этической экспертизе биомедицинских исследований [11]. Перед началом эксперимента все животные были тщательно осмотрены, учитывались их вес, возраст, двигательная активность и состояние шерстяного покрова. Крысы были распределены на интактную, контрольную («дрожжевая» лихорадка), группу сравнения (ацетаминофен (парацетамол)) и 6 подопытных групп по количеству исследуемых оригинальных производных цианотиоацетамида.

В эксперименте использовали минимально допустимое для статистической обработки и получения достоверных результатов общепринятое количество животных (по 6 в группе), а также минимальное для достижения цели и решения задач исследования количество экспериментальных групп, т.е. общее количество животных. Определение антипиретической активности проводилось на модели «дрожжевой» лихорадки, которую моделировали подкожным введением 20% суспензии пекарских дрожжей [12]. Ректальную температуру измеряли электронным термометром до введения пиррогена и через 18 часов после него. После индукции лихорадки вводили исследуемые вещества внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг. Животные контрольной группы в эквивалентном количестве получали 0,9% раствор хлорида натрия. В качестве препарата сравнения использовали парацетамол в аналогичной дозе. Антипиретический эффект оценивали через 2, 4 и 6 часов после введения исследуемых веществ по изменению ректальной температуры тела животных.

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы «Statistica 10.0». В связи с незначительным количеством животных, задействованных в исследовании, применялись непараметрические методы анализа, основанные на методике Уилкоксона. На основании полученных данных (медианные, квартильные, средние значения, стандартное отклонение) определялась достоверность отличий между значениями контрольной и исследуемых групп.

Результаты и их обсуждение

Как показали проведенные экспериментальные исследования, введение 20% взвеси пекарских дрожжей привело к тому, что через 18 часов ректальная температура подопытных животных контрольной группы составила $38,93 \pm 0,59$ °C, что на 1,58 °C выше первоначальной. Еще через 2 часа ректальная температура крыс этой группы незначительно возрастает, а через 4 и 6 часов составляет $38,88 \pm 0,76$ °C и $38,38 \pm 0,40$ °C соответственно.

Как видно из полученных нами результатов, представленных в таблице 1, в группе сравнения через 2 часа после введения парацетамола отмечается снижение температуры на 0,4 °C, через 4 часа на 0,94 °C. А через 6 часов после введения парацетамола его антипиретическая активность снижается, что характерно

ризуется увеличением ректальной температуры крыс до $38,05 \pm 0,25$ °C.

Оценивая динамику изменения ректальной температуры крыс опытных групп, следует отметить, что среди 6 исследуемых производных цианоацетамида максимальную отчетливо выраженную раннюю антипиретическую активность показало соединение с лабораторным шифром ОСО5184. Так, через 2 часа после внутривенного

введения его в дозе 5 мг/кг у животных этой группы ректальная температура снизилась на 0,45 °C и была на уровне значений у крыс группы сравнения. Как видно из рис. 2, тетрагидропиридоны TD0364 и TD0353 также проявляют антипиретическую активность, снижая ректальную температуру на 0,53 °C и 0,25 °C соответственно, через 2 часа после введения на фоне «дрожжевой» лихорадки.

Таблица 1

Динамика изменения ректальной температуры крыс (M±m, n=6)

Группа животных	Температура исходная до моделирования лихорадки		Температура через 18 часов		Температура через 2 часа после фармакокоррекции		Температура через 4 часа после фармакокоррекции		Температура через 6 часов после фармакокоррекции	
	M	m	M	m	M	m	M	m	M	m
Интактная	37,43	0,37	37,40	0,17	37,38	0,27 **	37,42	0,09 **	37,47	0,39 **
Контрольная	37,35	0,32	38,93	0,59 *	39,08	0,48	38,88	0,77	38,38	0,40
Сравнения (парацетамол)	37,12	0,42	38,80	0,59	38,40	0,49 */**	37,87	0,29 */**	38,05	0,26
Опытная (TD 0364)	37,08	0,29	39,12	0,720*	38,58	0,410 *	37,88	0,24 */**	37,82	0,66
Опытная (TD 0353)	37,33	0,47	38,80	0,59 *	38,58	0,61 *	38,22	0,56 *	38,38	0,62
Опытная (TD 0351)	37,23	0,46	38,78	0,48 *	39,00	0,390*	38,87	0,37 *	38,87	0,32 *
Опытная (ОСО 5184)	37,55	0,423	8,93	0,39 *	38,48	0,19 */**	38,02	0,34 */**	38,47	0,47 *
Опытная (CV125)	37,47	0,50	39,63	0,56 *	39,00	0,37 *	38,58	0,26 *	38,30	0,30 *
Опытная (0,36)	37,27	0,66	38,62	0,46 *	38,62	0,32 *	38,38	0,46 *	38,92	0,52 *

Примечание: * – достоверно $P \leq 0,05$ в сравнении с интактной группой;

** – достоверно $P \leq 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Экспериментальные данные, зарегистрированные нами через 4 часа после введения исследуемых вновь синтезируемых оригинальных соединений крысам с манифестацией «дрожжевой» лихорадки, приведены на рис. 3. Так, на этом сроке наблюдения прослеживается выраженная жаропонижающая активность у трех образцов: TD0364, TD0351 и ОСО5184, которая идентична таковой у парацетамола. При этом важно отметить, что у крыс опытной группы, получавших соединение TD0364, снижение температуры на том сроке было максимальным – на 1,23 °C.

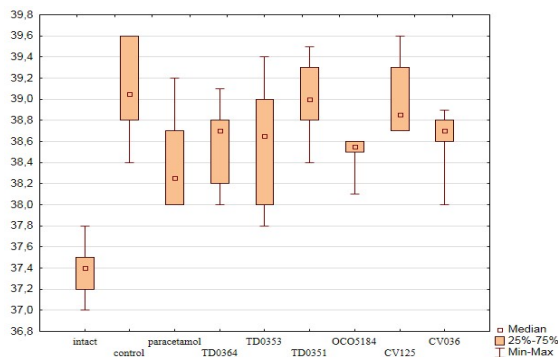


Рис. 2. Антипиретическая активность парацетамола и исследуемых тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов через 2 часа после введения на фоне «дрожжевой» лихорадки

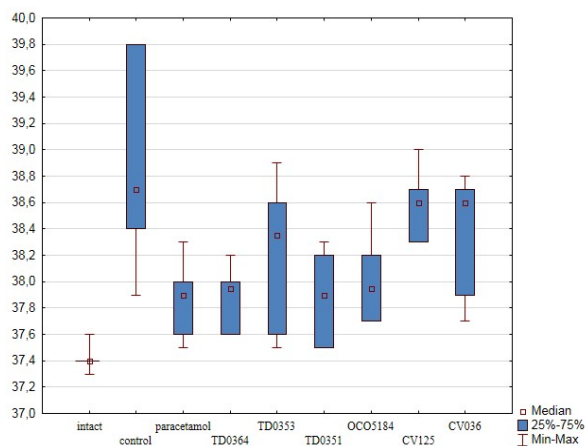


Рис. 3. Антипиретическая активность парацетамола и исследуемых тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов через 4 часа после введения на фоне «дрожжевой» лихорадки

У крыс опытных, получавших образцы TD0351 и ОСО5184, нами выявлено снижение температуры на 0,9 °C и 0,92 °C соответственно.

Данные об антипиретической активности оставшихся трех соединений, представленные в таблице и на рис. 2, указывают на наличие таковой, однако уступающей парацетамолу.

Изучение показателей температуры крыс опытных групп через 6 часов после введения исследуемых соединений указывает на абсолютного лидера в нашем исследовании в плане антипиретической активности – тетрагидропиридоно с лабораторным шифром TD0364. Ему удается снизить ректальную температуру на 1,3 °С на этом сроке. Это его преимущество перед парацетамолом, поскольку у крыс группы сравнения нами отмечается рост температуры на поздних стадиях «дрожжевой» лихорадки.

Выводы

1. Фармакологические исследования по изучению антипиретической активности 6 образцов различных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных цианотиоацетамида, на экспериментальной модели «дрожжевой» лихорадки показали наличие максимально выраженной антипиретической активности у образца TD0364 (8-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-3-(4-ethylphenyl)-6-oxo-3, 4, 7, 8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2, 1-b] [1, 3, 5] thiadiazine-9-carbonitrile – IUPAC), превосходящую по длительности таковую у ацетаминофена (парацетамола).

2. Соединения с лабораторными шифрами TD0351 и OCO5184 показали антипиретическую активность, аналогичную по силе и длительности препарату сравнения ацетаминофену (парацетамолу).

3. Три соединения также обладают антипиретической активностью, однако более низкой, нежели таковая у препарата-сравнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Мазур И.П., Ставская Д.М. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в парадонтологии // Современная стоматология. 2015. № 3. С. 30–37. [Mazur I.P., Stavskaya D.M. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in paradontology. *Modern stomatology*. 2015;3:30–37. (In Russ.)]

2. Орлова Т.В., Панкрушева Т.А., Покровский М.В., Аргюшкова Е.Б. и др. Сравнительное изучение жаропонижающего действия нестероидных противовоспалительных средств при внутрижелудочном и ректальном введении // Кубанский научный медицинский вестник. 2012. № 2(131). С. 134–137. [Orlova T.V., Pankrusheva T.A., Pokrovskiy M.V., Artyushkova E.B. et al. Comparative study of antipyretic action of nonsteroidal anti-inflammatory agents in intragastric and rectal administration. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2012;2(131):134–137. (In Russ.)]

3. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Жаропонижающие средства // Педиатрическая фармакология. 2011. Т. 8. № 5. С. 83–86. [Tatochenko V.K., Bakradze M.D. Antipyretics. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011;8(5):83–86. (In Russ.)]

4. Таточенко В.К. Еще раз о жаропонижающих средствах // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 2. С. 128–130. [Tatochenko V.K. Once again about antipyretics. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2007;6(2):128–130. (In Russ.)]

5. Балин В.Н., Каршиев Х.К., Иорданишвили А.К., Музыкин М.И. Доклиническое патоморфологическое изучение мягких тканей при лечении околочелюстных гнойно-воспалительных заболеваний // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2016. № 4(58). С. 137–140. [Balin V.N., Karshiev H.K., Iordanishvili A.K., Muzikin M.I. Preclinical pathomorphological study of soft tissues in the treatment of peritoneal purulent-inflammatory diseases. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;4 (58):137–140. (In Russ.)]

6. Seppänen L., Rautemaa R., Lindqvist C., Lauhio A. Changing clinical features of odontogenic maxillofacial infections. *Clin. Oral Invest.* 2010;14(4):459-465. doi: 10.1007/s00784-009-0281-5.

7. Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. α-Цианотиоацетамид. М.: Техносфера, 2018. 224 с. [Magerramov A.M., Shihaliev N.G., Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenaydenko V.G. α-Cyanothioacetamide. Moscow:Technosphere; 2018, 224 p. (In Russ.)]

8. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бирик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Новые возможности реакции Манниха в синтезе S,Se,N-содержащих гетероциклов // Известия Академии Наук. Серия Химия. 2019. № 4. С. 691–707. [Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A., Hrustalyova A.N., Bibik E.Yu., Krivokolisko C.G. New possibilities of Mannich reaction in synthesis of S,Se,N-containing heterocycles. *Izvestiya akademii nauk. Seriya Khimiya*. 2019;4:691-707. (In Russ.)]

9. Доценко В.В. Метиленактивные тиоамиды в синтезе S, N-содержащих гетероциклов: автореф. дис. ... д-ра хим. наук. Краснодар. 2015. 574 с. [Dotsenko V.V. Metilenaktivnyye tioamidy v sinteze S,N-soderzhashchikh geterotsiclov [dissertation]. Krasnodar. 2015. 574 p. (In Russ.)]

10. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073-3079.

11. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Альтернативы биомедицины. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М.: Профиль, 2010. 173 с. [Karkishenko N.N., Grachev S.V. Al'ternativny biomeditsiny. Rukovodstvo po laboratornym zhitovnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh tehnologiyakh. Moscow: Profil'; 2010. 173 p. (In Russ.)]

12. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств. М.: Медицина, 2005. 832 с. [Habriev R.U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh sredstv. Moscow: Medicine; 2005, 832 p. (In Russ.)]

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Шардаков В.И., Докишина И.А., Назарова Е.Л., Сухорукова Э.Е., Зотина Е.Н.

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России» (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: vic-shardakov@mail.ru

Выбор терапии больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и ее начало зависят от скорости прогрессии заболевания. В начальной стадии ХЛЛ сложно предвидеть агрессивный характер лейкозного процесса, имея в руках лишь общий анализ крови. В этой связи ведется поиск дополнительных прогностических критериев, на основе которых можно было бы строить индивидуальный подход к назначению химиопрепаратов при прогрессирующей форме заболевания.

Цель настоящего исследования – оценка информативности демографических, клинико-гематологических и лабораторных показателей в прогнозе скорости прогрессии ХЛЛ.

Под нашим наблюдением находилось 175 больных в начальной А стадии ХЛЛ (мужчин – 95, женщин – 80), у которых оценивали общее клиническое состояние по шкале ECOG. Радиометрическим методом в сыворотке крови определяли уровень тимидинкиназы. Анализ выживаемости, свободной от лечения, и общей выживаемости (ОВ) проводили по методу Каплана – Мейера. При статистической обработке данных использовали критерий χ^2 Пирсона.

Выявлены достоверные демографические, клинико-гематологические и лабораторные признаки, характерные для прогрессирующего варианта ХЛЛ. В частности, у 68% пациентов наблюдался доброкачественный (индолентный) вариант заболевания, с отсутствием показаний для начала терапии. В то же время у 32% больных установлено выраженное прогрессирование ХЛЛ в период менее 24 месяцев от верификации диагноза, что диктует необходимость проведения у них химиотерапии на ранней стадии лейкозного процесса. Неблагоприятными прогностическими признаками агрессивного течения ХЛЛ являлись: мужской пол и возраст старше 60 лет, время удвоения числа лимфоцитов в периферической крови ранее 6 месяцев, уровень тимидинкиназы в сыворотке крови > 10 Ед/л. Совокупность этих факторов в дебюте ХЛЛ является сигналом для начала адекватной химиотерапии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, прогноз, выживаемость, тимидинкиназа.

EARLY PROGNOSTIC FACTORS FOR THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Shardakov V.I., Dokshina I.A., Nazarova E.L., Suchorukova J.E., Zotina E.N.

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion Federal Medical-Biological Agency, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya St., 72), e-mail: vic-shardakov@mail.ru

The choice of therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and its onset depend on the rate of disease progression. In the initial stage of CLL, it is difficult to foresee the aggressive nature of leukemia process, having only a general blood test. In this regard, additional prognostic criteria are necessary to work out an individual approach to the appointment of chemotherapy in a progressive form of the disease.

The purpose of this study is to assess demographic, clinical, hematological and laboratory parameters to predict the rate of CLL progression.

175 patients in the initial A stage of CLL (men – 95, women – 80) were under our supervision. The patients' general clinical condition was assessed on the ECOG scale. Serum thymidine kinase level was determined by a radiometric method. Analysis of treatment – free survival and overall survival was performed using the Kaplan – Meyer method. The Pearson's χ^2 criterion was used in statistical procedures.

Reliable demographic, clinical, hematological and laboratory signs characteristic of progressive CLL have been revealed. In particular, 68% of the patients have benign (indolent) form of the disease, with no indication to start therapy. At the same time, 32% of the patients have a marked CLL progression in less than 24 months since the diagnosis was confirmed, which requires chemotherapy at an early stage. The unfavorable factors for CLL progression are: male sex, age over 60 years, the time period during which the number of lymphocytes in peripheral blood is doubled, less than 6 months, serum thymidine kinase level > 10U/l. The combination of these factors in the early stage of CLL is a signal to start adequate chemotherapy.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, prognosis, survival, thymidine kinase.

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенной формой хронических лейкозов [1, 2, 3]. Необходимо отметить, что в последние годы в понимании природы ХЛЛ намети-

лись значительные успехи. Новые знания оказали прежде всего влияние на выбор стратегии и тактики терапии данного заболевания. Изучение биологии лимфоидных клеток при ХЛЛ, оценка вариабельности клинического течения и ответа на новые вари-

анты терапии этого гетерогенного заболевания привели к уточнению, а в ряде случаев и к пересмотру ранее казавшихся неизлечимыми клинических положений, что значительно улучшило качество жизни пациентов.

Диагностика этого заболевания системы крови не вызывает больших трудностей, поэтому выявляется данная патология, как правило, на ранней стадии лейкозного процесса, которая диагностируется у 75% пациентов с впервые выявленным ХЛЛ [4, 5, 6]. В дебюте заболевания больные предъявляют в большинстве своем однотипные жалобы, однако опухолевый процесс с первых дней его диагностики имеет различную скорость прогрессии. Для клинического гематолога важно уже на ранних этапах наблюдения за больными спрогнозировать у них агрессивную форму заболевания, предусмотреть возможные трудности с ведением таких пациентов и дальнейшим проведением адекватной химиотерапии. В то же время стоит заметить, что у части пациентов опухолевый процесс имеет индолентное течение, и они длительное время не нуждаются в специфическом лечении, хотя у других больных ХЛЛ быстро прогрессирует и им требуется на ранних этапах проведение интенсивной терапии [1, 4, 7]. При анализе данных литературы, касающихся проблемы раннего прогноза клинического течения ХЛЛ, можно отметить лишь единичные зарубежные публикации, которые носят разрозненный характер, с описанием отдельных наблюдений [8, 9, 10]. Прогнозирование клинического течения ХЛЛ, в силу его специфических особенностей, включает несколько уровней: оценку общей выживаемости (ОВ), длительность периода без лечения, а также учет динамических прогностических факторов, на основе которых принимается решение о начале и варианте терапии, прогнозируется возможный ответ на нее. К сожалению, в отечественных публикациях не раскрыта взаимосвязь прогностических факторов между собой, не определены наиболее информативные из них для использования в клинической практике.

Цель работы: оценка информативности демографических, клинико-гематологических и лабораторных показателей в прогнозе скорости прогрессии ХЛЛ.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 175 больных с впервые выявленным ХЛЛ. Верификация диагноза основывалась на общепринятых критериях [11]. У всех обследованных лиц заболевание впервые диагностировано в А стадии, которая определялась в соответствии с классификацией J. Vinet [11]. Среди наблюдаемых пациентов мужчин было 95 (54,3%), женщин – 80 (45,7%). Возраст больных варьировал от 39 до 78 лет (медиана возраста составила 61 год), что согласуется с данными литературы [6]. Общее состояние оценивалось по шкале ECOG. На момент включения в исследование у всех пациентов отсутствовали признаки прогрессирования ХЛЛ и показания для начала химиотерапии. Длительность периода наблюдения за больными варьировала от 14 до 153 месяцев с медианой, равной 58 месяцев. При статистическом анализе полученных результатов исследования использовали критерий χ^2 Пирсона. Анализ выживаемости, свободной от ле-

чения, и общей выживаемости (ОВ) проводили по методу Каплана – Мейера. Для сравнения кривых выживаемости использовали логранговый критерий. Оценку прогностической ценности признаков в отношении выживаемости, свободной от лечения, и ОВ изучали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Уровень тимидинкиназы в сыворотке крови определяли радиометрическим методом.

Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе клинических данных видно, что среди обследованных больных ХЛЛ наблюдалось небольшое преобладание мужчин (54,3%), что согласуется с данными литературы [12].

Все пациенты в момент постановки диагноза имели удовлетворительное общее состояние, которое соответствовало 0–2 баллам по шкале ECOG: у 70,3% больных – 0 баллов, у 23,4% – 1 балл и у 6,3% – 2 балла. Тяжелых нарушений функциональной активности (3–4 балла по шкале ECOG) у больных ХЛЛ на ранних стадиях заболевания не выявлено. Другие авторы также отмечают, что общее состояние у пациентов на ранней стадии ХЛЛ, как правило, не страдает и характеризуется как удовлетворительное [4, 8].

Учитывая у большинства больных ХЛЛ наличие пожилого возраста, когда возрастает число сопутствующих заболеваний, влияющих на качество жизни пациентов и эффективность проводимого лечения, проанализирована частота и структура сопутствующей патологии в момент постановки диагноза. Выявлено, что сопутствующие нарушения других органов и систем встречались у 107 (61,1%) пациентов, причем одно соматическое заболевание отмечалось у 53 (30,3%) больных, два – у 36 (20,6%), а три сопутствующих заболевания выявлены у 18 (10,3%) обследованных лиц. При анализе сопутствующей патологии наиболее часто регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы (37,7%), тогда как эндокринные нарушения выявлялись значительно реже (14,9%). Еще в меньшем проценте случаев встречалась патология пищеварительной (10,3%), бронхолегочной (8,6%) и мочевыводящей (6,3%) систем.

Одним из характерных клинических признаков ХЛЛ является увеличение лимфоузлов, хотя известно, что лимфатические узлы увеличиваются не у всех больных на ранней стадии заболевания. В момент верификации диагноза синдром лимфаденопатии выявлен у 97 (55,4%) наблюдаемых пациентов, причем среди них периферическая лимфаденопатия диагностирована у 62 (35,4%), а абдоминальная (увеличение внутрибрюшных и/или забрюшинных лимфатических узлов) – у 35 (20,0%) больных. Увеличение двух зон лимфатических узлов наблюдалось у 52 (53,6%) пациентов.

Размеры печени при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости не претерпевали изменений, тогда как признаки спленомегалии выявлены у 13 (7,4%) пациентов: максимальные размеры селезенки составили 145 x 60 мм.

В ходе динамического наблюдения за больными ХЛЛ можно было выделить 2 группы больных. Так, у 119 (68,0%) пациентов выявлено индолентное тече-

ние опухолевого процесса, тогда как у 56 (32,0%) обследованных лиц наблюдалось агрессивное течение ХЛЛ. Критериями индолентного течения были такие признаки, как отсутствие на протяжении 24 месяцев и более нарастания лейкоцитоза, абсолютного лимфоцитоза и лимфаденопатии.

При прогрессирующей форме заболевания в ближайшие 24 месяца с момента постановки диагноза отмечалось значительное увеличение числа лейкоцитов и лимфоцитов, размеров лимфатиче-

ских узлов, селезенки и печени, а также развитие анемии и тромбоцитопении. Для этой группы пациентов были характерны также другие признаки (табл. 1): преобладали лица мужского пола ($p=0,047$), возраст моложе 60 лет ($p=0,023$), легкие нарушения соматического статуса по шкале ECOG (1–2 балла) ($p<0,001$), наличие периферической и абдоминальной лимфаденопатии ($p<0,001$), а также спленомегалия ($p<0,001$). У части больных выявлены инфекционные осложнения ($p=0,029$).

Таблица 1

Характеристика больных в зависимости от варианта течения ХЛЛ

Исследуемые параметры	Вариант течения		p
	индолентный (n = 119)	прогрессирующий (n = 56)	
Пол: – мужской – женский	58 (48,7%) 61 (51,3%)	37 (66,1%) 19 (33,9%)	0,047
Возраст: ≤ 60 лет >60 лет	32 (26,9%) 87 (73,1%)	27 (48,2%) 29 (51,8%)	0,023
Соматический статус по ECOG: – 0 баллов – 1–2 балла	98 (82,4%) 21 (17,6%)	25 (44,6%) 31 (55,4%)	<0,001
Периферическая лимфаденопатия: – есть – нет	30 (25,2%) 89 (74,8%)	32 (57,1%) 24 (42,9%)	<0,001
Абдоминальная лимфаденопатия: – есть – нет	14 (11,8%) 105 (88,2%)	21 (37,5%) 35 (62,5%)	<0,001
Спленомегалия: – есть – нет	3 (2,5%) 116 (97,5%)	10 (17,9%) 46 (82,1%)	<0,001
Инфекционные осложнения: – есть – нет	77 (64,7%) 42 (35,3%)	46 (82,1%) 10 (17,9%)	0,029

При оценке прогностического значения клинико-гематологических и демографических данных проведен однофакторный анализ для выявления показателей, влияющих на длительность выживаемости, свободной от лечения, и ОВ пациентов. Такими показателями стали: возраст больше 60 лет ($p=0,041$ и $p=0,026$ соответственно), мужской пол ($p=0,038$ и $p=0,041$ соответственно), поражение лимфатических узлов более 1 зоны ($p<0,001$ и $p=0,041$ соответственно), наличие спленомегалии ($p=0,014$ и $p=0,039$ соответственно), абсолютное число лимфоцитов в крови $>15 \times 10^9/\text{л}$ ($p<0,001$ и $p=0,042$ соответственно), время удвоения числа лимфоцитов <6 месяцев ($p<0,001$ и $p=0,012$ соответственно), соматический статус по шкале

ECOG, равный 1–2 баллам ($p<0,001$ и $p=0,015$ соответственно). В то же время оказалось, что выживаемость, свободная от лечения, и ОВ у больных ХЛЛ на ранней стадии опухолевого процесса не зависели от наличия сопутствующей патологии ($p<0,348$ и $p=0,610$ соответственно).

Среди лабораторных показателей важной для прогноза, на наш взгляд, являлась оценка в сыворотке крови больных активности тимидинкиназы (ТК). В опубликованной ранее работе (13) показана корреляционная зависимость уровня ТК от абсолютного числа лимфоцитов, скорости их удвоения, а также наличия лимфаденопатии и спленомегалии. В дополнение к этому проведен анализ активности ТК с учетом варианта течения ХЛЛ. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Уровень сывороточной тимидинкиназы в зависимости от варианта течения ХЛЛ

Исследуемый показатель	Вариант течения		Здоровые лица (n = 50)
	индолентный (n = 119)	прогрессирующий (n = 56)	
Тимидинкиназа, Ед/л ДИ	8,3 7,0–9,7	16,8* 10,2–20,4	5,2 4,3–6,8

Примечание: ДИ – доверительный интервал; * – $p<0,05$ – достоверность различий показателей первой и второй групп больных.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что существует ассоциативная взаимосвязь показателей выживаемости, свободной от лечения, и ОВ пациентов с активностью ТК в сыворотке крови, что подтверждает прогностическое значение определения ее уровня на ранней стадии ХЛЛ.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что больные ХЛЛ на ранней стадии опухолевого процесса представляют собой гетерогенную группу, для которой характерна различная скорость прогрессии заболевания. Выявлены достоверные различия демографических, клинико-гематологических и лабораторных признаков, коррелирующих с индолентным и прогрессирующим вариантами клинического течения ХЛЛ.

По результатам наших исследований в большинстве случаев (68%) установлен доброкачественный (индолентный) вариант заболевания, с отсутствием показаний для начала терапии в период, превышающий 24 месяца наблюдения. В то же время у 32% больных наблюдается выраженное прогрессирование ХЛЛ в период менее 24 месяцев от момента постановки диагноза, что предполагает решение вопроса о назначении химиотерапии на раннем этапе лейкозного процесса.

Заключение

Предикторами более короткой выживаемости, свободной от лечения, и общей выживаемости являются: мужской пол, возраст >60 лет, соматический статус по шкале ECOG ≥ 1 балла, поражение лимфатических узлов более 1 зоны, наличие спленомегалии, абсолютное число лимфоцитов в крови $> 15 \times 10^9/\text{л}$ в момент постановки диагноза, время удвоения числа лимфоцитов ранее 6 месяцев, а также высокий уровень тимидинкиназы в сыворотке крови > 10 Ед/л. Необходимо отметить, что клинико-гематологическая характеристика заболевания, а также биологический профиль ХЛЛ, позволяют определить группы риска по совокупности признаков с учетом показателей степени активности опухолевого процесса. Это дает возможность разработать динамическую прогностическую модель для конкретного пациента и в конечном итоге индивидуализировать стратегию и тактику терапии, что будет способствовать повышению ее эффективности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Волкова М.А. От рентгенотерапии до кэмпаса // Клиническая онкогематология. 2010. Т. 3. № 2. С. 209–210. [Volkova M.A. From radiotherapy to campas. *Klinicheskaya oncogematologiya*. 2010;3(2):209–210. (In Russ.)]

2. Зотина Е.Н. Клинико-иммунологическая характеристика и факторы прогноза хронического лимфолейкоза в асимптоматической фазе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киров; 2015. 22 с. [Zotina E.N. Clinical and immunological characteristics and prognostic factors of chronic lymphocytic leukemia in the asymptomatic phase [dissertation] Kirov; 2015. 22. (In Russ.)]

3. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute Group 1996 Guidelines. *Blood*. 2013;111(12): 5446–5456.

4. Molica S. Progress in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of the German CLL8 trial. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2011;11(9):1333–1340.

5. Montserrat E. CLL therapy: the increasing importance of predictive markers. *Oncology (Williston Park)*. 2012;26(11):1064–1066.

6. Van Bockstaele F., Verhasselt B., Philippe J. Prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia: a comprehensive review. *Blood Rev*. 2009; 23(1):25–47.

7. Oscier D., Wade R., Davis Z. et al. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica*. 2010;95(10):1705–1712.

8. Letestu R., Levy V., Eclache V. et al. Prognosis of Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: the strength of routine parameters. *Blood*. 2010; 116(22): 4588–4590.

9. Molica S., Giannarelli D., Gentile M. et al. The utility of two prognostic models for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia patients: results of a comparative analysis. *Leuk. Res*. 2013;37(8):943–947.

10. Oliveira A.C., De la Banda E., Domingo-Domenech E. [et al.] Prospective study of clinical and biological prognostic factors at diagnosis in patients with early stage B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*. 2011; 52(3):429–435.

11. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1): 198–206.

12. Vroblova V., Smolej L., Vrbacky F. et al. Biological prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *Acta Medica*. 2009;52(1):3–8.

13. Загоскина Т.П., Зотина Е.Н., Шардаков В.И., Крюкова М.Г. Клиническое значение сывороточной тимидинкиназы при хроническом лимфолейкозе // Сибирский медицинский журнал. 2017. Т. 32. № 2. С. 26–30. [Zagoskina T.P., Zotina E.N., Shardaakov V.I., Kryukova M.G. Clinical significance of serum thymidine kinase in chronic lymphocytic leukemia. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2017;32(2):26–30. (In Russ.)]

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОБАЛЬТО-ХРОМОВОГО СПЛАВА С ЗАГОТОВКАМИ В ВИДЕ ГРАНУЛ ДЛЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ И РАБОТАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ

¹Жолудев С.Е., ²Гаффаров С.А., ¹Назаров У.К.

¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3), e-mail: zholudev_se@mail.ru

²Ташкентский институт усовершенствования врачей МЗ Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан (100007, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Паркентская, 51), e-mail: info@tipme.uz

Цель: обосновать использование новой формы выпуска кобальто-хромового сплава (КХС) в виде гранул для зубного протезирования несъемными цельнолитыми конструкциями лиц, работающих с неблагоприятными физическими и химическими факторами металлургического производства на базе Нижнетагильского металлургического комбината.

Проведено рандомизированное контролируемое исследование, в которое были включены 84 пациента, среди которых 22 пациента со стажем работы в металлургическом производстве более пяти лет. Данным пациентам изготовлены цельнолитые конструкции из сплава КХС с заготовками в виде гранул. Вторая основная группа – 22 пациента со стажем работы в металлургическом производстве более пяти лет. Данным пациентам изготовлены цельнолитые конструкции из сплава КХС с заготовками в виде прутков. Группа контроля – 20 пациентов со стажем работы в металлургическом производстве более пяти лет. Данным пациентам изготовлены конструкции без металлических включений в виде съемных или цельнокерамических протезов. Контрольную группу составили 20 пациентов, имеющих профессию, не связанную с воздействием неблагоприятных факторов металлургического производства. Данные пациенты проживают в районах города, расположенных далеко от металлургического комбината. Исследования показали, что наиболее благоприятной формой выпуска сплава КХС явилась сталь, имеющая заготовки в виде гранул.

Ключевые слова: кобальто-хромовый сплав, гранулы, прутки, неблагоприятные факторы металлургического производства, зубное протезирование.

SUBSTANTIATION OF USE OF KXC ALLOY WITH PREPARATIONS IN THE FORM OF GRANULES FOR PROSTHETICS OF PERSONS RESIDING AND WORKING IN ECOLOGICALLY UNFAVORABLE CONDITIONS

¹Zholudev S.E., ²Gafforov S.A., ¹Nazarov U.K.

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia (620028, Yekaterinburg, Repin St., 3), e-mail: zholudev_se@mail.ru

²Tashkent Institute for Advanced Medical Studies, Tashkent, Republic of Uzbekistan (100007, Tashkent, Parkentskaya St., 51), e-mail: info@tipme.uz

To justify the use of a new form of production of cobalt - chromium alloy in the form of granules for dental prosthetics with fixed solid cast structures of people working with adverse physical and chemical factors in the metallurgical industry based on Nizhnii Tagil metallurgical combinat.

A randomized controlled trial was conducted in which 84 patients were examined, among them 22 patients with experience in the metallurgical industry for more than five years. This patient made solid structures from KHS alloy with blanks in the form of granules. The second main group is 22 patients with experience in the metallurgical industry for more than five years. This patient made solid structures from cobalt-chromium alloy with blanks in the form of rods. Control group – 20 patients with experience in the metallurgical industry for more than five years. This patient made constructions without metal inclusions in the form of removable or all-ceramic prostheses. The control group consisted of 20 patients with a profession not related to the impact of adverse factors in metallurgical production. These patients live in areas of the city located far from the metallurgical plant.

Studies have shown that the most favorable form for the release of cobalt-chromium alloy is steel, which has blanks in the form of granules.

Key words: cobalt-chromium alloy, granules, rods, adverse factors of metallurgical production, dental prosthetics.

В большинстве исследований последних 20 лет, связанных с изучением стоматологического статуса и заболеваний полости рта у рабочих промышленных предприятий, проводятся изучение и оценка причин-

но-следственных взаимосвязей стоматологической патологии с неблагоприятными условиями труда и уровнями заболеваемости [1–3].

В Российской Федерации Свердловская область

является регионом не только климатогеографической и социальной, но и высокой экологической напряженности. Нижний Тагил – второй по величине город в Свердловской области, в котором проживает более 360,7 тыс. жителей, отличается проблемной экологической обстановкой, что можно связать с деятельностью Нижнетагильского металлургического комбината (ЕВРАЗ НТМК), крупного производителя кокса, чугуна, стали, проката и др. ЕВРАЗ НТМК активно выбрасывает в атмосферный воздух такие вредные соединения, как сульфат железа, аммиак, бензапирен, гидроксид натрия и т.д. [4].

Экологически неблагоприятные факторы способствуют снижению резервных возможностей организма, угнетению специфических защитных реакций, нарастанию степени напряжения механизмов адаптации. Особенно часто на ортопедическом приеме у лиц, пользующихся металлическими зубными протезами, отмечаются явления непереносимости конструкционных материалов, гальванозы, токсические стоматиты и контактные аллергические реакции замедленного типа в виде воспалительных явлений в местах прилегания металлических частей протезов к слизистой оболочке полости рта. При этом пациенты жалуются на металлический привкус, жжение и пощипывание языка, искажение вкусовой чувствительности, ощущение различных привкусов. Отмечается першение в горле, ксеростомия или, наоборот, обильное слюноотделение. Ряд лиц могут отмечать оскомины на зубах, покраснение и отечность мягких тканей лица (век, носа, губ, щек). Некоторые пациенты жалуются на ощущение «удара током» при смыкании зубов при контакте металлических поверхностей протезов или при внесении металлической ложки в полость рта во время приема пищи, а также на каузалгии. Все эти ощущения бывают более выражены по утрам и обычно ослабевают после еды. Нередко отмечаются головные боли, головокружение, слабость, быстрая утомляемость, тошнота, рвота, расстройства пищеварения, нарушение сна, боли в сердце [5, 6].

В металлургическом производстве образуется большое количество вдыхаемых агентов, включая, наряду с прочими, газы, пары, пыль, дым и аэрозоли. Эти агенты несут ряд токсикологических угроз, оказывая на организм человека раздражающее, удушающее, фиброгенное, аллергенное, канцерогенное и мутагенное воздействие. Работники металлургических предприятий могут контактировать с химическими веществами в результате их целенаправленного введения в производственный процесс, образования в ходе производственного процесса либо при использовании их в целях обслуживания и ремонта, а также при их активном применении. Для металлургического производства наиболее характерно сочетание воздействий негативных физических и химических факторов среды с высокими физическими и нервно-психическими перегрузками, в связи с чем при оценке рисков комплексное воздействие данных факторов должно стать основополагающим [2, 3].

Материал и методы

В период с 2016 по 2018 год нами проведено рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено 44 пациента с частичной потерей зубов, нуждающихся в зубном протезировании мостовидными протезами, проживающих посто-

янно в г. Нижнем Тагиле. Средний возраст составил 43,6 лет. Все лица имеют стаж работы на металлургическом производстве НТМК более 5 лет. Они были разделены случайным методом на две подгруппы: в первой 22 пациента (8 мужчин и 14 женщин), которым несъемные протезы изготавливались из кобальто-хромового сплава (КХС), выпускаемого в виде гранул, во второй также 22 пациента (10 мужчин и 12 женщин), у которых каркасы зубных протезов изготавливались из сплава КХС, заготовки которого в виде прутков. Группу сравнения составили 20 пациентов, проживающих в г. Нижнем Тагиле, и их производственный стаж на НТМК также составил не менее 5 лет, но им не требовалось изготавливать протезы с металлическим каркасом. Пациентам данной группы протезирование проведено либо съёмными конструкциями, либо из цельнокерамических материалов. Контрольную группу составили 20 пациентов, имеющих профессии, не связанные с воздействием вредных физических и химических факторов металлургического производства, проживающих в Нижнем Тагиле в районах, отдаленных от ЕВРАЗ НТМК.

Клиническое стоматологическое обследование включало: анализ жалоб и анамнестических данных, осмотр, гигиеническое состояние зубных протезов и полости рта проводили по методу Федорова – Володкиной, индекса кровоточивости десневого края по методу Muhlemann, степень и глубину воспалительного процесса определяли по индексу РМА. Слюну собирали натощак, без стимуляции, строго в течение 10 минут в чистую сухую пробирку. (Методические рекомендации МЗ РСФСР; 28.07.08).

Гигиеническое состояние зубных протезов и полости рта у обследованных пациентов оценивали до ортопедического лечения, после изготовления новых зубных протезов и через 6 месяцев.

При проведении исследования с целью подбора оптимальных конструкционных материалов для изготовления зубных протезов применяли диагностический комплекс «Liga-100bt», разработанный и выпускаемый в России, который соответствует требованиям ГОСТ 19687-89, ГОСТ Р 50444-92, техническим условиям ТУ 9442-001-41971715-2007 и комплекту конструкторской документации согласно ЛЭМРТ.2276114.100 (заводской номер № 55ДП) [7].

В качестве оценочного критерия функционального состояния живых тканей используется индекс биоэлектромагнитной реактивности (БЭМР) парных точек симметрии симметричных органов или симметричных частей органа.

С целью изучения влияния рН-слюны на зубные протезы у пациентов мы пользовались стандартной методикой. Исследования проводили с помощью рН-метра-милливольтметра «рН-410». Исследование рН смешанной слюны проводили при первичном осмотре, в день фиксации конструкций и через 6 месяцев. Измерения электрохимических потенциалов металлических включений в полости рта проводили с помощью прибора «Иономер универсальный ЭВ-74» [6, 7].

Наблюдая за пациентами, проводили клиническую оценку изготовленных протезов по модифицированным основным критериям [8]. Исследовали состояние поверхностей коронок, фасеток, припоев, пластмассовых и керамических облицовок, протезного поля. Состояние зубных протезов у обследованных пациентов оценивали после изготовления новых

зубных протезов и через 6 месяцев.

Для оценки секреторного иммунитета получали ротовую жидкость (РЖ), которая представляла собой смешанную слюну. В РЖ определяли концентрацию лактоферрина (Лф) и секреторного иммуноглобулина А (ИГ А) методом твердофазного гетерогенного иммуоферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия).

Кроме того, для оценки неспецифической резистентности слизистой полости рта использовали реакцию адсорбции микроорганизмов клетками буккального эпителия [9, 10]. Для этого приготавливали мазки-отпечатки с внутренней поверхности щеки, полученные препараты окрашивали по Романовскому – Гимзе. При микроскопии подсчитывали 200 эпителиальных клеток, которые распределяли на 4 категории в зависимости от числа адсорбированных на их поверхности микроорганизмов. К 1-й категории активности реакции адсорбции относили эпителиальные клетки, на поверхности которых адсорбировано не более 10 фиксированных микроорганизмов. К 2-й категории относили эпителиальные клетки, на поверхности которых адсорбировано от 10 до 50 различных видов микроорганизмов. Эпителиальные клетки 3-й категории адсорбировали от 50 до 100 микроорганизмов, а если число адсорбированных микробов превышало 100 на 1 клетку, то ее относили к 4-й категории. Результат выражали в виде среднего цитоморфологического коэффициента (СЦК) по Астальди.

Статистическая обработка результатов выполнялась на основе принципов вариационной статистики с использованием компьютерных статистических программ Statistica 8.0. и Microsoft Office Excel 2007. Результаты по каждому исследованию в программе Statistica 8.0. сводили в таблицы для вычисления средних арифметических величин (М), средних ква-

дратичных отклонений и ошибок средних арифметических величин (m), а также статистической достоверности различия средних величин двух выборок (Р) по Стьюденту. При $t_f > t$ различия двух выборок считали статистически достоверными. Значимость различий для количественных переменных оценивалась по критериям Манна – Уитни и Вилкоксона. Для анализа взаимосвязи между признаками применялся корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно данным специальной литературы, состав слюны изменяется как при стоматологических, так и общих заболеваниях, что обуславливает диагностическую ценность параметров данной биожидкости [11,12]. Патологические изменения ротовой полости на фоне постоянного взаимодействия с вредными физическими и химическими продуктами металлургического производства, в первую очередь – с функциональными и органическими нарушениями в слюнных железах [12], что подтверждают полученные нами данные. Жалобы на частую жажду предъявляли 19,23% пациентов основной группы и 5,88% больных контрольной группы. Ощущение сухости в полости рта возникает у 34,62% пациентов основной группы, у 11,76% пациентов из контрольной группы. Характер изменений показателей секреторного иммунитета ротовой жидкости зависел от наличия воздействия вредных факторов металлургического производства: отмечено снижение уровня лактоферрина на 23,2% ($p \leq 0,05$) и тенденция к уменьшению концентрации секреторного ИГ А на 26,3% ($p > 0,05$) по сравнению с показаниями контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Показатели лактоферрина, секреторного ИГ А, адсорбции микроорганизмов

Группа пациентов	Лактоферрин, нг/мл	Секреторный ИГ А, мг/мл	Адсорбция микроорганизмов, сцк
Пациенты, работающие на НТМК	5095,6± 398,0	186,0±22,4	1,9±0,2
Контрольная группа	3915±231,3	137±16,9	1,6±0,4

Среднее значение индекса РМА в основной группе 1 и 2 составило 47,4±1,36%, что соответствует средней степени тяжести воспалительного процесса, а в группе контроля – 14,9±1,62%. Нами не было выявлено значительных различий степени воспаления слизистой оболочки десны у лиц с зубными протезами, каркасы которых отлиты как из заготовок в виде

гранул, так и в виде прутков.

Наши исследования показали более часто встречающиеся изменения в полости рта при наличии факторов воздействия металлургического производства, чем у пациентов контрольной группы (табл. 2).

Таблица 2

Симптомы поражения слизистой оболочки полости рта (%)

Симптомы поражения	Группы пациентов	Пациенты, работающие на НТМК	Контрольная группа
Доброкачественные опухоли слизистой оболочки		6,2	1,7
Лейкоплакия		2,3	0
Хейлит		5,88	3,26
Отечность языка, щек		54,8	23,7
Налет на языке		67,2	31,7
Складчатость или географический язык		22,7	2,4
Жжение языка		12,4	0

Сухость во рту	56,4	17,8
Горечь в полости рта	19,2	5,4
Кровоточивость десен	75,2	45,1
Воспалительные заболевания пародонта	93,2	59,7

На основании полученных значений электрохимических потенциалов составляли гальванограмму и подсчитывали ЭДС (разность потенциалов). Резуль-

таты исследования ЭДС у пациентов разных групп представлены в таблице 3 ($p < 0,05$).

Таблица 3

Показатели разности потенциалов у пациентов разных групп

Обследуемые группы	Виды зубных протезов	Показатели разности электрохимических потенциалов
Основная группа 1 n=22 (мужчин – 8, женщин – 14)	Металлокерамика	30±10
	Металлоакриловые	40±10
	Цельнометаллические	40±10
Основная группа 2 n=22 (мужчин – 10, женщин – 12)	Металлокерамика	40±10
	Металлоакриловые	40±10
	Цельнометаллические	50±10

Изучение показателей pH ротовой жидкости показало, несмотря на незначительное смещение pH в кислую сторону у пациентов, работающих на металлургическом производстве (табл. 4), у пациентов

1 группы и пациентов группы сравнения сопоставимые результаты ($p < 0,05$.)

Таблица 4

Показатели pH-метрии у пациентов различных групп

Группы обследованных больных (n=84)				
Показатели нормы	Пациенты с зубными протезами из КХС с заготовками в виде гранул (гр. 1) n=22	Пациенты с зубными протезами из КХС с заготовками в виде прутков (гр. 2) n=22	Пациенты группы сравнения n=20	Пациенты контрольной группы n=20
7,0±0,2	6,22±0,39	5,92±0,24	6,35±0,25	6,87±0,26

Из данных таблицы 4 следует, что pH-слиюны имеет значительный сдвиг в кислую сторону у пациентов с зубными протезами, изготовленными из сплава КХС в виде прутков (2 группа) (5,92±0,39). Смещение pH-слиюны в кислую сторону, в меньшей степени – у пациентов с зубными протезами из заготовок в виде гранул (1 группа). На наш взгляд, причины значительного смещения показателей pH-слиюны в кислую сторону связаны не только с присутствием в полости рта зубных протезов, изготовленных из сплавов КХС, но также с воздействием физических и химических факторов металлургического производства и, как следствие, прогрессирующим заболеванием пародонта воспалительного характера.

Одним из неспецифических и информативных показателей местной иммунореактивности слизистой оболочки полости рта является показатель адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками. О нем можно судить по среднему цитоморфологическому коэффициенту, который значимо не различался между группами. Однако при детальном анализе распределения клеток разных категорий установлено, что при использовании заготовок традиционного типа в виде прутков в полтора раза снижено число клеток, адсорбированных более 50 микробных тел ($p=0,03$). Это указывает на частичное угнетение механизмов иммунореактивности слизистой оболочки полости рта при наличии металлического каркаса, отлитого из заготовок в виде прутков, где более худшие показатели дисперсности дендритной структуры, ликви-

онной неоднородности ($\Delta Mo = \pm 5,2\%$; $\Delta Cr = \pm 3,1\%$) и большим количеством неметаллических включений [13–15]. Продукты коррозии (железо, медь, марганец, хром и др.) поступают в полость рта, накапливаются в слюне, биологических жидкостях и тканях организма. На электрохимическую стабильность поверхности сплава влияет ее механическая обработка: обработка борами, пескоструйная обработка, полировка металлических поверхностей зубных протезов могут влиять на такие процессы, как депассивация поверхностей и способствовать к развитию гальванизма. Большое значение имеют соблюдение режима плавки, добавление литников; несоответствие стандарту структуры сплава из-за наличия микропримесей, несоответствия стандарту по элементному составу, из-за остаточных напряжений, возникших в результате неравномерного нагрева и (или) охлаждения.

Выводы

1. Исследования показали очевидные преимущества выпуска сплавов на основе кобальта и хрома в виде гранул.
2. Новая форма выпуска сплава КХС в виде гранул позволяет успешно использовать его у лиц с неблагоприятными факторами окружающей среды.
3. Сплав КХС с выпуском заготовок в виде гранул является одним из конструкционных материалов, позволяющим его использовать как средство профилактики осложнений при применении металлических включений у лиц, занятых в металлургическом производстве.

4. Необходим персонифицированный подход к выбору материалов для изготовления зубных протезов у пациентов, особенно тех, которые работают с неблагоприятными физическими и химическими факторами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Гаффаров С.А. Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда в основных цехах Бухарского текстильного комбината // Научный журнал «Истеъдод». 1998. № 2 (2). С. 68–74. [Gafforov S.A. Sanitarно-gigienicheskaya kharakteristika uslovii truda v osnovnykh tsekhakh Buharskogo tekstil'nogo kombinata. *Nauchnyi zhurnal «Iste»dod». 1998;2(2):68–74.]*

2. Попова В.С., Сущенко А.В., Вусатая Е.В., Олейник О.И., Красникова О. П. Влияние неблагоприятных факторов металлургического производства на пародонтологический статус работников Оскольского электрометаллургического комбината // Молодой ученый. 2015. № 13. С. 305–308. URL <https://moluch.ru/archive/93/20698/> (Дата обращения 28.07.2019). [Popova V.S., Sushchenko A.V., Vusataya E.V., Olejnik O.I., Krasnikova O.P. Vliyanie neblagopriyatnykh faktorov metallurgicheskogo proizvodstva na parodontologicheskii status rabotnikov Oskol'skogo elektrometallurgicheskogo kombinata *Molodoi uchenyi*. 2015;13:305-308. Available at: URL <https://moluch.ru/archive/93/20698/> (accessed 28.07.2019).]

3. Вусатая Е.В., Клименко Г.Я. Взаимосвязь состояния ротовой полости стоматологических больных с их медико-социальными характеристиками // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2007. № 1. С 59–62. [Vusataya E.V., Klimenko G.Ya. Interrelation of oral cavity condition of dental patients with their medical and social characteristics. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2007;1:59–62. (In Russ.)]

4. Государственный доклад о состоянии и об охране окружающей среды Свердловской области в 2017 году: URL:<https://mprso.midural.ru/uploads/document/17/doklad-2017-s-soderzhaniem-kopiya-tablitsy> (Дата обращения 28.07.19). [Gosudarstvennyi doklad o sostoyanii i ob ohrane okruzhayushchei sredy Sverdlovskoi oblasti v 2017 godu. Available at: URL:<https://mprso.midural.ru/uploads/document/17/doklad-2017-s-soderzhaniem-kopiya-tablitsy/> (accessed 28.07.2019).]

5. Дубова Л.В., Манин О.И., Манина Е.И. Оценка показателей разности электрохимических потенциалов у пациентов пожилого и старческого возраста с зубными протезами из разнородных сплавов // Dental Forum. 2016. № 4. С. 27. [Dubova L.V., Manin O.I., Manina E.I. Evaluation of the difference of Electromechanical potentials in elderly and senile patients with dentures made of dissimilar alloys. *Dental Forum*. 2016;4:27. (In Russ.)]

6. Манина Е.И., Манин О.И., Дубова Л.В., Баринов Е.Х. Подбор конструкционных материа-

лов для изготовления зубных протезов с помощью диагностического комплекса «Lira-100» у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом // Судебная медицина. 2018. Том 4. № 1. С. 37. [Manina E.I., Manin O.I., Dubova L.V., Barinov E.H. Selection of structural materials for the manufacture of dentures with the help of diagnostic complex «Lira 100» in patients with burdened allergic anamnesis. *Sudebnaya meditsina*. 2018;4(1):37. (In Russ.)]

7. Назаров У.К., Жолудев С.Е., Баньков В.И. Опыт использования методики определения биосовместимости металлических сплавов для профилактики реакций организма у лиц, проживающих в экологически неблагоприятных условиях // Сборник материалов республиканской конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии», г. Уфа. 21–23 октября 2014 г. С. 370–371. [Nazarov U.K., Zholudev S.E., Ban'kov V.I. Opyt ispol'zovaniya metodiki opredeleniya biosovместimosti metallicheskikh spлавov dlya profilaktiki reaktсии organizma u lits, prozhivayushchikh v ekologicheski neblagopriyatnykh usloviyakh. (Conference proceedigs). *Sbornik materialov respublikanskoj konferentsii stomatologov «Aktual'nye voprosy stomatologii»*; Ufa. 21–23 Oct. 2014. P. 370–371. (In Russ.)]

8. Трезубов В.В., Сапронова О.Н., Кусевский Л.Я. Основные критерии оценки качества различных конструкций зубных и челюстных протезов (обзор литературы) // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2011. № 16(111). Выпуск 15/1. С. 192–197. [Trezubov V.V., Saproнова O.N., Kusevskii L.Ya. The main criteria for assessing the quality of various designs of dental and solid dentures (literature review). *Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya*. 2011;16(111). Issue 15/1. P. 192–197. (In Russ.)]

9. Беленчук Т.А. и др. Метод определения неспецифической резистентности организма по степени активности реакции адсорбции микроорганизмов клетками эпителия слизистой полости рта. Булл. Изобр. 1987;34. А.с. № 1337717. [Belenchuk T.A. et al. Metod opredeleniya nespetsificheskoi rezistentnosti organizma po stepeni aktivnosti reaktсии adsorbtsии mikroorganizmov kletkami epitelii slizистой polosti rta. *Byull. Izobr.* 1987;34. A.s. № 1337717. (In Russ.)]

10. Ломова О.Л., Щигельская Н.А., Береснева Н.С., Базарный В.В. Особенности секреторного иммунитета полости рта при описторхозной инвазии // Уральский медицинский журнал. 2011. № 5 (83). С. 48–50. [Lomova O.L., Schigel'skaya N.A., Beresneva N.S., Bazarnyi V.V. Osobennosti sekretornogo immuniteta polosti rta pri opistorkhoznой invazii. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2011;5(83):48–50. (In Russ.)]

11. Маренкова М.Л., Жолудев С.Е. Значение показателей цитокинов ротовой жидкости в развитии воспалительных процессов в тканях полости рта при явлениях непереносимости зубных протезов // Институт стоматологии. 2007. № 3. С. 56–57. [Marenkova M.L., Zholudev S.E. The value of indicators of cytokines of oral fluid in the development of inflammatory processes in the tissues of the oral cavity in the phenomena of intolerance of dentures. *Institut stomatologii*. 2007;3:56–57. (In Russ.)]

12. Хакпиша Э.А. Сравнительная оценка качества изготовления паяных и цельнолитых зубных протезов // Международный студенческий научный

вестник. 2016. № 2. URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=15390> (Дата обращения 29.09.2019). [Hakpisha E.A. Comparative assessment of the quality of brazed and cast dentures manufacturing. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*. 2016;2. Available at: URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=15390> (accessed 29.09.2019)]

13. Жолудев С.Е., Семенчишина В.С., Назаров У.К., Баньков В.И., Ермаков А.В., Гроховская Л.Г., Галицына Е.Н. Совершенствование формы выпуска заготовок сплава КХС для профилактики явлений непереносимости и гальванозов // Уральский медицинский журнал. 2011. № 5(83). С. 81–83. [Zholudev S.E., Semenchishina V.S., Nazarov U.K., Ban'kov V.I., Ermakov A.V., Grohovskaya L.G., Galitsyna E.N. Improvement of the form of production of KKHS alloy billets for the prevention of intolerance and galvanosis phenomena. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2011;5(83):81–83. (In Russ.)]

14. Семенчишина В.С., Назаров У.К., Галицына Е.Н. Зависимость структуры и свойств стоматологического сплава от формы полуфабриката // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 66-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Часть 2. Екатеринбург, 6–7 апреля 2011 г. Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2011. С. 506–508.

[Semenchishina V.S., Nazarov U.K., Galitsyna E.N. Zavisimost' struktury i svoistv stomatologicheskogo splava ot formy polufabrikata. Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdavoohraneniya. (Conference proceedigs). Materials of the 66-th all-Russian scientific and practical conference of young scientists and students with international participation. Part 2. Ekaterinburg. 6–7 April 2011. Ekaterinburg: UGMA; 2011. P. 506–508.]

15. Неустроева Т.Г. Изменение pH ротовой жидкости и окислительно-восстановительного потенциала у пациентов с описторхозной инвазией при наличии металлических зубных протезов // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Сборник статей. Материалы 66-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Екатеринбург: УГМУ, 2011. С. 492–494. [Izmenenie pH rotovoi zhidkosti i okislitel'no-vosstanovitel'nogo potentsiala u patsientov s opistorkhoznoi invaziei pri nalichii metallicheskih zubnykh protezov. Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdavoohraneniya. Sbornik statei (Conference proceedigs). Materials of the 66-th all-Russian scientific and practical conference of young scientists and students with international participation. Ekaterinburg: UGMU; 2011. P. 492–494. (In Russ.)]

УДК 617.584+616.74:616.988.2-073.7

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10039

УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МЫШЦАХ ГОЛЕНИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

¹Шамик В.Б., ²Дьякова В.Н., ³Рябоконева С.Г., ³Донцова М.В.

¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: prof.shamik@gmail.com

²КДЦ «Здоровое детство», Ростов-на-Дону, Россия (344016, г. Ростов-на-Дону, пер. Элеваторный, 10), e-mail: vdyakova@rambler.ru

³ГБУ РО Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия (344056, г. Ростов-на-Дону, пр. 339-й Стрелковой дивизии, 14), e-mail: rsg87@yandex.ru

Цель исследования: найти ультразвуковые особенности мышц голени при эквинусной деформации стопы у детей с церебральным параличом (ДЦП).

Ультразвуковая диагностика проведена у 30 детей в возрасте от 4 до 10 лет со спастическими формами ДЦП. Выполнены исследования мышц голени, участвующих в формировании эквинусной деформации стопы. Контрольную группу составили 12 детей такого же возраста с отсутствием патологии опорно-двигательного аппарата. Исследования мышц выполняли на сонографах Acuson 128 XP/10 (Германия) и Sonix OP (Канада). Использовали ультразвуковой датчик линейного типа 7–10 МГц. Проводили диагностику триггерных зон, которые обнаруживали чаще всего в икроножной мышце. Рассчитывали градиент толщины поперечника икроножной мышцы (Γ_{\perp}) и коэффициент асимметрии ($K_{ас}$) для гемипаретической формы ДЦП.

У детей с ДЦП визуализированы мышцы гиперэхогенной структуры с недостаточно четкими волокнами и грубо нарушенной архитектоникой. Мышечные волокна имели неправильный ход, часть их была деформирована, часто определялись гипозоногенные включения. Напряжение приводило к минимальному увеличению размеров мышечных волокон. В триггерных зонах икроножной мышцы выделены 3 типа сонографических изменений. $K_{ас}$ у детей с гемипаретической формой ДЦП равен 0,75, в то время как у здоровых детей – 1,1. Γ_{\perp} у детей с ДЦП в 1,5–2,1 раза ниже, чем у здоровых субъектов при $p < 0,05$. Ультрасонография при мышечной патологии обладает высокой степенью диагностической информативности, показывает величину органического мышечного поражения, позволяет обосновать лечебную тактику. У детей с ДЦП в мышцах имеются грубые структурные изменения, снижена мышечная сила, нарушена симметрия регуляции мышечного тонуса.

Ключевые слова: дети, церебральный паралич, ультрасонография, мышцы голени.

ULTRASONOGRAPHIC CHANGES IN LEG MUSCLES IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

¹Shamik V.B., ²Dyakova V.N., ³Ryabokonev S.G., ³Dontsova M.V.

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevsky lane, 29), e-mail: prof.shamik@gmail.com

²Clinical and Diagnostic Center «Healthy childhood», Rostov-on-Don, Russia (344016, Rostov-on-Don, Elevatorny lane, 10), e-mail: vdyakova@rambler.ru

³Regional Children's Teaching Hospital, Rostov-on-Don, Russia (344056, Rostov-on-Don, 339-th Rifle Division, Ave.14), e-mail: rsg87@yandex.ru

The aim of the study is to identify the ultrasonographic features of the calf, soleus and anterior tibial muscles in children with equinus deformity of the foot.

Ultrasound diagnosis was performed in 30 children aged 4 to 16 years with spastic forms of cerebral palsy on the leg muscles involved in the development of equinus deformity of the foot. The control group consisted of 12 children of the same age group who did not have muscle pathology. Ultrasonographic studies of muscles were performed on Acuson 128 XP / 10 (Germany) and Sonix OP (Canada) devices. A linear ultrasonic sensor with 7–10 MHz was used. Trigger zones were diagnosed. Most often they were found in the gastrocnemius muscle. The gradient of the calf muscle breadth thickness (G_p) and the coefficient of asymmetry (C_{AS}) for the hemiparetic form of cerebral palsy were calculated.

In children with cerebral palsy muscle hyperechoic structure, not clearly visualized fibers, roughly violated architectonics were seen. Muscle fibers had abnormal movement, some of them were deformed with hypoechoic inclusions. The tension caused a minimal increase in the size of the muscle fibers. In the trigger zones of the gastrocnemius muscle, three types of changes were identified. C_{AS} in children with hemiplegic form of cerebral palsy was 0.75, in healthy children – 1.1. G_p in children with cerebral palsy was 1.5–2.1 times lower than that in healthy subjects with sufficient reliability ($p < 0.05$).

Ultrasonography in cases of muscle pathology is highly informative; it shows the degree of organic damage to the muscles, allows you to justify disease management. Children with cerebral palsy have gross structural changes in their muscles, muscle strength is reduced, and the symmetry of regulation of muscle tonus is disturbed.

Key words: children, cerebral palsy, ultrasonography, leg muscles.

Введение

Детский церебральный паралич (ДЦП) – это одно из наиболее тяжелых заболеваний нервной системы и опорно-двигательного аппарата у детей, которое приводит к инвалидности [1]. Частота ДЦП в России составляет от 1,5 до 9 больных на 1000 новорожденных в зависимости от региона [2]. У детей с ДЦП нарушен мышечный баланс, вследствие чего возникают различные деформации, преимущественно в дистальных отделах верхних и нижних конечностей. Деформации стоп встречаются в 60% случаев. Не менее 40% этих больных нуждаются в хирургическом лечении [3]. Достижения в области изучения мышц привели к увеличению количества исследований, связанных с неинвазивной диагностикой мышечной архитектоники, работы мышц во время функциональной деятельности у подготовленных и неподготовленных контингентов [4]. Ультразвуковая диагностика (УЗД) скелетных мышц имеет высокую практическую значимость и прогностическую ценность (до 95%) в диагностике нейромышечных заболеваний у детей. Среди преимуществ УЗД мышц является то, что данный метод может быть использован для перманентного отслеживания изменений мышц при патологическом процессе [5]. Изучение возможности использования УЗД мышц голени при ДЦП является перспективным направлением. Это исследование обеспечивает достоверную топическую и морфологическую диагностику триггерной зоны и позволяет определить тип патологической перестройки [6].

Наиболее практически значимым в лечении эквинусной деформации стоп является оперативное воздействие на мышечный аппарат при условии при-

менения его как неотъемлемой части комплексной реабилитации больных ДЦП [7]. Большинство хирургов при вмешательстве на мышечном аппарате голени не учитывает возникающий дисбаланс между функциями агонистов и антагонистов, дегенеративные изменения мышечных волокон [8]. В связи с этим изучение возможности использования ультразвукового исследования мышц голени при ДЦП с целью определения объема и уровня миофасциотомий является актуальным и, вместе с тем, мало изученным направлением.

Цель исследования: найти ультразвуковые особенности мышц голени при эквинусной деформации стопы у детей и оценить их состояние в покое и при напряжении, а также в триггерных зонах (ТЗ) при спастических формах ДЦП.

Материал и методы

Ультрасонографические исследования мышц голени выполнены у 30 детей в возрасте от 4 до 16 лет, у которых диагностированы спастические формы ДЦП. Исследовали икроножную (медиальную и латеральную головки), камбаловидную и переднюю большеберцовую мышцы. Эти мышцы принимают участие в формировании эквинусной деформации стопы. Контрольную группу составили 12 здоровых детей аналогичного возраста. Родители пациентов или их законные представители перед проведением исследования подписывали добровольное информированное согласие на проведение УЗД.

Ультразвуковые исследования мышц голени выполнялись в режиме реального времени на аппаратах Acuson 128 XP/10 (Германия) и Sonix OP (Канада). Использовали линейный ультразвуковой датчик мощ-

ностью 7–10 МГц, который позволял осматривать глубокие и поверхностные мышцы. Стандартизация условий работы достигалась путем исследования обеих конечностей в строго симметричных участках в одинаковом режиме с одинаковой последовательностью и ориентацией.

Техника ультразвукового исследования: При выполнении диагностической процедуры пациент лежит на кушетке в расслабленном состоянии на животе при визуализации задней группы мышц и на спине при исследовании передней большеберцовой мышцы. При исследовании обязательно выполняли продольное и поперечное сканирование каждой мышцы. При выявлении патологических изменений субъекту предлагается напрячь мышцу для уточнения величины поражения.

У детей, страдающих ДЦП с эквинусной деформацией стоп, в икроножной мышце часто определяются триггерные зоны. Поиск этих зон проводится пальпацией мышечной ткани под контролем ультразвукографии. Исследование выполняется двумя врачами: врачом ультразвуковой диагностики и врачом-ортопедом. При этом обязательным является проведение сравнения с противоположной конечностью.

После проведения УЗД рассчитывался градиент толщины поперечника икроножной мышцы ($\Gamma_{\text{п}}$) в процентном выражении и коэффициент асимметрии ($K_{\text{ас}}$) для гемипаретической формы ДЦП по формулам, предложенным С.П. Мироновым, Н.А. Еськиным, А.К. Орлецким и др. [9]. Для определения градиента толщины поперечника мышцы выполнялось поперечное сканирование при расслаблении мышц и их максимальном произвольном сокращении. $\Gamma_{\text{п}}$ рассчитывался по формуле:

$$\Gamma_{\text{п}} = (S^* - S) / S \times 10, \text{ где}$$

S – площадь поперечного сечения мышцы в покое в мм²;

S^* – площадь поперечного сечения мышцы при напряжении в мм².

Коэффициент асимметрии определялся следующим образом:

$$K_{\text{ас}} = \Gamma_{\text{п}} \text{ на пораженной стороне} / \Gamma_{\text{п}} \text{ на здоровой стороне}$$

Полученные результаты вносили в базу данных и по завершении испытания подвергали статистической обработке. Использовали программное обеспечение MsOffice 2003 и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc. (2001) STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com.).

Результаты и их обсуждение

На поперечных ультразвуковых сканируемых срезах в норме в скелетных мышцах голени определяются небольшие соединительнотканые перегородки, как ограниченные точечные вкрапления на общем гипоэхогенном фоне (рис.1). Контур исследуемых мышц ровный, четко ограничен гиперэхогенными линейными структурами (перимизием) (рис. 2).

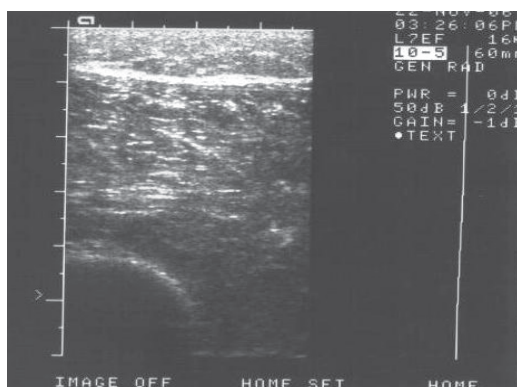


Рис. 1. Ультрасонограмма икроножной мышцы здорового ребенка И., 6 лет, поперечное сечение.

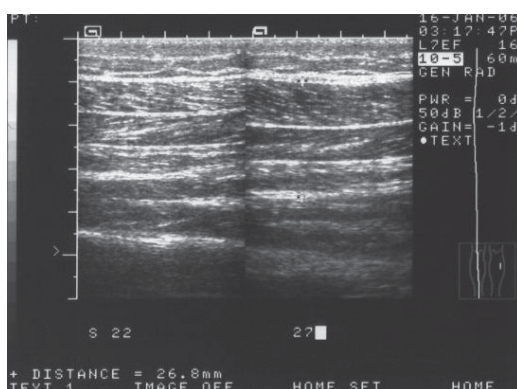


Рис. 2. Ультрасонограмма икроножной мышцы здорового ребенка Д., 7 лет, продольное сечение.

При ДЦП мышцы имели гиперэхогенную структуру. На этом фоне недостаточно четко визуализировались их волокна, архитектоника мышцы была нарушена. Мышечные волокна имели неправильный ход, деформированы, в их структуре определялись гипоэхогенные включения, свидетельствующие о повышении гидрофильности мышц. Эти изменения можно характеризовать как дистрофические, связанные с развитием фиброзной и жировой ткани. В основном изменения касались икроножной мышцы, в меньшей степени они были выражены в камбаловидной мышце и еще меньше – в передней большеберцовой (рис. 3, 4).

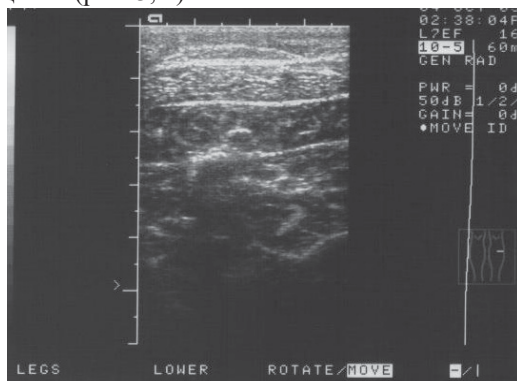


Рис. 3. Ультрасонограмма икроножной мышцы ребенка Г., 6 лет, страдающего ДЦП, поперечное сечение: определяется уменьшение размеров мышцы, грубое нарушение архитектоники мышечных волокон, множество гиперэхогенных включений.

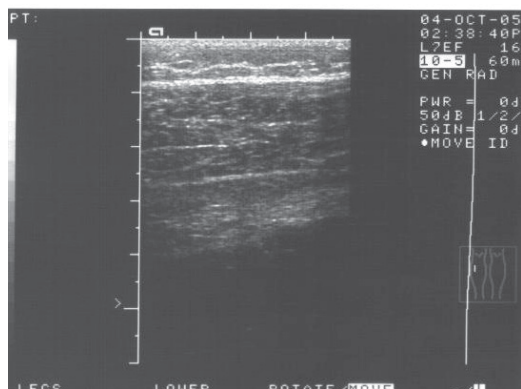


Рис. 4 Ультразвунограмма икроножной мышцы ребенка П., 7 лет, страдающего ДЦП, продольное сечение: отмечается снижение эхогенности мышечных волокон, нарушение их хода, определяются мелкие анэхогенные включения (возможно, мелкие кисты).

Напряжение мышцы у детей контрольной группы приводит к увеличению ее поперечного размера, незначительному изменению структуры, повышению гипоэхогенности. Выполнение тонических проб у детей с ДЦП приводит к незначительному увеличению размеров мышцы, что свидетельствует о ее ригидности и фиброзным изменениям в структуре мышечных волокон (рис. 5).

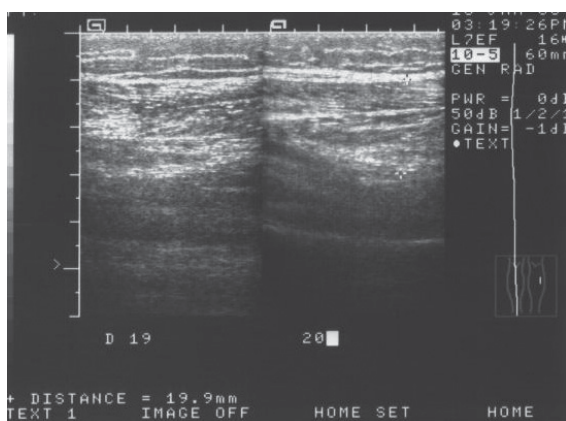


Рис. 5. Ультразвунограмма икроножной мышцы ребенка А., 8 лет, страдающего ДЦП, продольное сечение: в покое (а) и при сокращении (б). Отсутствует увеличение мышцы в диаметре при сокращении.

Чаще всего ТЗ при пальпации обнаруживали в латеральной и (или) медиальной головке икроножной мышцы. Определить наличие триггерных зон в камбаловидной и передней большеберцовой мышцах удавалось крайне редко, особенно у детей младшей возрастной группы. Это связано, прежде всего, с незрелостью мышечной ткани.

Анализ результатов ультразвунографического исследования икроножной мышцы голени позволил выделить 3 типа изменений в триггерных зонах.

I тип ультразвуковой картины (18 детей – 60,4%) характеризовался диффузным увеличением эхогенности и нарушением эхоструктуры мышцы. В проекции триггерной зоны регистрировались гипоэхогенные образования, похожие на мелкие кисты (рис. 6).

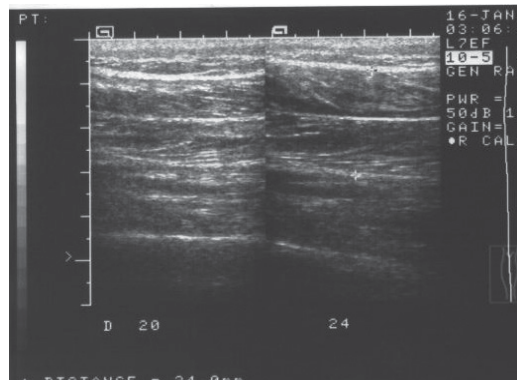


Рис. 6. Ультразвунограмма икроножной мышцы ребенка И., 9 лет, страдающего ДЦП, продольное сечение: стрелками указаны мелкокистозные образования в структуре мышцы.

II тип (10 детей – 33,3%) представлен в мышце «объемным» образованием неправильной формы с довольно четкими границами и неоднородной структурой, которое занимало от 1/6 до 1/5 объема мышцы (рис. 7).

III тип выявлен у 2 больных (6,3%) и проявлялся усилением гиперэхогенности мышцы, появлению множественных, неправильно расположенных продольных структур по всей толщине и длине мышцы, по характеру сонографической картины сходных с перемизием (рис. 8).

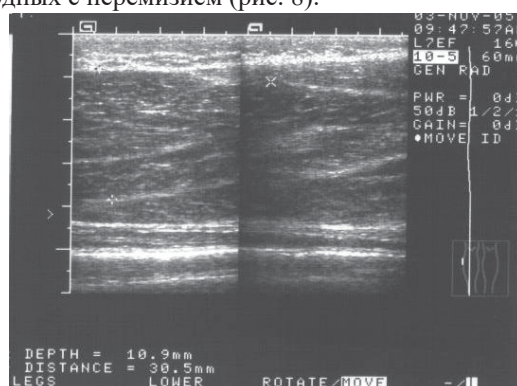


Рис. 7. Ультразвунограмма икроножной мышцы ребенка Д., 7 лет, страдающего ДЦП, продольный срез: контуром обозначена граница кистозного образования.

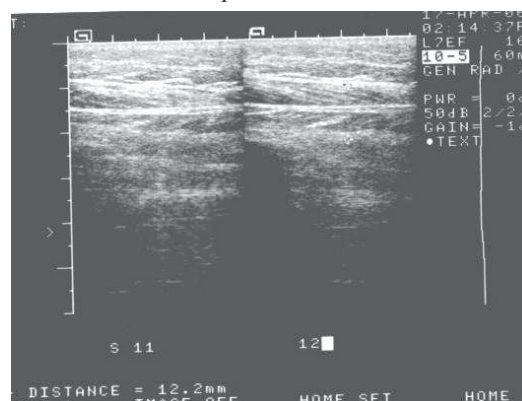


Рис. 8. Ультразвунограмма икроножной мышцы ребенка Ю., 6 лет, страдающего ДЦП, продольный срез: визуализируются множественные линейной формы гиперэхогенные образования.

У здоровых детей среднее значение прироста толщины икроножной мышцы составило 12,6% (табл. 1). Наибольший прирост толщины икроножной мышцы при произвольном напряжении выявлен при гемипаретической форме ДЦП (8,8%), наименьший – у детей с двойной гемиплегией (6,2%).

K_{ac} у детей с гемиплегической формой ДЦП в исследовании составил 0,75, у здоровых детей – 1,1 (табл. 2). Анализ Γ_n у больных с различными фор-

мами ДЦП с достаточной достоверностью ($p < 0,05$) показал, что прирост толщины поперечника мышцы при сокращении в 1,5–2,1 раза ниже, чем у здоровых детей, так же как и K_{ac} . Это косвенно подтверждает тот факт, что мышцы голени у детей с эквинусной деформацией стоп не могут полноценно произвести сокращение из-за имеющегося в них дегенеративного процесса.

Таблица 1

Показатели градиента толщины поперечника икроножной мышцы (Γ_n) у детей с различными формами ДЦП (%)

	Справа				Слева			
	S	S*	Γ_n d	n	S	S*	Γ_n s	n
Здоровые дети	568,4±24,1	643,9±21,4	13,3	12	547,2±14,3	612,4±17,2	11,9	12
Спастическая диплегия	355,5±16,3	382,2±16,1	7,5*	12	347,1±12,2	369,9±15,4	6,7*	12
Спастическая гемиплегия	415,6±17,1	452,2±19,1	8,8*	7	426,4±12,3	456,7±16,3	7,1*	5
Двойная гемиплегия	415,3±11,7	441,1±12,6	6,2*	6	399,8±10,1	429,8±9,5	7,5*	6

Условные обозначения: * – достоверность различия между показателями здоровых и больных детей $p < 0,05$

Таблица 2

Значения K_{ac} у детей с гемипаретической формой ДЦП

	Γ_n на пораженной стороне	Γ_n на здоровой стороне	K_{ac}	n
Спастическая гемиплегия	7,9	10,4	0,75*	12
	Γ_n на правой стороне	Γ_n на левой стороне		
Здоровые дети	13,3	11,9	1,1	12

Условные обозначения: * – достоверность различия между показателями здоровых и больных детей $p < 0,05$

Заключение

Высокая диагностическая информативность ультразвуковой диагностики мышц у детей с ДЦП обеспечивается: сочетанием использования поперечного и продольного сканирования мышечной ткани, возможностью оценки состояния мышц в покое и напряжении, пространственного обзора, выявлении особенностей морфологической структуры. При ДЦП в мышцах определяются грубые структурные изменения, которые могут быть разделены на несколько групп. Показатели градиента толщины поперечника и коэффициента асимметрии мышц голени у детей с детским церебральным параличом указывают на снижение мышечной силы и нарушение симметрии работы структур головного мозга, отвечающих за регуляцию мышечного тонуса. На основании результатов ультрасонографии можно предположить степень органического поражения мышцы и определить лечебную тактику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Шамик В.Б., Рябоконеv С.Г. Эквинусная деформация стоп у детей с церебральным параличом: вопросы диагностики, лечения // Медицинский вестник Юга России. 2018. № 9(3). С.6–13. [Shamik V.B., Ryabokonev S.G. Equinus foot deformity in children

with cerebral palsy: issues of diagnosis, treatment. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii*. 2018;9(3):6–13. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4- 6-13

2. Буравцов П.П., Неретин А.С. Оперативное лечение эквинусной деформации стоп у пациентов со спастической формой детского церебрального паралича // Гений ортопедии. 2006. № 3. С. 52–53. [Bouravtsov P.P., Neretin A.S. Surgical treatment of feet equinus deformities in patients with infantile cerebral paralysis of spastic form. *Genii Ortopedii*. 2006; 3; 52–53. (In Russ.)]

3. Рыжиков Д.В. Оперативное лечение эквинуплано-вальгусной деформации стоп у детей больных детским церебральным параличом // Гений ортопедии. 2010. № 3. С. 95–100. [Ryzhikov D.V. Surgical treatment of feet equinoplanovalgus deformity in children with infantile cerebral paralysis. *Genii Ortopedii*. 2010; 3: 95–100. (In Russ.)]

4. Bland D.C., Prosser L.A., Bellini L.A., Alter K.E., Damiano D.L. Tibialis anterior architecture, strength, and gait in individuals with cerebral palsy. *Muscle Nerve*. 2011; 44(4): 509–17. DOI: 10.1002/mus.22098.

5. Hunt K.J., Ryu J.H. Neuromuscular Problems in Foot and Ankle. *Foot Ankle Clin*. 2014; 19(1): 1–16. DOI:10.1016/j.fcl.2013.10.002.

6. Батышева Т.Т. Детский церебральный паралич – актуальный обзор. Доктор.ру. 2012. № 5. С. 40–44. [Batyshcheva T.T., Vyukova O.V., Tyurina E.M., Vinogradov A.V. Up-to-Date Review of Cerebral Palsy in Children. *Doctor.Ru*. 2012; 5: 40–44. (In Russ.)]

7. Тупиков В.А., Шамик В.Б., Тупиков М.В. Оптимизация результатов хирургического лечения дви-

гательных нарушений у детей с детским церебральным параличом // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012. № 3. С. 60–62. [Tupikov V.A., Shamik V.B., Tupikov M.V. Optimization of results of surgical treatment of motor disorders in children with cerebral paralysis. *Medical News of North Caucasus*. 2012; 3; 60–62. (In Russ.)]

8. Камчатнов П.Р. Спастичность – современные подходы к терапии // Русский медицинский журнал. 2004. № 4. С. 849–854. [Kamchatnov P.R. Spastichnost – sovremennye podhody k terapii. *Russkii meditsinskii*

zhurnal. 2004; 4: 849–854. (In Russ.)]

9. Миронов С.П., Еськин Н.А., Орлецкий А.К., Лялин Л.Л., Богдасhevский Д.Р., Аржакова Л.С. Ультразвуковая диагностика патологии поперечнополосатых мышц // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005. № 1. С. 24–33. [Mironov S.P., Eskin N.A., Orletskiy A.K., Laylin L.L., Bogdashevskiy D.R., Arhzakova L.S. Ultrasound Diagnosis of Striated Muscles Pathology. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova*. 2005; 1: 24–33. (In Russ.)]

УДК 616.322-002+616-05

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10040

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА И ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ

^{1,2}Белюсов А. А., ¹Храбриков А. Н., ¹Новгородцева И.В., ¹Санникова Ю.П.

¹ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: vyatkaent@mail.ru

²КОГБУЗ «Кировская городская больница № 9», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Дерендяева, 97), e-mail: anton-belousov0@rambler.ru

Проведено комплексное психологическое тестирование личностных особенностей 89 человек: 59 пациентов с токсико-аллергической формой 2 (ТАФ 2) хронического тонзиллита (ХТ) – основная группа, 30 здоровых субъектов – контрольная группа.

У пациентов с ХТ ТАФ 2, как у мужчин, так и у женщин, достоверно чаще, чем среди здоровых лиц встречаются истерические черты личности: стремление казаться больше, значительнее, чем есть на самом деле, стремление обратить на себя внимание во что бы то ни стало, жажда восхищения, стремление решить проблемы уходом в болезнь. Также у пациентов с ХТ ТАФ 2, как у мужчин, так и у женщин, наиболее часто встречается в чистом виде и в комбинации с другими анозогнозический тип отношения к болезни, характеризующийся пренебрежительным отношением к заболеванию, что необходимо учитывать при их лечении. Взаимосвязи между личностными особенностями пациентов с данной патологией и клиническими проявлениями заболевания в данном исследовании не выявлены (вероятно ввиду небольшой выборки и небольшой длительности заболевания).

Ключевые слова: хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма 2, личностные особенности, психологическое тестирование.

RELATIONSHIP OF TOXICOALLERGIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC TONSILLITIS AND PATIENTS' PERSONAL CHARACTERISTICS

^{1,2}Belousov A. A., ¹Khrabrikov A. N., ¹Novgorodtseva I.V., ¹Sannikova Yu.P.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: vyatkaent@mail.ru

²Kirov City Hospital № 9, Kirov, Russia (610027, Kirov, Derendyaev St., 97), e-mail: anton-belousov0@rambler.ru

Comprehensive psychological testing of personality characteristics of 89 people was conducted: 59 patients with toxic-allergic form 2 (TAF 2) of chronic tonsillitis (CT) – the main group, 30 healthy subjects - the control group.

In patients with CT TAF 2, in both men and women, hysterical personality traits are more common than among healthy individuals: the desire to appear larger, more significant than it actually is, the desire to draw attention to themselves, no matter what. there was a thirst for admiration, a desire to solve the problems of leaving the disease. Also, in patients with CT TAF 2, in both men and women, the most often found in pure form and in combination with other anosognosic type of attitude towards the disease is most common, characterized by a neglect of the disease, which must be taken into account when treating them. The relationship between the personality characteristics of patients with this pathology and the clinical manifestations of the disease in this study were not identified (probably due to the small sample and short duration of the disease).

Key words: chronic tonsillitis, toxic-allergic form 2, personality traits, psychological testing.

Введение

Хронический тонзиллит (ХТ) – одна из самых актуальных проблем современной оториноларинго-

логии. Актуальность данной проблемы не ограничивается областью оториноларингологии, а оказывает значительное влияние на смежные дисциплины

– педиатрию, терапию, нефрологию, кардиологию, ревматологию и другие. Учитывая это, а также исключительную и растущую распространенность этой патологии (14–30% населения) необходимо отметить большую социальную значимость ХТ, осложнения которого ведут к серьезным последствиям [1].

Проблема ХТ, которая активно разрабатывалась в последней четверти прошлого века, в настоящее время отошла на второй план. Большинство институтских, университетских и академических школ, занимавшихся изучением данной проблемы, переключили свои научные интересы на другие области – ринологию, отиатрию. Внимание органов практического здравоохранения к ХТ в последние десятилетия также значительно ослабло: не работает должным образом система диспансерного наблюдения, своевременного хирургического лечения декомпенсированных форм, профилактического лечения, не хватает полноценных статистических данных по вопросам ХТ [1].

В патогенезе ХТ наиболее доказанной является этиологическая роль β -гемолитического стрептококка группы А (БГСА) [2, 3].

В настоящее время известно около 100 различных заболеваний, сопряженных с ХТ [4]. В частности, ХТ оказывает отрицательное влияние на нервную систему в результате сосудисто-дисциркуляторных нарушений и токсического воздействия из очага воспаления, провоцирует нейроэндокринные расстройства, отягощает течение шизофрении [4].

В последнее время в литературе появляется все больше сообщений о постстрептококковых аутоиммунных заболеваниях центральной нервной системы [2]. Спектр постстрептококковых заболеваний центральной нервной системы включает в себя расстройства движения (хорея, тики, дистония, паркинсонизм), психические нарушения (особенно эмоциональные) и расстройства сна [5]. Особенно часто эти заболевания встречаются в детском возрасте, в связи с чем выделены в особую группу – «PANDAS» – Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (детские аутоиммунные нейropsychические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией) [6].

Однако, несмотря на многолетнее изучение проблемы ХТ, некоторые аспекты остаются практически не изучены, в частности, влияние на личностные особенности пациентов. В литературе имеются лишь единичные отрывочные сведения по данному вопросу. Так, Kim JY, Lee CH делают интересное замечание о том, что хирургическое лечение ХТ оказывает положительный эффект не только на физическое здоровье пациентов, но и на их психологическое состояние [7]. Есть данные по изучению клинко-психологических особенностей детей с длительным субфебрилитетом, среди которых были также больные ХТ [8]. Установлено преобладание интровертированного и тревожного типов формирования личности, характеризующихся повышенной эмоциональной возбудимостью, чувствительностью и тревожностью. Установлены особенности психоэмоционального статуса в зависимости от длительности и течения заболевания. При длительном субфебрилитете длительностью более 6 месяцев достоверно чаще отмечался чувствительный тип [8].

Вместе с тем личностные особенности пациентов необходимо учитывать при выборе тактики лече-

ния, ее персонификации, для повышения комплаенса и качества жизни пациентов с данной патологией.

Мы провели исследование, целью которого явилось изучение взаимосвязей токсико-аллергических проявлений ХТ и личностных особенностей пациентов.

Задачи исследования: 1) Изучить личностные особенности и отношение к болезни пациентов с ХТ токсико-аллергической формой 2 (ТАФ 2) путем проведения комплексного психологического тестирования среди них. 2) Выявить взаимосвязи между личностными особенностями пациентов с данной патологией и клиническими проявлениями заболевания.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 89 человек: 59 пациентов с токсико-аллергической формой 2 (ТАФ 2) ХТ (29 мужчин, 30 женщин, средний возраст $26,15 \pm 8,02$) – основная группа, 30 здоровых субъектов (10 мужчин, 20 женщин, средний возраст $25,4 \pm 5,2$ лет) – контрольная группа (рис. 1).

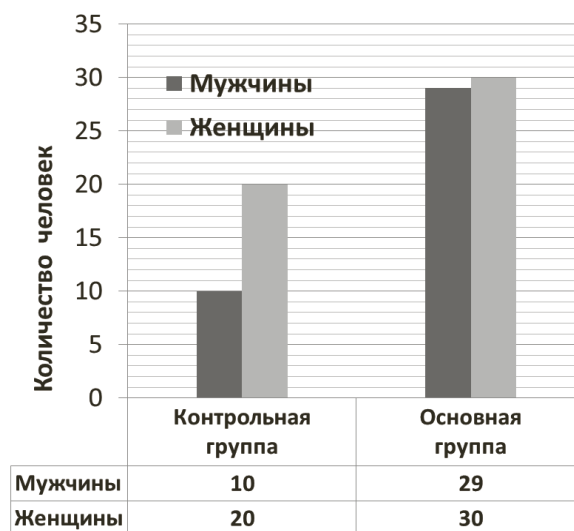


Рис. 1. Распределение по полу в контрольной и основной группах.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) Наличие ХТ ТАФ 2 с длительностью заболевания не менее 1 года. 2) Согласие на психологическое тестирование. 3) Отсутствие иной соматической патологии, способной влиять на психологическое состояние пациента. 4) Отсутствие психической патологии, умственной отсталости.

Критерии включения здоровых субъектов в исследование: 1) Отсутствие соматической, психической патологии, умственной отсталости. 2) Согласие на психологическое тестирование.

В исследовании принимали участие как среди пациентов с ХТ, так и среди здоровых, лица, не принимающие психоактивные вещества (ПАВ).

Диагноз ХТ устанавливался в соответствии с классификацией Преображенского Б.С. – Пальчуна В.Т. (1974) [3]. В исследовании приняли участие пациенты с ТАФ 2 ХТ, находившиеся на лечении в оториноларингологическом отделении КОГБУЗ «Кировская городская больница № 9» с января по декабрь 2018 года.

Обследование включало: общеклинические лабораторные, инструментальные методы исследования; ревмопробы (АСЛО, СРБ, РФ); бактериологическое исследование отделяемого из лакун небных миндалин, содержимого абсцессов ротоглотки.

Проведенное хирургическое лечение (рис. 2). 11 пациентам была выполнена плановая тонзиллэктомия. 47 человек поступили экстренно с местным сопряженным с ХТ заболеванием – паратонзиллярным абсцессом, 1 – с парафарингеальным абсцессом. 45 пациентам было выполнено вскрытие абсцесса, 3 – абсцесстонзиллэктомия.

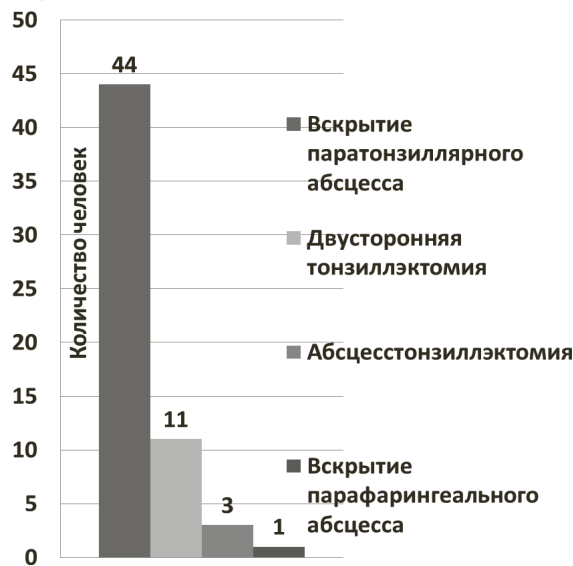


Рис. 2. Проведенное хирургическое лечение у пациентов с ХТ ТАФ 2.

Для оценки особенностей личности пациентов проводилось психологическое тестирование за 2–3 дня до выписки, включавшее тест СМОЛ (сокращенный многофакторный опросник для исследования личности) [9, 10], для измерения личностной и реактивной тревожности использовался тест «Шкала тревоги» (Ч.Д. Спилбергер, Ю.Л. Ханин) [11–13], уровень депрессивных проявлений определялся с помощью теста «Шкала самооценки депрессии Цунга» (В.В. К. Цунг, Т.И. Балашова) [14], выявление типа отношения к болезни среди пациентов проводилось с помощью тестовой методики ТОБОЛ [15, 16].

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик 1 – StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался критерий Манна – Уитни. Рассчитанные значения критерия Манна – Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости ($p=0,05$): в том случае, если рассчитанное значение было равно или меньше кри-

тического, признавалась статистическая значимость различий.

С целью изучения связи между показателями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Результаты и их обсуждение

У большинства пациентов выявлены изменения лабораторных показателей и ЭКГ, выходящие за границы нормы (рис. 3): у 19 пациентов (32,2%) показатель АСЛО был повышен и находился в пределах 2501–300 Ед/л, повышены показатели СРБ у 35 человек (59,3%), лейкоцитоз со сдвигом влево у 41 пациента (69,4%), у 21 (35,6%) – синусовая тахикардия на ЭКГ.

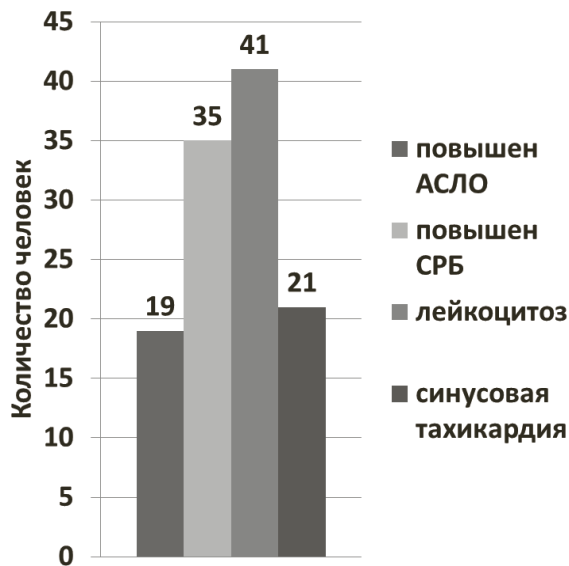


Рис. 3. Изменения лабораторных показателей и ЭКГ у пациентов с ХТ ТАФ 2.

По данным бактериологического исследования содержимого абсцессов ротоглотки (рис. 4), у большинства пациентов (48,9%) обнаружена монофлора, представленная *Staphylococcus aureus*.

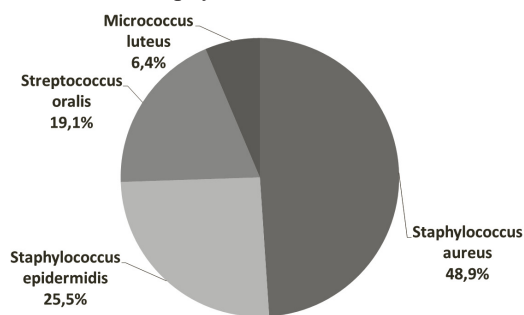


Рис. 4. Результаты бактериологического исследования содержимого абсцессов ротоглотки у пациентов с ХТ ТАФ 2 (частота встречаемости).

По данным бактериологического исследования содержимого лакун небных миндалин (рис. 5), удаленных при плановой тонзиллэктомии, у большинства пациентов обнаружены микробные ассоциации, в которых преобладал *Staphylococcus aureus* (45,5%).

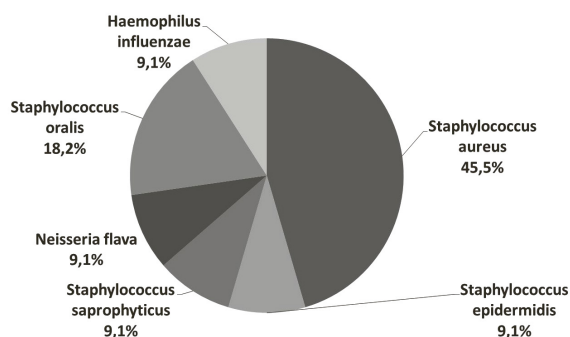


Рис. 5. Результаты бактериологического исследования содержимого лакун небных миндалин, удаленных при плановой тонзиллэктомии, у пациентов с ХТ ТАФ 2 (частота встречаемости).

Средняя продолжительность заболевания ХТ составила $2,3 \pm 1,1$ года.

По тесту СМОЛ у больных с ТАФ 2 ХТ показатели по базисным шкалам имели широкий разброс от 25 до 79 Т-баллов. 10,2% больных ТАФ 2 ХТ (6 человек) имели уровень показателей СМОЛ по одной или нескольким шкалам выше нормальных значений (более 70 Т-баллов). Распределение балльных показателей по использованным тестовым методикам отличалось от нормального, поэтому использовались непараметрические критерии сравнения. Показатели по шкале истерии СМОЛ в группе ТАФ 2 ХТ оказались достоверно выше, чем аналогичные показатели в группе здоровых $49,3 \pm 9,5$ и $42,8 \pm 8,1$ (критерий Манна – Уитни, $p=0,009$).

Показатели по шкале истерии теста СМОЛ в основной группе оказались достоверно выше, чем аналогичные показатели в контрольной группе: $49,3 \pm 9,5$ и $42,8 \pm 8,1$ соответственно (критерий Манна – Уитни, $p=0,009$).

При анализе показателей других базисных шкал теста СМОЛ (рис. 6) статистически достоверного различия между основной и контрольной группами не выявлено (критерий Манна – Уитни, $p>0,05$).

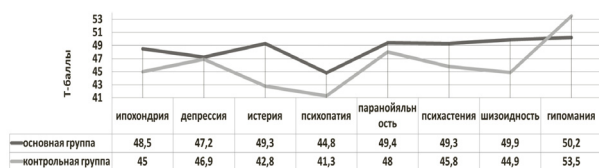


Рис. 6. Усредненный профиль по базисным шкалам теста СМОЛ основной и контрольной группы.

Показатели по шкале истерии теста СМОЛ у мужчин в основной группе оказались достоверно выше, чем аналогичные показатели у мужчин в контрольной группе: $47,24 \pm 8,37$ и $38,0 \pm 3,83$ соответственно (критерий Манна – Уитни, $p=0,008$).

Показатели по шкале истерии теста СМОЛ у женщин в основной группе также оказались достоверно выше, чем аналогичные показатели у женщин в контрольной группе: $51,36 \pm 10,12$ и $44,0 \pm 8,55$ соответственно (критерий Манна – Уитни, $p=0,009$).

Причем показатели по шкале истерии у женщин в основной группе оказались достоверно выше, чем у мужчин в этой же группе ($51,36 \pm 10,12$ и $47,24 \pm 8,37$ соответственно, критерий Манна – Уитни, $p=0,01$).

Показатели по шкале истерии у женщин в контрольной группе оказались достоверно выше, чем у мужчин в этой же группе ($44,0 \pm 8,37$ и $38,0 \pm 3,83$ соответственно, критерий Манна – Уитни, $p=0,02$).

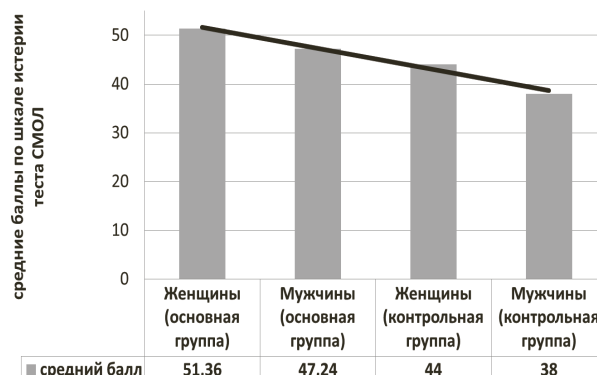


Рис. 7. Гендерные особенности по шкале истерии теста СМОЛ в основной и контрольной группах. Линия тренда показывает достоверное снижение показателей.

Для пациентов с высокими значениями по шкале истерии теста СМОЛ характерно использование симптомов соматического заболевания как средства избегания ответственности. Все проблемы разрешаются уходом в болезнь. Главными особенностями таких людей являются стремление казаться больше, значительнее, чем есть на самом деле, стремление обратить на себя внимание во что бы то ни стало, жажда восхищения.

При анализе показателей других базисных шкал СМОЛ, ситуативной, личностной тревожности, депрессии статистически достоверного различия между группой ТАФ 2 ХТ и группой здоровых лиц нет (критерий Манна – Уитни, $p>0,05$) (рис. 8, 9).

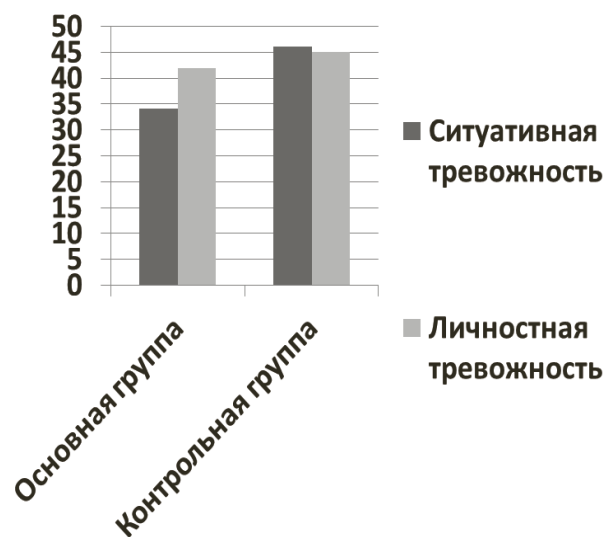


Рис. 8. Показатели личностной и ситуативной тревожности в основной и контрольной группах.

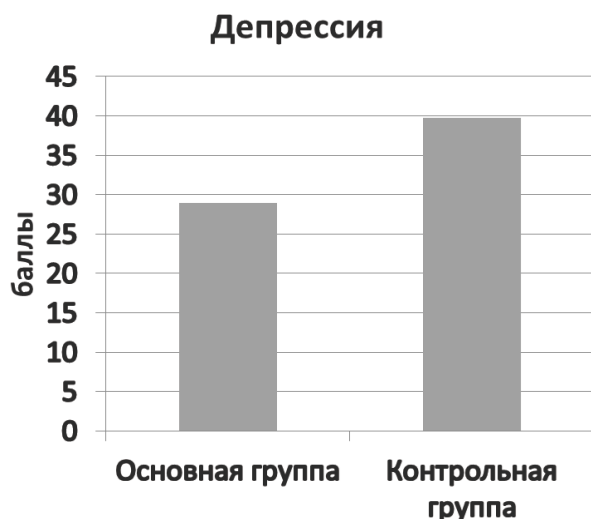


Рис. 9. Показатели уровня депрессии в основной и контрольной группах.

По тесту ТОБОЛ «чистый» тип отношения к болезни выявлен у 28 пациентов (47,4%), среди них преобладал анозогнозический (отрицание болезни) – у 25 человек (42,4%), эргопатический («уход от болезни в работу») – у 3 человек (5,1%). Гармоничный тип (реалистичный, взвешенный) ни у кого не выявлен. У 23 человек (39,0%) определен «смешанный» тип отношения к болезни (сочетание 2–3 основных типов), у 8 (13,6%) – «диффузный» (сочетание 4 и более основных типов). Среди «чистых», «смешанных», «диффузных» типов отношения к болезни, как среди мужчин, так и среди женщин, наиболее часто встречается как в чистом виде, так и в комбинации с другими анозогнозический тип. У пациентов с преобладающим анозогнозическим типом отношения к болезни, которые доминируют в выборке больных с ХТ и составляют 76,3%, характерно активное отбрасывание мысли о болезни, о возможных ее последствиях, вплоть до отрицания очевидного. При признании болезни – отбрасывание мыслей о возможных ее последствиях. Наблюдаются отчетливые тенденции рассматривать симптомы болезни как проявления «несерьезных» заболеваний или случайных колебаний самочувствия. В связи с этим нередко характерны отказ от врачебного обследования и лечения, желание «разобраться самому» и «обойтись своими средствами», надежда на то, что «само все обойдется», что создает значительные риски ухудшения течения и исхода заболевания, требует особого внимания врача.

Корреляционная связь между длительностью заболевания ХТ, лабораторными показателями, данными бактериологического исследования отделяемого лакун небных миндалин, содержимого абсцессов ротоглотки и показателями шкал СМОЛ, тревожности, депрессии отсутствует (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $r_s=0$).

Выводы

1. У пациентов с ХТ ТАФ 2, как у мужчин, так и у женщин, достоверно чаще, чем среди здоровых лиц, встречаются истерические черты личности: стремление казаться больше, значительнее, чем есть на самом деле, стремление обратить на себя внима-

ние во что бы то ни стало, жажда восхищения, стремление решить проблемы уходом в болезнь.

2. Как у мужчин, так и у женщин с ХТ ТАФ 2, наиболее часто встречается, как в чистом виде, так и в комбинации с другими, анозогнозический тип отношения к болезни, характеризующийся пренебрежительным отношением к заболеванию, ухудшающим качество лечения и создающим риски неблагоприятных исходов заболевания. Это необходимо учитывать при их лечении.

3. Взаимосвязи между личностными особенностями пациентов с данной патологией и клиническими проявлениями заболевания в данном исследовании не выявлены (вероятно ввиду небольшой выборки и небольшой длительности заболевания).

4. Всех пациентов с ХТ ТАФ 2 необходимо направлять на консультацию к клиническому психологу для отбора лиц, требующих его сопровождения в лечении.

5. Требуется дальнейшее более глубокое и всестороннее изучение токсико-аллергических проявлений ХТ и личностных особенностей пациентов на более репрезентативной выборке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/ References

1. Резолюция совета экспертов Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов // Российская оториноларингология. 2018. № 2 (93). С. 9–10. [Resolution of the Council of experts of the National medical Association of otorhinolaryngologists. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2018. 2(93): 9–10 (In Russ.)]
2. Мальцева Г.С. Стрептококковая инфекция при хроническом тонзиллите // *Consilium Medicum*. 2009. № 3. С. 71–77. [Maltseva G.S. Streptococcal infection in chronic tonsillitis. *Consilium Medicum*. 2009;3:71–77 (In Russ.)]
3. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Артемьев М.Е. и др. Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острых гнойных заболеваниях ЛОР-органов // *Вестник оториноларингологии*. 2004. № 5. С. 4–8. [Palchun V. T., Kunelskaya N. L., Artemev M. E. et al. Microbial landscape and ways of rational antibiotic therapy in acute purulent diseases of ENT organs. *Vestnik otorinolaringologii*. 2004. 5: 4–8. (In Russ.)]
4. Овчинников А.Ю. Славский А.Н. Фетисов И.С. Хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания // *Русский медицинский журнал*. 1999 г. № 7. С. 309–311. [Ovchinnikov A. Yu., Slavsky A.N., Fetisov I.S. Chronic tonsillitis and related diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 1999;7: 309–311. (In Russ.)]
5. Dale R.C. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Dev Med Child Neurol*. 2005; 47 (11): 785–91.
6. Heubi C., Shott S.R. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections--an uncommon, but important indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67 (8):837–840.

7. Kim J.Y., Lee C.H. Clinical study on the efficacy of tonsilloadenoidectomy. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1988;454: 265–72.

8. Кизева А.Г. Клинико-психологические особенности детей с длительным субфебрилитетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 23 с. [Kizeva A.G. Kliniko-psikhologicheskie osobennosti detei s dlitel'nyum subfebrilitetom [dissertation]. Moscow, 1997. 23 p. (In Russ.)]

9. Зайцев В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult // Психологический журнал. 1981. № 3. С. 118–123. [Zaitsev V.P. Variant of psychological test Mini-Mult. *Psikhologicheskii zhurnal.* 1981;3: 118–123. (In Russ.)]

10. Зайцев В.П. Психологический тест СМОЛ // Актуальные вопросы восстановительной медицины. 2004. № 2. С. 17–19. [Zaitsev V.P. Psychological test of RESINS. *Aktualnye voprosy vosstanovitelnoi meditsiny.* 2004;2:17–19. (In Russ.)]

11. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: практическое руководство по психологической диагностике. Санкт-Петербург: Речь, 2005. [Batarshv A. V. Bazovye psikhologicheskie svoistva i samoopredelenie lichnosti: prakticheskoe rukovodstvo po psikhologicheskoi diagnostike. Sankt-Peterburg: Rech; 2005. (In Russ.)]

12. Диагностики эмоционально-нравственно-го развития / Ред. и сост. И.Б. Дерманова. Санкт-Петербург: Речь, 2002. [Dermanova I.B., editor. Diagnostiki emotsionalno-nravstvennogo razvitiya. Sankt-Peterburg: Rech; 2002. (In Russ.)]

13. Практикум по психологии состояний: учебное пособие / Под ред. проф. О.А. Прохорова. Санкт-Петербург: Речь, 2004. [Prokhorova O.A., editor. Praktikum po psikhologii sostoyanii: uchebnoe posobie. Sankt-Peterburg: Rech; 2004. (In Russ.)]

14. Zung W. A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry.* 1965. Jan. 12. P. 63–70.

15. Психологическая диагностика отношения к болезни: пособие для врачей. СПб НИПНИ им. Бехтерева. Санкт-Петербург, 2005 г. [Psikhologicheskaya diagnostika otnosheniya k bolezni: posobie dlya vrachei. SPb NIPNI im. Bekhtereva. St-Petersburg, 2005. (In Russ.)]

16. Методики психологической диагностики больных с эндогенными расстройствами. Усовершенствованная медицинская технология. СПб НИПНИ им. Бехтерева. Санкт-Петербург, 2007 г. [Metodiki psikhologicheskoi diagnostiki bolnykh s endogennymi rasstroistvami. Usovershenstvovannaya meditsinskaya tekhnologiya. SPb NIPNI im. Bekhtereva. St-Petersburg, 2007. (In Russ.)]

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

УДК 617-089-053.31:614.2

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10041

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ НОВОРОЖДЕННЫМ В СУРГУТСКОМ КЛИНИЧЕСКОМ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ (ПРИМЕР РЕГИОНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ И РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ЗА 2008–2018 ГГ.)

¹Присуха И.Н., ^{1,2}Белоцерковцева Л.Д., ¹Лизин К.А., ¹Лозиков М.О., ³Сахаров С.П.

¹БУ ХМАО-Югры «Сургутский клинический перинатальный центр», Сургут, Россия (628415, г. Сургут, ул. Губкина, 1), e-mail: prisuha_igor@mail.ru.

²БУ ВО ХМАО-Югры Сургутский государственный университет, медицинский институт, Сургут, Россия (628408, г. Сургут, пр. Ленина, 1)

³ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия (625026, г. Тюмень, ул. Одесская, 52)

Цель: анализ результатов работы отделения неонатальной хирургии в университетской клинике БУ ХМАО-Югры «Сургутский клинический перинатальный центр» (СКПЦ).

В статье изложены особенности становления хирургической помощи новорожденным в неонатальном блоке крупного перинатального центра за период 2008–2018 гг., подчеркнута приверженность научным и практическим основам в организации неонатальной хирургии (участие в деятельности пренатального консилиума и маршрутизации беременных, полный отказ от транспортировки новорожденных, этапность выхаживания). Проведен анализ полученных результатов лечения 603 новорожденных детей по поводу врожденных пороков развития (атрезии пищевода, врожденной кишечной непроходимости, аноректальных мальформаций, диафрагмальных грыж) и приобретенной патологии (некротизирующего энтероколита). Предложенная модель работы региональной клиники позволяет снизить летальность и проводить хирургическую реабилитацию на этапах выхаживания при ежегодной госпитализации и хирургическом лечении 90–130 новорожденных пациентов.

Ключевые слова: отказ от транспортировки, неонатальная хирургия, снижение летальности, хирургическая реабилитация на этапах выхаживания.

NEONATAL SURGICAL PRACTICE IN SURGUT CLINICAL PERINATAL CENTER (EXAMPLE OF THE REGIONAL MODEL AND THE RESULTS OF THE WORK IN 2008–2018)

¹Prisukha I.N., ^{1,2}Belotserkovtseva L.D., ¹Lizin K.A., ¹Lozikov M.O., ³Sakharov S.P.

¹Surgut Clinical Perinatal Centre, Surgut, Russia (628415, Surgut, Gubkin St., 1), e-mail: prisuha_igor@mail.ru

²Surgut State University, medical institute, Surgut, Russia (628408, Lenin St., 1)

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625026, Odesskaya St., 52)

The article is aimed to analyze the work of the department of neonatal surgery at the university clinic of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Ugra Surgut Clinical Perinatal Center. The article outlines the development of surgical care for newborns at the university clinic in 2008–2018. Much attention is paid to scientific and practical base in organizing neonatal surgery at the perinatal center (participation in consultations and pregnant women routing, complete refusal from transportation of newborns, stage-by-stage approach to nursing). The results of treatment of 603 newborns for congenital malformations (esophageal atresia, congenital intestinal obstruction, anorectal malformations, diaphragmatic hernia) and acquired pathologies (necrotizing enterocolitis) are described. The proposed model of work of the regional clinic allows for mortality reduction and carrying out surgical rehabilitation at the stage of nursing when 90–130 surgical patients are hospitalized and treated annually.

Key words: refusal from transportation, neonatal surgery, reduced mortality, surgical rehabilitation at the nursing stage.

Введение

Уровень младенческой смертности является одним из важнейших показателей работоспособности системы охраны здоровья населения и привлекает пристальное внимание общественности вкупе с множеством других индикаторов, отображающих социально-экономическое благополучие жителей любого

региона. Указом Президента РФ регламентирован порядок использования данного параметра медицинской статистики – в оценке эффективности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации («Об оценке эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов РФ», от 28 июня 2007 г., в редакции от 28.04.2008 и 13.05.2010

№ 579). Наибольший уровень младенческой смертности регистрируется в период родоразрешения (показатели мертворождаемости и перинатальной смертности) и в первый месяц жизни после родов (показатель неонатальной смертности). Наличие врожденных пороков развития существенно повышает младенческую смертность, возможности борьбы с которой опосредованно отражают уровень финансирования и развития органов регионального здравоохранения [1, 2].

Среди младенцев частота пороков развития, выявляемых сразу после рождения, колеблется от 2,5 до 4,5%, а с учетом состояний, обусловленных анатомическими дефектами внутренних органов и выявляемых в течение первого года жизни, повышается до 5%, при этом – врожденные аномалии (мальформации) являются причиной смертности в 25–30% [3–5]. По данным ВОЗ, в мире ежегодно рождается 4–6% детей с врожденными пороками развития, летальность при наличии которых достигает 30–40%.

Несмотря на прогресс в развитии детской хирургии, реаниматологии и анестезиологии, а также современных возможностей выхаживания в РФ, показатель смертности по причине врожденных пороков развития и заболеваний новорожденных в нашей стране остается в 1,5–2 раза выше, чем в большинстве стран Западной Европы и Японии [6].

Пациенты, нуждающиеся в хирургической коррекции в раннем неонатальном периоде, представляют собой группу высокого риска по развитию инфекционных осложнений. С одной стороны, хирургическая травма наносит урон всем звеньям иммунной системы новорожденного, риски инфицирования повышаются в связи с использованием многочисленных инвазивных диагностических и лечебных процедур. С другой стороны, при длительной госпитализации, особенно в условиях реанимационного отделения, неизбежна контаминация ребенка госпитальными микроорганизмами, что индуцирует угнетение иммунной системы и определяет утрату способности адекватно реагировать на бактериальную инвазию [7].

Только комплексным решением множества специфических проблем новорожденных, и тем более недоношенных детей, возможно достижение прогресса в результатах лечения хирургических состояний и выхаживания этой группы пациентов.

Организация неонатальной хирургической помощи должна включать следующие ключевые аспекты: 1) совершенствование антенатальной диагностики; 2) оптимизацию стандартов в работе неонатолога и детского хирурга родильного дома; 3) внедрение протоколов диагностики и лечения с формированием алгоритмов предоперационных обследований, подготовки, транспортировки из родильного дома в специализированный детский хирургический стационар (или полный отказ от транспортировки); 4) выбор оптимальных тактических решений оперативной коррекции; 5) развитие и внедрение методов минимально инвазивных вмешательств; 6) обеспечение преемственности между службами неонатального блока и реабилитационными структурами после «второго этапа выхаживания» [8–10].

По мере решения проблемы снижения заболеваемости и смертности доношенных новорожденных все более актуальной становится задача повышения качества медицинской помощи недоношенным,

включая детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Выхаживание крайне незрелых младенцев стало возможным благодаря технологическим прорывам в механической вентиляции легких, в эффективной профилактике и терапии синдрома дыхательных расстройств [11]. Тем не менее, непреодолима прямая зависимость между низким гестационным возрастом и высокой летальностью детей с ОНМТ, каждая неделя внутриутробного развития повышает «резервы» выживаемости пациентов [12].

В зависимости от региональных особенностей в разных областях, краях нашей большой страны работают 4 модели оказания хирургической помощи новорожденным детям: 1) специализированный центр хирургии новорожденных, в котором происходит концентрация значительного числа пациентов с врожденными пороками развития; 2) отделение хирургии новорожденных (отделение неонатальной хирургии) при перинатальном центре; 3) отделение хирургии и реанимации новорожденных в составе детской хирургической клиники региона (области, края, округа); 4) группа неонатальных хирургов и неонатальных анестезиологов–реаниматологов в составе детской хирургической клиники региона [13–16].

Анализ структуры хирургической патологии у детей периода новорожденности в отдельно взятом регионе, а также аудит результатов их лечения и выхаживания помогут местному здравоохранению в плане долгосрочного планирования (объемов работы и потребностей оснащения, кадрового обеспечения, возможных путей, этапов маршрутизации редко встречаемой патологии, требующей высококвалифицированной медицинской помощи).

Материал и методы

Для оценки становления специализированной помощи при хирургической патологии у новорожденных использовали информационно-статистические материалы БУ ХМАО-Югры СКПЦ за 2008–2018 гг., обобщившие результаты диагностики и лечения 603 новорожденных детей с различными врожденными пороками развития и приобретенными состояниями, которым было выполнено 936 различных оперативных вмешательств. При достаточном объеме выборки клинических исследований расчеты проведены с помощью калькулятора. Тест на нормальность распределения не проводился в связи с большим количеством качественных данных.

В работе приведена хронология формирования региональной модели хирургической помощи новорожденным в прикрепленном к СКПЦ кластере Ханты-Мансийского автономного округа-Югры.

На базе учреждения родовспоможения III уровня (окружного значения) к началу 2008 г. функционировал пренатальный консилиум, выполняющий маршрутизацию женщин с тяжелым и осложненным течением беременности и с выявленными антенатально пороками развития плода. К тому времени уже были развернуты два этапа выхаживания новорожденных. Хирургическая помощь новорожденным до 2008 года оказывалась врачами – детскими хирургами городской клинической больницы, работавшими по совместительству.

В основании всей неонатальной службы СКПЦ особое место заняло отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) с вы-

сокопрофессиональной командой детских реаниматологов-анестезиологов, медицинских сестер. Реабилитационные функции взяло на себя отделение второго этапа выхаживания – отделение патологии новорожденных. Был определен круг подготовленных и опытных специалистов, которые способны качественно проводить диагностику в любое время суток и определять тактические решения в большинстве клинических ситуаций.

В период 2008–2012 гг. в составе ОРИТН перинатального центра была создана группа хирургов-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов-неонатологов, которые прошли обучение и переподготовку по хирургии новорожденных на центральных базах в нашей стране (Санкт-Петербург, Москва) и в университетских клиниках Германии (Галле, Мюнхен).

Оперативная активность ограничивалась отсутствием должных условий. Неотложные вмешательства изначально выполнялись на реанимационных местах пациентов – лапароцентез и лапаротомии при некротизирующем энтероколите (НЭК) и при спонтанной перфорации кишечника (СПК), клипирование открытого артериального протока (ОАП), силопластика (при гастрошизисе) [17]. Открытие и оснащение детского операционного блока ускорили развитие неонатальной хирургии.

С 2013 г. в структуре СКПЦ образовано отделение неонатальной хирургии, что позволило создать систему оказания помощи новорожденным, прежде всего порядок диагностики и лечения острых хирургических состояний силами хирургов-неонатологов. Было продолжено совершенствование системы пренатальной диагностики: в состав пренатального консилиума включены детский уролог, кардиохирург, хирург-неонатолог.

Кроме того, при работе в ОРИТН специалистами были выделены когорты пациентов для динамического мониторинга состояния (новорожденных с пограничной патологией, требующей дифференциальной диагностики) и определены четкие тактические установки курации. К этому времени стали использоваться возможности двух операционных, оснащенных прекрасным инструментарием, шовным материалом, современной оптической и электрохирургической аппаратурой, инструментами и эндовидеохирургическим комплексом («Karl Storz»).

Становление работы отделения неонатальной хирургии и формирование тактических установок происходили в условиях неукоснительного соблюдения основных принципов детской хирургии и принятых клинических протоколов. Судьба каждого пациента отслеживается лично руководителем от пренатального консилиума до реабилитационного этапа.

Наиболее опытные специалисты привлечены к осуществлению анестезиологических пособий и к выхаживанию после операции новорожденных пациентов в ОРИТН-2. Все оперативные вмешательства у новорожденных выполняются одной хирургической бригадой: 3 хирурга и 4 анестезиолога-реаниматолога. В необходимых случаях привлекаются узкопрофильные специалисты.

Результаты и их обсуждение

Атрезия пищевода. За 10 лет прооперированы в клинике 18 пациентов (1–3 ежегодно), большинство из них – с дистальным трахеопищеводным свищем.

Практически всегда осуществляем внеплевральный доступ к средостению и первичный эзофагоэзофагоанастомоз. Операцию завершаем дренированием средостения. В случаях значительного натяжения в зоне анастомоза использовали пролонгированную миорелаксацию. «Калибровочное» бужирование по струне выполнено всем пациентам.

В двух случаях значительный диастаз препятствовал выполнению анастомоза; из них у одного пациента – видоизмененная попытка элонгации пищевода по Kimura не была завершена из-за развившихся септических осложнений, от которых пациент умер. У другого ребенка процедура Foker [18] позволила спустя 7 суток выполнить анастомоз. Тем не менее, несмотря на функционирование анастомоза, пациент с множественными пороками развития умер впоследствии (в сроки более 3 месяцев после операции) на базе другого лечебного учреждения. В связи с малым количеством пациентов, при высокой степени ответственности за результат торакоскопическое решение не проводили.

В течение 1 периода (2008–2012) выполнялась коррекция этого порока 3 пациентам, из которых 1 умер (летальность 33,3% за период); во втором периоде пролечено 15 детей, 1 умер (летальность 6,66% за период).

Дуоденальная непроходимость. За весь обозреваемый период 2008–2018 гг. оперировано 19 детей. В качестве оперативного решения при атрезии двенадцатиперстной кишки использован «diamond-shaped» ромбовидный анастомоз по Kimura, при синдроме Ледда – операция, названная именем автора. Осложнений и летальности не было. Перспективой является внедрение лапароскопических технологий [19].

Врожденная тонкокишечная непроходимость (пороки развития тощей и подвздошной кишок). Оперативное лечение выполнено 16 пациентам, большинство из них (62,5%; n=10) – с атрезией подвздошной кишки. Предпочтительно использовано наложение адаптированного межкишечного анастомоза. В случаях со значительной разницей диаметров анастомозируемых сегментов выполнен Т-образный анастомоз с проксимальной энтеростомией (по Santulli) [20]. Осложнений и летальности не было.

Пороки развития толстой кишки, болезнь Гиршпрунга и аноректальные пороки (n=15); в большинстве случаев 60% (n=9) – атрезии ануса и прямой кишки. Тактически первичные аноректопластики не выполняли – всем пациентам выполнена колостомия [21]. После полного обследования радикальная операция и закрытие стомы осуществлялось на других этапах оказания помощи (Нижевартовская ОДКБ, Филатовская больница г. Москвы, РДКБ).

Омфалоцеле и гастрошизис. В группе оперированных 32 пациента, из них гастрошизисом страдали 27 и омфалоцеле – 5. Хирургическая тактика сходна в случаях висцеро-абдоминальной диспропорции и заключалась в применении временной аллопластики (силопластики) передней брюшной стенки [22]. При гастрошизисе, в отсутствие висцеро-абдоминальной диспропорции, – после одномоментного вправления внутренних органов применяем дренирование брюшной полости на 48 часов. У 5 пациентов с гастрошизисом диагностированы сочетания с атрезией тонкого кишечника; для их лечения использовали Т-образное анастомозирование с проксимальной энтеростомой по Santulli.

Два из 5 пациентов имели множественные атрезии, один перенес вынужденную субтотальную резекцию кишечника и впоследствии умер в отдаленном периоде по причине осложненной синдрома короткой тонкой кишки. Методику Bianchi (безнаркозного погружения органов в брюшную полость) не используем. Таким образом, умер 1 пациент; летальность при гастрошизисе 3,7%, а в группе пациентов сочетания с атрезией тонкой кишки – 20%.

Диафрагмальные грыжи диагностированы у 22 детей, из них 5 умерло, не дожив до операции, с высокой степенью легочной гипертензии, в том числе с полным отсутствием правого или 2 куполов диафрагмы. Антенатально порок был диагностирован у всех, но будущие матери приняли решение вынашивать беременность в любом случае.

Нами внедрен торакоскопический метод оперирования [23], который мы использовали в 8 случаях; в 12,5% (у 1 из них) произошел рецидив грыжи в отдаленном периоде – через 10 месяцев. Одна пациентка после торакоскопической операции внезапно умерла на 8 сутки от сердечно-сосудистой недостаточности (на секции – фиброэластоз миокарда). Оперированные традиционно дети выжили все, хирургических осложнений не было.

Наиболее грозным приобретенным заболеванием бесспорно является некротизирующий энтероколит (НЭК), который чаще поражает «выживших» недоношенных детей. За период с 2008 по 2018 гг. по поводу некротизирующего энтероколита пролечено всего 102 пациента: мальчиков – 59; девочек – 43. «Хирургическим» НЭК страдали 56 младенцев, а с подозрением на заболевание (пре-НЭК) получали консервативное лечение 46 пациентов.

По массе тела при рождении пациенты распределились на 4 группы: до 1000 г – 48,03% (n=49); от 1000 до 1500 – 30,39% (n=31); от 1500 – 2000 – 15,68% (n=16); более 2000 – 5,88% (n=6). По гестационному возрасту (ГВ): до 28 нед – 45,09% (n= 46); от 28 нед до 32 нед – 40,19% (n=41); от 32 и старше – 14,7% (n=15). Беременности отягощены и в 95,5% случаев завершились преждевременно. Все пациенты имели тяжелую сопутствующую патологию, из которой наиболее часто диагностированы крайняя незрелость (32,5%), ОАП (26,5%), СДР (31,8%), сепсис (19,7%), ВЖК (18,8%); БЛД (15,1%).

При подозрении на НЭК – протоколом определен комплекс мер, направленных на предотвращение развития заболевания, что включало: своевременный перевод ребенка на парентеральное питание, адекватную коррекцию гемодинамики, коррекцию кислотно-основного состояния, антибактериальную терапию с мониторингом колонизации организма новорожденного патогенной и условно-патогенной микрофлорой и последующее постепенное возобновление энтеральной нагрузки [24].

За период 2008–2012 гг. оперативное лечение по поводу НЭК выполнили 22 детям, консервативная терапия привела к успеху у 10 пациентов. В этом периоде к вмешательствам у пациентов прибегали в случаях явных признаков перфорации полых органов или при отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии. Спектр оперативных пособий включал в себя: лапароцентез; лапаротомию с резекцией пораженных участков кишечника и двойной энтеростомией; однократно выполнен разгрузочный T-образный анастомоз с энтеростомией.

Начато использование диагностической лапароскопии, продемонстрировавшей результативность. Очень скоро пришло убеждение, что лапароцентез эффективен лишь как паллиативный метод для купирования abdominal compartment syndrome на период подготовки к лапаротомии, а не как основной вид оперативного лечения. Неоднократно приходилось выполнять программированные релапаротомии (по типу «second look») в случаях обнаружения сомнительной жизнеспособности протяженной части кишечника, либо при обширном «мозаичном» поражении. После оперативного лечения в различные сроки умерло за 1 период 10 новорожденных: 6 мальчиков и 4 девочки, у которых поражение охватывало значительные по протяженности участки тонкой и толстой кишки. Большинство умерших 80% (6 мальчиков и 2 девочки) – дети с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении и гестационным возрастом до 28 нед. Причиной смерти в 40% (n=4) случаях явилась полиорганная недостаточность, обусловленная эндотоксикозом (сепсис) и интраабдоминальной компрессией – в 3 случаях выполнен лапароцентез, в 1 – лапаростома.

Умерли за пределами сроков «раннего» послеоперационного периода 60% (n=6) пациентов, которые перенесли «волны» сепсиса и осложнения длительного полного парентерального питания (холестатический гепатит) при синдроме короткой кишки.

Во 2 периоде (2013–2018 гг.) оперативную помощь по поводу НЭК оказывали 34 детям, консервативное ведение было эффективным у 36 пациентов. В это время начата работа по вновь утвержденному клиническому протоколу. Концептуально изменилась хирургическая тактика: если при клинической и лабораторной верификации НЭК выявлялись лучевые признаки поражения кишечника до перфорации полного органа – стабильное состояние пациента стало расцениваться нами как «окно возможностей», в котором и предоставлялся единственный шанс, когда экстренное оперативное вмешательство является показанным и своевременным. В этот период времени начали активно использовать лапароскопию в качестве диагностического метода; визуально оценивая состояние кишечника, мы убедились в оправданности этого тактического нововведения.

Несмотря на триумфальное внедрение лапароскопии в детской хирургии, объемы и продолжительность операций у новорожденных в большинстве случаев определяют необходимость выполнения конверсии. После резекции пораженного кишечника завершение оперативного вмешательства – двойная энтеростомия, либо – первичный открытый T-образный анастомоз с проксимальной энтеростомией по Santulli / с дистальной энтеростомией по Bishop. Редчайшие случаи деструкции червеобразного отростка (локальная форма НЭК) потребовали выполнения аппендэктомии.

За 2013–2018 гг. в различные сроки после оперативного лечения умерло 7 пациентов с «хирургическим» НЭК: 5 мальчиков и 2 девочки. Большинство умерших 57,14% n=4 (3 мальчика и 1 девочка) – дети с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении и гестационным возрастом до 28 нед. В 2 случаях гибель пациентов была обусловлена эндотоксикозом и шоком в ближайшие часы после операции, но в большинстве других смертей определяющее значение имело волнообразное течение септиче-

го процесса. В результате изменений хирургической тактики при НЭК достигнуто снижение летальности более чем в 2 раза (с 45,45 % до 20,58%) [25].

Обобщая, следует заметить, что кроме оказания помощи при разнообразной абдоминальной патологии получили развитие актуальные специализированные направления: эндовидеохирургическое, кардиохирургическое, нейрохирургическое и оперативная (лазерная) офтальмология, использование достижений которых позволяют осуществлять реабилитацию пациентов на этапах выхаживания (рис 1).

За анализируемый период были оперированы 603 новорожденных ребенка с врожденными пороками развития и приобретенными состояниями, которым выполнено 936 различных вмешательств. Исключены из когорты анализа пациенты, потребовавшие выполнения венесекции и прочих небольших вмешательств.

За 1 период (2008–2012 гг.) в хирургической помощи нуждались 154 пациента, из которых недоношенные и крайне незрелые – 37,66% (n=58); им выполнено 187 операций. Во 2 периоде (2013–2018 гг.) требовали хирургической коррекции 449 детей, из них недоношенные – 73,5%(n=330); выполнено 749 различных оперативных пособий. На протяжении обозреваемого времени отмечен рост оперативной активности у новорожденных в СКПЦ. Современная организация работы и маршрутизация больных, внедрение инновационных диагностических и лечебных методов и технологий вместе с передовым научно-практическим опытом оказались способны значительно улучшить качество лечения профильных хирургических пациентов среди новорожденных в условиях нашего стационара.

Кроме снижения летальности в отдельных группах оперированных пациентов, хирурги-неонатологи работают над вопросами хирургической реабилитации пациентов на втором этапе выхаживания, нацеленной на улучшение качества жизни выживших.

В основе достижений лежит комплекс важных организационных мер и целевых затрат: организация специализированного структурного подразделения, открытие и оснащение специализированных операционных, подбор, обучение и повышение квалификации сотрудников – операторов и анестезиологов-реаниматологов, совершенствование оперативной техники и возможностей, отказ от ночных операций в большинстве случаев, постоянная аналитическая работа.

Заключение

Организация детской хирургической службы в неонатальном блоке крупного перинатального центра привносит специализированный порядок в алгоритмы работы педиатрических отделений.

Группа хирургов-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов-неонатологов в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) показала свою эффективность по сравнению с оказанием хирургической помощи в родильном доме «посторонними» дежурными хирургами (с 2008 по 2012 гг.). Создание с 2013 года современного оснащенного отделения неонатальной хирургии на базе мощного ОРИТН перинатального центра позволяет объединить усилия в работе одной команды разных специалистов с высокой степенью ответственности за конечный результат.

Недостатки конкретной модели хирургической помощи новорожденным заключаются в ограниченном количестве пациентов (отсутствие «потока») и ограничении возможностей быстрого накопления опыта работы в команде, научных исследований и легитимности. Положительный аспект не менее существенный: отказ от транспортировки новорожденных детей и оказание им полного объема хирургической помощи на месте способствует снижению летальности. Воплощению в жизнь высоких стандартов оказания хирургической помощи новорожденным требуется законодательное обеспечение и государственное финансирование.

Самой эффективной в России признана система межрегиональных федеральных специализированных центров хирургии новорожденных, в которых путем маршрутизации происходит концентрация новорожденных с хирургической патологией, имеются необходимые технологические возможности и оборудование, опытные коллективы высококлассных специалистов. Наряду с этим идеальным стало бы положение вещей, при котором традиционные центры федерального значения осуществляли бы методическую, организационную помощь и научное руководство, в том числе краткую переподготовку хирургов-неонатологов из групп и отделений неонатальной хирургии при ОРИТН перинатальных центров своего региона.

Такая расширенная система объединит разные формы организации хирургической помощи новорожденным и в большей степени будет соответствовать современной концепции развития отрасли.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Разин М.П., Минаев С.В., Скобелев В.А., Стрелков Н.С. Неотложная хирургия детского возраста: Учебное пособие. М., 2015. [Razin M.P., Minaev S.V., Skobelev V.A., Strelkov N.S. Neotlozhnaya khirurgiya detskogo vozrasta: the Textbook. Moscow, 2015. (In Russ.)]

2. Аксельров М.А., Карпова И.Ю., Пятилышнова О.М. Снижение младенческой смертности от врожденной патологии путем развития хирургии новорожденных // Медицинская наука и здравоохранение Урала. 2018. Т. 19. № 4(96). С. 118–122 [Axelrov M.A., Karpova I.Yu., Pyatilyshnova O.M. Reducing infant mortality from congenital abnormalities through the development of neonatal surgery. *Medical science and public health of the Urals*. 2018;19. (4) -96:118-122. (In Russ.)]

3. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (Путеводитель по клинической генетике). М.: Триада X, 2004. 560 с. [Barashnev Yu.I., Bakharev V.A., Novikov P.V. Diagnostika i lechenie vrozhdennykh i nasledstvennykh zabolevaniy u detei (Putevoditel' po klinicheskoi genetike). Moscow: Triada X, 2004. 560 p. (In Russ.)]

4. Исаков Ю.Ф., Кулаков В.И., Кучеров Ю.И. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорож-

- денным // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 3. С. 15–17 [Isakov Yu.F., Kulakov V.I., Kucherov Yu.I. Congenital malformations: prenatal diagnosis and new concept of care for newborns. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2007;6(3):15–17. (In Russ.)]
5. Whitby E.H. et. al. / Low field strength magnetic resonance imaging of the neonatal brain. *Archives of Disease in Childhood (Fetal and Neonatal)*. 2003;88(3):203–208.
6. Исаков Ю.Ф., Володин Н.Н., Гераськин А.В. Неонатальная хирургия. М.: Династия; 2011. 680 с. [Isakov Yu.F., Volodin N.N., Geraskin A.V. Neonatal'naya khirurgiya. Moscow: Dynastiya; 2011. 680 с. (In Russ.)]
7. Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Разумовский А.Ю., Афуков И.И., Павлушкина Л.В. Мониторинг современных биомаркеров инфекционных осложнений у ребенка 1,5 месяцев с высоким риском послеоперационного сепсиса. // Педиатрия. 2016. Т. 95. № 1. С. 130–136 [Beloborodova N.V., Dmitrieva I.B., Razumovsky A.Yu., Afukov I.I., Pavlushkina L.V. Monitoring of modern biomarkers of infectious complications in a child of 1.5 months with a high risk of postoperative sepsis. *Pediatriya*. 2016;95(1):130–136. (In Russ.)]
8. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н., Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Хаматханова Е.М., Подуровская Ю.Л., Дорофеева Е.И. Совершенствование ранней хирургической помощи детям с врожденными пороками развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 2. С. 12–19 [Baibarina E.N., Degtyarev D.N., Kucherov Yu.I., Zhirkova Yu.V., Khamatkhanova E.M., Podurovskaya Yu.L., Dorofeeva E.I. Improvement of early surgical care for children with congenital malformations. *Rossiiskii vestnik perinatalogii i pediatrii*. 2011;2:12–19. (In Russ.)]
9. Иванов В.В., Аксельров М.А., Аксельров В.М., Белькович С.В., Кострыгин С.В., Толкачев Р.А., Хохлов И.А., Свазян В.В. / Колостомия как первый этап хирургической коррекции пороков развития аноректальной области у новорожденных. // Детская хирургия. 2007. № 2. С. 6–8 [Ivanov V.V., Axelrov M.A., Axelrov V.M., Belkovich S.V., Kostrygin S.V., Tolkachev R.A., Khokhlov I.A., Svazyan V.V. Colostomy as the first stage of surgical correction of malformations of the anorectal region in newborns. *Detskaya khirurgiya*. 2007;2:6–8. (In Russ.)]
10. Организация медицинской помощи новорожденным в Российской Федерации с точки зрения соответствия современным перинатальным технологиям: Руководство по организации и деятельности перинатального центра / Под ред. Н.Н. Володиной, В.И. Кулакова, Р.А. Халфина. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2007. 472 с. [Volodina N.N., Kulakova V.I., Halfina R.A. editors. Organizatsiya meditsinskoi pomoshchi novorozhdennym v Rossiiskoi Federatsii s tochki zreniya sootvetstviya sovremennym perinatal'nym tekhnologiyam: Rukovodstvo po organizatsii i deyatel'nosti perinatal'nogo tsentra. Moscow: GEOTAR-Medicine, 2007. 472 p. (In Russ.)]
11. Буштырев В.А., Дворянинова Л.В., Лаура Н.Б. / Последствия перинатального поражения центральной нервной системы у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. № 4. С. 44–45 [Bushtyrev V.A., Dvoryaninova L.V., Laura N.B. Consequences of perinatal damage to the central nervous system in children born with extremely low body mass. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008; 4:44–45. (In Russ.)]
12. Неонатология: Национальное руководство / Под ред. Н.Н. Володиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 709 с. [Volodin N.N., editor. Neonatologiya: National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 709 p. (In Russ.)]
13. Гераськин А.В., Мокрушина О.Г., Морозов Д.А., Ахунзянов А.А., Гумеров А.А. Состояние и перспективы совершенствования хирургической помощи новорожденным с пороками развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 6. С. 7–12. [Geraskin A.V., Mokrushina O.G., Morozov D.A., Akhunzyanov A.A., Gumerov A.A. Status and prospects of improving surgical care for newborns with developmental disabilities. *Rossiiskii vestnik perinatalogii i pediatrii*. 2009;6:7–12. (In Russ.)]
14. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Хаматханова Е.М., Подуровская Ю.Л., Дорофеева Е.И., Морозов Д.А. Оказание хирургической помощи детям с пороками развития на базе перинатального центра // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011. № 2. С. 9–14. [Kucherov Yu.I., Zhirkova Yu.V., Khamatkhanova E.M., Podurovskaya Yu.L., Dorofeeva E.I., Morozov D.A. Providing surgical care for children with developmental defects on the basis of the perinatal center. *Rossiiskii vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2011 2;9–14. (In Russ.)]
15. Аксельров М.А., Аверин В.И., Дегтярев Ю.Г., Никифоров А.Н., Свазян В.В., Сергиенко Т.В., Емельянова В.А. Аноректальные мальформации. Подход к хирургическому лечению в Тюменской области и Республике Беларусь // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18. № 4(92). С. 76–80 [Akselrov M.A., Averin V.I., Degtyarev Yu.G., Nikiforov A.N., Svazyan V.V., Sergienko T.V., Emelyanova V.A. Anorectal malformations. The approach to surgical treatment in the Tyumen region and the Republic of Belarus. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2017;18(4)-92:76–80. (In Russ.)]
16. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Горемыкин И.В., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю., Антонов М.А., Дерюгина Л.А., Свиридов Н.Н., Чухрова Н.С. Организация хирургической помощи новорожденным (результаты и пример региональной модели) // Детская хирургия. 2015. Т. 19. № 4. С. 36–41. [Morozov D.A., Pimenova E.S., Goremykin I.V., Filippov Yu.V., Gorodkov S.Yu., Antonov M.A., Deryugina L.A., Sviridov N.N., Chukhrova N.S. / Organization of surgical care for newborns (results and example of a regional model). *Detskaya khirurgiya*. 2015;19(4):36–41. (In Russ.)]
17. Ghallab A., El-Gohary Y., Redmond M., Corbally M. In-situ emergency pediatric surgery in the intensive care unit. *Ir. J. Med. Sci.* 2013 Apr; 182: 33–6.
18. Фокер Д., Козлов Ю.А. Процедура Фокера (Foker) – стратегия индукции роста пищевода путем его вытяжения // Детская хирургия. 2016. Т. 20. № 2. С. 102–109 [Focker D., Kozlov Yu.A. Procedure Foker (Foker) – the strategy of inducing the growth of the esophagus by traction. *Detskaya khirurgiya*. 2016;20(2):102–109. (In Russ.)]
19. Кен К., Козлов Ю.А. История создания ромбовидного анастомоза при атрезии двенадцатиперстной кишки // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. 7. № 2.

С. 62–67 [Ken K., Kozlov Yu.A. History of the creation of a diamond anastomosis with atresia of the duodenum. *Rossiiskii vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2017;7(2):62–67. (In Russ.)]

20. Bairov V. G. Amidhonova S. A., Shchegolev N. A., Azizov B. J., Hidirov A. F. Criteria for selection of ways to create an anastomosis in neonates with intestinal obstruction. *J. Pediatr Surg*. 2015;19(1):15–20.

21. Аксельров М.А., Мальчевский В.А., Емельянова В.А., Сергиенко Т.В., Свазян В.В., Евдокимов В.Н., Верхоланцев О.В. Лапароскопия при формировании колостомы у детей периода новорожденности с высокой атрезией ануса и прямой кишки // Колопроктология. 2017. № 3(61). С. 71–72 [Axelrov M.A., Malchevsky V.A., Emelyanova V.A., Sergienko T.V., Svazyan V.V., Evdokimov V.N., Verkholtantsev O.V. Laparoscopy in the formation of colostomy in children of the neonatal period with high atresia of the anus and rectum. *Koloproktologiya*. 2017;3(61):71–72. (In Russ.)]

22. Samiul H., Ashrarur R.M., Ayub A., Kmn F., Umama H. Omphalocele and gastroschisis: comparison of in a resource limited tertiary centr. *Surgery of childhood*. 2018;2(59):32–35.

23. Лапшин В.И., Разин М.П., Аксельров М.А., Батуров М.А., Скобелев В.А., Смоленцев М.М., Емельянова В.А., Смирнов А.В., Патюхина Н.А. Торакоскопическое лечение новорожденного с ложной правосторонней диафрагмальной грыжей // Детская хирургия. 2019. Т. 23. № 2. С. 105–108 [Lapshin V.I.,

Razin M.P., Axelrov M.A., Baturov M.A., Skobelev V.A., Smolentsev M.M., Emelyanova V.A., Smirnov A.V., Patyukhina N.A. Thoracoscopic treatment of a newborn with a false right-sided diaphragmatic hernia. *Detskaya khirurgiya*. 2019;23(2):105–108. (In Russ.)]

24. Разин М.П., Галкин В.Н., Сухих Н.К., Батуров М.А., Лизин К.А. / Новые возможности оптимизации диагностических и лечебных мероприятий у новорожденных с некротическим энтероколитом на современном этапе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 11–5. С. 840–842 [Razin M.P., Galkin V.N., Sukhikh N.K., Baturov M.A., Lizin K.A. / New opportunities to optimize diagnostic and therapeutic measures in newborns with necrotic enterocolitis at the present stage. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014;11-5:840–842. (In Russ.)]

25. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Присуха И.Н. Конверсия хирургической помощи недоношенным детям с некротизирующим энтероколитом // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации (приложение): Материалы III Конгресса детских хирургов России. 2017. С. 35. [Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Prisukha I.N. Conversion of surgical care to premature infants with necrotizing enterocolitis. *Rossiiskii vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatsii* (prilozhenie): Materialy III Kongressa detskikh khirurgov Rossii 2017. P. 35. (In Russ.)]

РОЛЬ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ АЛТЕРАЦИИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Розинова В.А., Пленкина Л.В., Симонова О.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия
(610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kolobok_503@mail.ru

В настоящее время в мире растет заболеваемость различными нефропатиями, увеличивается число летальных исходов от данной патологии. Вследствие чего все больше возрастает интерес к патофизиологическим механизмам формирования хронической болезни почек (ХБП). На сегодняшний день общепринятыми в клинической практике маркерами повреждения почек принято считать альбуминурию, протеинурию, креатинин сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации, соотношение альбумина/креатинина мочи. Не всегда данные показатели в полной степени отражают тяжесть почечного повреждения, являются высокочувствительными и специфичными, а также отражают в полной мере прогноз у пациентов с ХБП. Целью современной диагностики является создание и внедрение в клиническую практику надежных неинвазивных индикаторов или маркеров повреждения почечной ткани для выявления ранних стадий. Мониторинг новых биомаркеров должен помочь не только в определении наличия повреждения почек, но и программе лечения, выявлении группы риска среди пациентов по ХБП. Также маркеры повреждения почек должны дать клиницисту возможность помочь спрогнозировать исход почечной патологии. В обзоре дана краткая патофизиологическая характеристика новых биомаркеров повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек (цистатина С, β-следовой протеин, нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин, белки, связывающие жирные кислоты печеночного и сердечного типа, молекула повреждения почек 1, фактор трилистника 3, микроРНК). Проанализирована, на примере научных исследований, их диагностическая и практическая ценность. Новые маркеры повреждения почек являются перспективным неинвазивным методом ранней диагностики нефропатии на доклинической стадии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, биомаркеры повреждения почек.

THE ROLE OF NEW BIOMARKERS OF ALTERATION OF KIDNEY TISSUE IN THE EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE (REVIEW OF LITERATURE)

Rozinova V.A., Plenkina L.V., Simonova O.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kolobok_503@mail.ru.

Nowadays in the world, the incidence of various nephropathies is increasing; the number of deaths from this pathology is also increasing. As a result, interest in the pathophysiological mechanisms of the formation of chronic kidney disease (CKD) is growing. Today albuminuria, proteinuria, serum creatinine and glomerular filtration rate, urinary albumin to creatinine ratio are commonly considered kidney injury markers in clinical practice. These indicators don't always reflect the severity of kidney damage in full degree. They are highly sensitive and specific, and also fully reflect the prognosis in patients with CKD. The purpose of modern diagnostics is creation and introduction in clinical practice of reliable noninvasive indicators or markers of damage of renal fabric for identification of early stages. Monitoring of new biomarkers should help not only in determining the existence of kidney injury, but also in the treatment program and the identification of the risk group among CKD patients. Also kidney injury markers have to give the clinician the opportunity to help predict the outcome of renal pathology. The review provides a brief pathophysiological characteristic of new biomarkers of kidney damage in patients with chronic kidney disease (cystatin C, β-trace protein, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, liver- and heart- fatty acid-binding protein, kidney injury molecule-1, trefoil factor 3, miRNA). Their diagnostic and practical value is analyzed in the example of scientific research. New kidney injury markers are a perspective noninvasive method of early diagnosis of a nephropathy at a preclinical stage.

Key words: chronic kidney disease, biomarkers of kidney damage.

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднормальное понятие, которое включает в себя наличие любых маркеров почечного повреждения в течение трех и более месяцев вне зависимости от нозологи-

ческой формы. Данные о распространенности ХБП в России ограничены. Предполагают, что в мире среди взрослого населения каждый десятый имеет ХБП. Следует отметить, что в 1990 г. ХБП как причина

преждевременной смерти занимала лишь 27-е место (15,7 случая на 100 тыс. населения в год), в 2010 году она переместилась на 18-е место 16,3% на 100 тыс. населения [1]. Распространенность более продвинутых стадий ХБП, таких как С3-5, в среднем в мире составляет 10,6%, если рассматривать все стадии ХБП С1-5, то цифра достигает 13,4% [2]. В связи с чем актуальным является выявление ранних стадий ХБП и формирование групп высокого риска по развитию ХБП, а также разработка мер профилактики у здоровых лиц и групп высокого риска по ХБП.

В данном обзоре литературы проанализированы научные статьи по новым биологическим маркерам повреждения почек, дана их краткая характеристика и изученная на сегодняшний день их диагностическая и практическая ценность.

Биомаркер (биологический маркер) – измеримый индикатор определенного биологического состояния, особенно состояния, связанного с риском, наличием или стадией заболевания [3]. Биомаркеры могут быть использованы клинически для того, чтобы диагностировать или отслеживать активность заболеваний и использоваться как руководство по лечению или для определения терапевтического ответа [4].

Можно выделить следующие характеристики, которыми должен обладать идеальный биомаркер:

- неинвазивный, легкоизмеряемый, недорогой и позволяющий получить быстрый результат;
- имеет легкодоступные источники, такие как кровь или моча;
- имеет высокую чувствительность, позволяет выявлять ранние стадии повреждения и не перекрывается в значениях между больными пациентами и здоровыми в группе контроля;
- имеет высокую специфичность, высоко регулируется (или низко регулируются) специфически в образцах с болезнью и без изменений в коморбидных условиях;
- уровень варьируется быстро, чтобы отразить тяжесть заболевания и ответ на лечение;
- оказывает помощь в стратификации риска и обладает прогностической ценностью с точки зрения исходов заболевания;
- биологически правдоподобен и обеспечивает понимание механизма, лежащего в основе заболевания [5].

Согласно современным представлениям, можно классифицировать биомаркеры почечного повреждения по месту их синтеза и экскреции, по локализации в микроструктурном компоненте клетки, а также по патофизиологическим механизмам их выработки. Классификация современных биомаркеров почечного повреждения представлена в таблице [6].

Таблица

Классификация современных биологических маркеров повреждения почечной ткани

Топическая классификация		
1	Клубочек	Альбумин, сывороточный цистатин С, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин и др.
2	Проксимальный каналец	NGAL, NAG, KIM-1, мочевого цистатин С, IL-18, L-FABP и др
3	Дистальный каналец	GST, NGAL, H-FABP и др.
4	Собирающая трубка	Калибиндин D28
5	Петля Генле	Остеопонтин, NHE-3
Рабочая классификация		
1	Белки, экспрессия которых повышается	NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18
2	Функциональные маркеры	Цистатин С сыворотки крови
3	Низкомолекулярные белки мочи	Цистатин С мочи. Альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин
4	Внутриклеточные ферменты	NAG, a-GST, p-GST, ГГТП, ЩФ
Патофизиологическая классификация		
1	Функциональные биомаркеры	Креатинин крови, цистатин С сыворотки, клиренс креатинина, мочевины и др.
2	Биомаркеры оксидативного стресса	8(A2a)-изопростан, 4-OH-2-ноненал и др.
3	Биомаркеры структурного и клеточного повреждения: подоцитов, тубулоинтерстиция, факторы экзосомальной транскрипции	Подокаликсин, нефрин, NGAL, KIM-1, L- и H-FABP АТФ3
4	Маркеры иммунного ответа	Иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента
5	Маркеры фиброза	Маркеры фиброза TGF-β1, CTGF, Big-H3, Collagen type IV
6	Маркеры апоптоза	Аннексин-5

Примечание: NGAL – липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов, KIM-1 – молекула почечного повреждения 1, L-FABP – печеночный протейн, связывающий жирные кислоты, H-FABP – сердечный протейн, связывающий жирные кислоты, GST – глутатион-S-трансфераза, NHE-3 – натрий-водородный обменник, TGF-β1 – фактор роста опухолей β1, CTGF – фактор роста соединительной ткани, NAG – N-ацетил-D-глюкозаминидаза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Возможно весьма условно разделить биомаркеры почечного повреждения на биомаркеры острого почечного повреждения и хронического. Рассмотрим более подробно маркеры ХБП.

В настоящее время креатинин сыворотки и альбуминурия играют важную роль и образуют ядро большинства прогностических моделей по ХБП и определяют риск прогрессирования ХБП. Однако оба этих биомаркера показывают изменения поздно относительно траектории заболевания и, таким образом, не подходят для очень ранней диагностики ХБП [7].

Цистатин С – низкомолекулярный белок, состоящий из 122 аминокислот, с массой 13 кДа, являющийся ингибитором цистеин протеазы, который приобрел огромное значение в измерении ренальной функции и определении клубочковой фильтрации. Цистатин С присутствует практически во всех жидкостях тела, в том числе и в моче [8]. Постоянство продукции цистатина С обеспечивает защиту организма от неконтролируемого протеолиза. Продукция цистатина С, как предполагают, мало зависит от различных факторов: возраста, пола, опухолевого роста, мышечной массы, воспаления и степени гидратации организма. При выходе в просвет канальца и в процессе реабсорбции в проксимальной части канальца цистатин С практически полностью метаболизируется. В связи с чем можно сделать вывод о том, что концентрация сывороточного цистатина С должна быть обратно пропорциональна уровню СКФ. Однако существуют исследования, в которых отмечено, что высокий уровень цистатина С был связан с мужским полом, высоким ростом и избыточным весом [9].

Имеющиеся данные подтверждают необходимость добавления измерения уровня сывороточного цистатина С к определению креатинина при расчете СКФ в качестве подтверждающего теста на наличие ХБП. Сообщество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (СКД-ЕPI) сообщило, что использование креатинина и цистатина С для расчета рСКФ обеспечивает большую точность и приводит к более точному определению СКФ при менее чем 60 мл/мин/1,73 м² – пороговом значении для диагностики ХБП [10].

Shlipak и др. в исследовании сообщили о том, что добавление расчета цистатина С в расчеты уровня СКФ у пациентов с ХБП обеспечивает более точную оценку риска смерти от любой причины и в меньшей степени риска смерти от сердечно-сосудистых причин и терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) [11].

При расчете СКФ с использованием креатинина и цистатина С исследователи обнаружили последовательную линейную ассоциацию с повышенным риском смерти от любой причины, в том числе от сердечно-сосудистых причин, для всех уровней СКФ ниже приблизительно 85 мл/мин/1,73 м², что является значительно выше порога 60 мл/мин/1,73 м² для обнаружения ХБП с расчетом СКФ на основе креатинина [11].

Сочетания расчетов по цистатину С и креатинину сыворотки является более достоверным и более убедительным в пользу постановки диагноза ХБП, чем использование одного показателя. Сочетание расчетов по креатинину сыворотки, цистатину С и соотношению альбумина к креатинину в моче также обеспечивает более совершенную стратификацию

риска и оценку прогрессирования ХБП и летальности [12].

β -следовой белок (ВТР) – низкомолекулярный белок, также известный как синтетаза простагландина Д2 липокалина. Данный маркер образуется с постоянной скоростью глиальными клетками центральной нервной системы. Он свободно проходит в просвет канальца клубочка и уже реабсорбируется в проксимальной его части, выведение этого белка минимально вне почек [13].

ВТР был изучен в оценке функции почки. В отчете исследовательской группы с легкой и умеренной болезнью почек (ММКД) ВТР обеспечило надежное прогнозирование риска прогрессирования ХБП. В исследовании приняло участие более 800 афроамериканцев с гипертонической болезнью почек, более высокий уровень ВТР был тесно связан с прогрессированием до ТПН по сравнению с традиционными маркерами функции почек, такими как СКФ. Несмотря на перспективность, ВТР требует подтверждения в больших популяциях ХБП [14].

Inker и соавт. изучили ВТР посредством объединения данных 3 популяций с ХБП и пришли к выводу, что ВТР меньше зависит от возраста, пола и расы, чем уровень креатинина, а также меньше зависит от расы, чем уровень цистатина С. Однако ВТР обеспечивает менее точные оценки СКФ, чем расчет СКФ посредством креатинина и цистатина С [15].

Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL) – протеин массой 25 кДа из семьи липокалина, состоит из 128 аминокислот. В биологических жидкостях NGAL преимущественно представлен в виде мономера. Исходно липокалин был выявлен в желатиназе нефтрофилов человека, это и определило его название. Повышение уровней NGAL было зарегистрировано в плазме и моче животных при исследовании механизмов ишемического и нефротоксического ОПП; поэтому первоначально NGAL рассматривался как новый мочевого биомаркер при повреждении ишемического типа. Основным местом производства NGAL в почках является восходящая петля Генле и клетки собирательного канальца [16].

NGAL в настоящее время рассматривается не только в роли ранней диагностике ОПП, но может быть полезным маркером в определении ХБП. Это было определено в исследовании на мышах, где было проанализировано, как реагируют 2 мышинных штамма (первый – мыши FVB/N, у которых развиваются тяжелые почечные повреждения, и второй штамм – B6D2F1, которые были устойчивы к раннему ухудшению состояния за счет геномной экспрессии и на которых изучалась молекулярная природа ХБП) на снижение массы действующих нефронов, определены уровни NGAL. В данном исследовании NGAL показал себя активным игроком в прогрессировании ХБП [17]. Также при исследовании на человеке было показано, что уровень липокалина был значимо повышен и быстро нарастал в динамике у пациентов, которые спрессировали за короткий промежуток времени до терминальной почечной недостаточности [18]. Кроме того, повышенные уровни NGAL в моче и сыворотке крови были отмечены при широком спектре заболеваний почек, включительно при IgA нефропатии, аутосомной поликистозной болезни почек и диабетической нефропатии [19].

Было показано, что NGAL является перспективным биомаркером для выявления ХБП неясной этио-

логии, которая становится эпидемической в сельскохозяйственных общинах Шри-Ланки [20].

Молекула повреждения почек 1 (KIM 1) – трансмембранный липопротеид с молекулярной массой 90 кДа, содержит внеклеточные домены муцина и иммуноглобулина. Уровень его низкий при определении в нормально функционирующих почках, но высокий в проксимальном канальце при определении в период после ишемии. Внеклеточный домен KIM-1 обнаруживается в моче вскоре после повреждения ишемического типа и может легко быть обнаружен, что потенциально делает его удобным и легко измеряемым маркером [21].

При экспрессии KIM-1 в почечные эпителиальные клетки мышей у данных животных развивается спонтанное и прогрессирующее интерстициальное воспаление почек с фиброзом, что приводит к почечной недостаточности с анемией, протеинурией, гиперфосфатемией, гипертонией, сердечной гипертрофией и летальным исходу, и результаты можно сопоставить с механизмами прогрессирования болезни почек у человека [22]. Таким образом, устойчивая экспрессия KIM-1 была предложена как причина развития фиброза почек и обеспечения механической связи между острым и рецидивирующим повреждением с развитием прогрессирующей ХБП. В ретроспективном исследовании пациентов с недиабетической протеинурической болезнью почек, были выявлены повышены уровни KIM-1 в моче, но в последствии они были уменьшены, когда пациенты получили лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или диету с низким содержанием соли. Эти результаты указывают на потенциальную роль KIM-1 как меры терапевтической эффективности [23].

В исследовании пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и протеинурией уровень KIM-1 в сыворотке крови на исходном уровне строго предсказывал скорость предполагаемой потери СКФ и риск развития ТПН в течение 5–15 лет наблюдения, идентифицируя KIM-1 в качестве маркера ХБП и предиктора прогрессирования ХБП [24].

Как и мочевой NGAL, KIM-1 показал некоторую перспективность в качестве потенциального биомаркера в выявлении ХБП неясной этиологии в сельскохозяйственных сообществах Шри-Ланки [20].

Семейство белков FABP – семейство белков, связывающих жирные кислоты, которые относятся к цитозольным белкам-транспортёрам жирных кислот, имеющим в своем составе лиганды. Являются членами надсемейства липид-связывающих белков (LBP). С 1970-х годов активно началось их изучение. Молекулярная масса белков приблизительно равна 12–16 кДа. Все белки имеют сходные функции: связывание с жирными кислотами и транспортируют их в митохондрии клетки, где в дальнейшем уже происходят процессы окисления. Отличия каждой отдельной изоформы белков FABP и различной теплоемкостью заключается в их разной лиганд-селективности, механизме связи [25, 26].

В 2011 году Smarthers R.L. предложил классификацию, по которой все представители носят название по типу ткани, в которой они впервые были обнаружены. Выделяют следующие белки: сердечную изоформу FABP (сБСЖК, h-FABP, FABP3), печеночная форма (L-FABP, FABP1), тонкокишечная форма (I-FABP, FABP2), мозговая форма (B-FABP, FABP7),

эпидермальная форма (E-FABP, FABP5), адипоцитарная форма (A-FABP, FABP4) и тестикулярная форма (T-FABP, FABP9), кишечная форма (место секреции подвздошная кишка) (IL-FABP, FABP 6), нервная форма (M-FABP, FABP8), FABP 12 – с местом секреции из клеток ретинобластомы. Разделение белков является весьма условным, так как белки из данного семейства могут секретироваться в нескольких органах и тканях [26]. В настоящее время наибольший интерес в качестве маркеров повреждения при ХБП представляют L- и H-FABP.

Белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP) – 14 кДа, цитоплазматический белок, является антиоксидантным, нефропротективным белком. Основное место секреции гепатоциты, но также локализуется во многих органах и тканях, в том числе в проксимальных канальцах почек, в данном сегменте жирные кислоты используются в качестве основного источника энергетического метаболизма. Данный белок участвует в транспорте жирных кислот между внутри- и внеклеточным пространством, оказывает антиоксидантное действие при гипоксии посредством инактивации реактивных липидов. Тем самым можно отметить, что он является маркером ишемических состояний [25]. L-FABP практически не выявляется в моче здоровых людей, но при повреждении интерстиция экскреция его увеличивается [27]. В клинических исследованиях на пациентах с ХБП уровень L-FABP в моче коррелировал со степенью тубулоинтерстициального повреждения и экскрецией белка с мочой [28]. Также было обнаружено, что мочевой L-FABP более чувствителен к степени прогрессирования ХБП, чем протеинурия [29]. В проспективном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, не имеющих альбуминурию, исходные уровни L-FABP в моче предсказали развитие микро-и макроальбуминурии, то есть L-FABP может играть потенциальную роль в формировании группы пациентов, которые могут извлечь выгоду из ранней профилактической терапии [30].

Белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа (H-FABP) – белок с молекулярной массой 15 кДа с основным местом локализации в сердце, но также синтезируется в дистальных канальцах почек. Состоит из 133 аминокислотных остатков и содержит 2 гидрофобных зоны для связывания жирных кислот [26]. Данный маркер в настоящее время изучается при ХБП. В качестве маркера при ХБП изучался в моделях на животных. Было выявлено повышенные уровни в плазме и моче данного маркера у крыс с сахарным диабетом, его повышение значительно опережало общеприятые маркеры почечного повреждения (альбуминурия, протеинурия) [31]. В исследовании, проводившемся Nauta F.L. и др., на пациентах с диабетической нефропатией также показано, что экскреция с мочой H-FABP у больных с 1 и 2 типами сахарного диабета нарастала по мере увеличения степени альбуминурии, было выявлено статистическое различие в сравнении со здоровыми лицами. По результатам многофакторного регрессионного анализа, проведенного в данном исследовании, H-FABP явился единственным тубулярным маркером, ассоциированным с СКФ независимо от уровня альбуминурии в отличие от таких маркеров, как KIM 1 и NGAL [32]. В исследовании на пациентах с диабетической нефропатией, проводившемся Alter M.L. и др., было показано, что в отсутствие альбуминурии наблюдались повышен-

ные уровни H-FABP [31]. Также в исследовании на пациентах с идиопатической мембранозной нефропатией были выявлены повышенные уровни H-FABP в моче, обнаружена высокая корреляция между H-FABP и одновременным развитием или существующим повреждением дистального канальца. H-FABP предсказал почечный прогноз у пациентов с идиопатической мембранозной нефропатией [33]. При исследовании у пациентов с почечным трансплантатом было обнаружено, что уровень H-FABP в сыворотке крови отражал тяжесть исходного повреждения почечного трансплантата и предсказывал дисфункцию трансплантата раньше и точнее, чем уровень клиренса креатинина, а также точнее гистологического исследования [41].

Все эти сведения могут говорить о том, что данный маркер носит прогностическую ценность в разделении пациентов на высокие и низкие группы по развитию нефропатии и требует дальнейшего изучения.

Фактор трилистника 3 (TFF3) – это пептид, принадлежащий к небольшому семейству муцин-ассоциированных белков с молекулярной массой 7 кДа. Имеет в своем составе 1 домен, который характеризуется определенной последовательностью аминокислотных остатков. В структуре домена имеется 6 цистеинов связанных 3 дисульфидными связями с образованием дисульфидной петлевой структуры «трилистник» или клевероподобной структуры, а также есть 7 свободный цистеин, который необходим для образования димеров [34]. TFF3 был идентифицирован в 1991 году у крыс, а у человека только в 1993 [35, 36]. В норме TFF 3 экспрессируется в бокаловидных клетках тонкой и толстой кишки [37] и вырабатывается совместно с муцином (MUC)2 [38].

Секреция TFF3 увеличивается под действием определенных медиаторов воспаления и нейротрансмиттеров. В экспериментальных моделях на грызунах было продемонстрировано, что мочевого TFF3 заметно снижается после воздействия нефротоксических веществ [38], поэтому данный маркер был исходно предложен как маркер нефротоксичности [39]. В исследовании 2013 года Ting-yi Du и соавторы показали положительную корреляционную связь между концентрациями TFF3 в сыворотке крови и тяжестью ХБП. Такая же связь была выявлена между уровнем мочевого TFF3 [40]. В недавнем исследовании 2017 года Toshio Yamanagi и др., где приняли участие пациенты с хроническим гломерулонефритом и диабетической нефропатией, было показано, что концентрация в моче TFF3 нарастала по мере утяжеления стадии ХБП, также в сравнении с TFF1 и 2 TFF3 был самой распространенной формой экскреции у человека с мочой. Повышенные уровни TFF3 в моче у пациентов с ХБП значительно различались также с группой здоровых лиц, TFF3 самостоятельно или в комбинации с уровнем альбуминурии являлся значимым предиктором в прогрессировании нефропатии и мог прогнозировать почечный исход в пациентах с ХБП. Необходимы дальнейшие исследования данного маркера для уточнения его роли у пациентов, страдающих ХБП [41].

МикроРНК – эндогенные некодирующие молекулы РНК, содержащие 18–22 нуклеотида. В настоящее время растет интерес к роли микроРНК в патогенезе и прогрессировании ХБП. МикроРНК может быть маркером нарушенной фильтрации (поскольку

микроРНК очищаются внутривнепочечно), а также указывать на функцию канальцев (показано изменение уровней при дисфункции канальцев) [42].

В исследованиях были проанализированы некоторые некодирующие РНК классы, такие, как передача РНК (tRNAs), тРНК фрагменты (tRFs), митохондриальная tRNAs или длинные межгенные некодирующие РНК (lincRNAs), и были выявлены почти 30 различно экспрессирующих некодирующих РНК у пациентов с ХБП. Из них miRNA-181a оказался самым надежным биомаркером ХБП [43].

Заключение

Таким образом, в настоящее время исследователи уделяют большое внимание биологическим маркерам повреждения почек. Исследования проводятся с использованием как животных моделей, так и на пациентах, страдающих различными нефропатиями для уточнения различных патофизиологических механизмов формирования ХБП, прогнозирования почечных исходов, формирования групп высокого риска ХБП, проведения мер профилактики и лечения в группе риска по ХБП, а также у пациентов с нефропатией.

Внедрение новых биомаркеров повреждения почек в будущем должно помочь расширить возможности диагностики ранних стадий ХБП, что позволит проводить мониторинг и более тщательный контроль за осуществляемой нефропротективной терапией. Соответственно, все это позволит добиться уменьшения количества пациентов с продвинутыми стадиями ХБП, потенциально снизит частоту сердечно-сосудистых катастроф и увеличит продолжительность жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013; 380: 2095–2128.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
3. Rifai N, Gillette MA, Carr SA. Protein biomarker discovery and validation: the long and uncertain path to clinical utility. *Nature Biotechnology*. 2006; 24 (8): 971–983.
4. Etzioni R, Urban N, Ramsey S, McIntosh M, Schwartz S, Reid B, et al. The case for early detection. *Nature Reviews Cancer*. 2003; 3 (4): 243–252.
5. Bennett MR, Devarajan P. Characteristics of an Ideal Biomarker of Kidney Diseases. Edelman CL. *Biomarkers of Kidney Disease*. 2nd ed. Academic Press; 2017. 1–20.
6. Geus H., Betjes M., Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin. Kidney J*. 2012; 5 (2): 102–108.
7. Levey AS, Cattran D, Friedman A, Miller WG,

- Sedor J, Tuttle K, et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *American J. of Kidney Diseases*. 2009; 54 (2): 205-226.
8. Hellerstein S. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detection decreased GFR. *Pediatric Nephrology*. 2004; 19 (5): 521–525.
9. Dharnidharka V.R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American J. of Kidney Diseases*. 2002; 40 (2): 221–226.
10. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin. *The New England J. of Medicine*. 2012; 367 (1): 20-29.
11. Shlipak MG, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England J. of Medicine*. 2013; 369 (10): 932-943.
12. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when?. *Clinica Chimica Acta*. 2015; 438: 350-357.
13. Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, Hersberger M, Kronenberg F, von Eckardstein A. Serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. *Clinical Chemistry*. 2010; 56(5): 740-749.
14. Bhavsar NA, Appel LJ, Kusek JW, Contreras G, Bakris G, Coresh J, et al. Comparison of measured GFR, serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein to predict ESRD in African Americans with hypertensive CKD. *American J. of Kidney Diseases*. 2011; 58(6): 886-893.
15. Inker LA, Tighiouart H, Coresh J, Foster MC, Anderson AH, Beck GJ, et al. GFR Estimation Using β -Trace Protein and β 2-Microglobulin in CKD. *American J. of Kidney Diseases*. 2016; 67 (1): 40-48.
16. Zang XJ, An SX, Feng Z et al. In vivo mechanism study of NGAL in rat renal ischemia-reperfusion injury. *Genetics and molecular research*. 2014; 13 (4): 8740-8748. [https://doi: 10.4238/2014.October.27.15](https://doi.org/10.4238/2014.October.27.15)
17. Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J. of Clinical Investigation*. 2010; 120(11): 4065-4076.
18. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Imai N et al. Clinical significance of urinary liver-type acid binding protein as a predictor of ESRD and CVD in patients with CKD. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2016; 20 (2): 195-203. [https://doi: 10.1007/s10157-015-1144-9](https://doi.org/10.1007/s10157-015-1144-9).
19. Ding H, He Y, Li K, Yang J, Li X, Lu R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clinical Immunology*. 2007; 123(2): 227-234.
20. De Silva PM, Mohammed Abdul KS, Eakanayake EM, Jayasinghe SS, Jayasumana C, Asanthi HB, et al. Urinary Biomarkers KIM-1 and NGAL for Detection of Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology (CKDu) among Agricultural Communities in Sri Lanka. *PLoS Neglected Tropical Dis*. 2016; 10 (9): e0004979. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004979>
21. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a translational journey. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2014; 125: 293-299.
22. Humphreys BD, Xu F, Sabbiseti V, Grgic I, Naini SM, Wang N, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J. of Clinical Investigation*. 2013; 123(9): 4023-4035
23. Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, Leuvenink H, Damman K, Hamming I, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *American J. of Kidney Diseases*. 2009; 53(1): 16-25.
24. Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *American J. of Kidney Diseases*. 2014; 25(10): 2177-2186.
25. Yamamoto, Tokunori, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J. of the American Society of Nephrology: JASN*. 2007; 18(11): 2894-2902. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007010097>.
26. Наточин Ю.В. Развитие почки и проблемы педиатрической нефрологии //Клиническая нефрология. 2011. № 4. С. 4–9. [Natochin YV. Kidney development and problems of pediatric nephrology. *Clinical nephrology*. 2011; 4: 4-9. (In Russ).]
27. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями //Нефрология. 2013. № 1. С. 60–69. [Proletov Y., Saganova ES., Galkina OV., Zubina IM., Bogdanova EO., Sipovskii VG., Smirnov AV. The role of several biomarkers in estimation of kidney injury in patients with primary glomerulopathies. *Nephrology*. 2013; 1; 60-69 (In Russ).]
28. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Okada M, Okumura F, Yamanouchi M, et al. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. *American J. of Pathology*. 2004; 165(4): 1243-1255.
29. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, et al. Clinical evaluation of urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker for the monitoring of chronic kidney disease: a multicenter trial. *J. of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005; 145(3): 125-33.
30. Nielsen SE, Sugaya T, Hovind P, Baba T, Parving HH, Rossing P. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts progression to nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010; 33(6): 1320-1324.
31. Alter ML, Kretschmer A, Von Websky K, et al. Early urinary and plasma biomarkers for experimental diabetic nephropathy. *Clinical laboratory*. 2012; 58 (7): 659–671.
32. Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJ, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34 (4): 975–981.
33. Julia M, et al. Urinary excretion of fatty acid-binding proteins in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008; 23: 3160–3165.
34. Thim L. Trefoil' disulphide loop structures as

a common feature in breast cancer associated peptide (pS2), pancreatic spasmolytic polypeptide (PSP), and frog skin peptides (spasmolysins). *FEBS Lett.* 1989; 250: 85-90.

35. Suemori S, Lynch-Devaney K, Podolsky DK. Identification and characterization of rat intestinal trefoil factor: tissue- and cell-specific member of the trefoil protein family. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1991; 88: 11017-11021.

36. Hauser F, Poulsom R, Chinery R, Rogers LA, Hanby AM, Wright NA, Hoffmann W. hP1. B, a human P-domain peptide homologous with rat intestinal trefoil factor, is expressed also in the ulcer-associated cell lineage and the uterus. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1993; 90: 6961-6965.

37. Madsen J, et al. Tissue localization of human trefoil factors 1, 2, and 3. *J. of Histochemistry and Cytochemistry.* 2007; 55: 505-513.

38. Efsthathiou JA, et al. Intestinal trefoil factor controls the expression of the adenomatous polyposis coli-catenin and the E-cadherin-catenin complexes in human colon carcinoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998; 95: 3122-3127.

39. Ting-yi Du, et al. Circulating serum trefoil factor

3 (TFF3) is dramatically increased in chronic kidney disease. *PLoS ONE.* 2013; 8 (11): e80271. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0080271](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080271).

40. Toshio Yamanari, Hitoshi Sugiyama, Keiko Tanaka, et al. Urine Trefoil Factors as Prognostic Biomarkers in Chronic Kidney Disease. *BioMed Research International.* 2018; 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3024698>.

41. Jochmans, et al. Circulating AST, H-FABP, and NGAL are Early and Accurate Biomarkers of Graft Injury and Dysfunction in a Preclinical Model of Kidney Transplantation. *Annals of surgery.* 2011. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182368fa7>.

42. Nassirpour R, Raj D, Townsend R, Argyropoulos C. MicroRNA biomarkers in clinical renal disease: from diabetic nephropathy renal transplantation and beyond. *Food Chem Toxicol.* 2016; 98 (Pt A): 73-88.

43. Khurana R, Ranches G, Schafferer S, Lukasser M, Rudnicki M, Mayer G, et al. Identification of urinary exosomal noncoding RNAs as novel biomarkers in chronic kidney disease. *RNA.* 2017; 23 (2): 142-152.

УДК 615.89

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10043

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ В ЭПОХУ ДРЕВНЕГО МИРА

¹Куковьякина Н.Д., ²Куковьякина Е.С., ¹Куковьякин С.А.

¹ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610098, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf46@kirovgma.ru

²ФГБОУ ВО Вятская государственная сельскохозяйственная академия, Киров, Россия (610017, г. Киров, Октябрьский проспект, 133)

В обзорной статье проведено обобщение данных о применении средств растительного происхождения для лечения в эпоху Древнего Мира. Для подготовки материала изучены сведения историко-литературного и историко-библиографического характера, труды по общей истории и истории медицины, работы по фармакологии. Статья содержит сведения о лечении средствами растительного происхождения в Древней Месопотамии, в Древнем Египте, в Древней Индии ведийского периода, в Древнем Китае, в Древней Греции, в Древнем Риме. Врачеватели Древнего Мира использовали для лечения заболеваний растительный материал – листья, цветы, плоды, семена, древесную кору, корневища растений, их сок, смолистые выделения, жирные и эфирные масла, смолы растительного происхождения. Лечебные средства состояли из одного или большего количества растений, в своем составе кроме средств растительного происхождения имели также средства животного происхождения и минеральные вещества. Растения для приготовления лекарств собирали как в местах проживания, так и доставляли из отдаленных территорий. В эпоху Древнего Мира были созданы и первые сборники прописей лекарственных средств, включавших материалы растительного происхождения. Отмечается, что методы получения лекарственных средств из растительного сырья, найденные в Древнем Мире, используются и до настоящего времени.

Ключевые слова: средства растительного происхождения, история медицины, эпоха Древнего Мира.

USE OF PLANT ORIGIN FOR TREATMENT IN THE EPOCH OF ANCIENT WORLD

¹Kukovyakina N.D., ²Kukovyakina E.S., ¹Kukovyakin S.A.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf46@kirovgma.ru

²Vyatka State Agricultural Academy, Kirov, Russia (610017, Kirov, Oktyabrsky Avenue, 133)

The review article summarizes data on the use of herbal medicines for treatment in the era of the Ancient World. For the preparation of the material studied historical and literary, historical and bibliographic nature, works on the general history and the history of medicine, work on pharmacology. The article contains information

about the treatment by means of plant origin in ancient Mesopotamia, in ancient Egypt, in ancient India of the Vedic period, in ancient China, in ancient Greece, in ancient Rome. The healers of the Ancient World used to treat diseases of plant material - leaves, flowers, fruits, seeds, tree bark, rhizome of plants, their juice, resinous excretions, fatty and essential oils, resins of plant origin. Medicinal products consisted of one or more plants, in their composition, in addition to herbal remedies, they also had animal products and mineral substances. Plants for the preparation of drugs were collected both in places of residence and were delivered from remote areas. In the era of the Ancient World, the first collections of formulations of medicines were created, including materials of plant origin. It is noted that the methods of obtaining drugs from plant materials, found in the Ancient World, are used to this day.

Key words: plant origin, history of medicine, the era of the Ancient World.

Введение

Эпоха Древнего Мира – это время от 5 тысячелетия до н.э. до середины I тысячелетия н.э. В данный период фитотерапия продолжает свое развитие, появляются методы получения лекарственных средств из растительного сырья, используемые и до настоящего времени.

Согласно «Общему руководству по методологиям научных исследований и оценке народной медицины», опубликованном ВОЗ в 2000 году, лекарственные растения включают растительный материал, такой как листья, цветы, фрукты, семена, древесину, кору, корневища или другие части растений, которые могут использоваться целиком или в форме порошка. [1]

В свою очередь материалы растительного происхождения помимо растений включают свежий сок, смолистые выделения, жирные и эфирные масла, смолы и сухие порошки лекарственных растений, а препараты из лекарственных растений, составляющие основу готовых лекарственных средств, могут включать раздробленные или превращенные в порошок растительные материалы или экстракты, тинктуры, жирные масла, полученные из растительных материалов, произведенные на основе экстракции, фракционирования, очистки, концентрации или других физических или биологических процессов. Препараты из лекарственных растений также включают препараты, приготовленные на основе вымачивания или подогрева материалов растительного происхождения в спиртных напитках и/или меду, а также в других материалах. [1]

Готовые продукты растительного происхождения включают препараты, приготовленные из одного или большего числа растений. В тех случаях, когда они состоят из более чем одного лекарственного растения, используется термин «смешанный продукт растительного происхождения». Вместе с тем, с точки зрения ВОЗ, если готовый продукт или смешанный продукт, к которым были добавлены какие-либо химически активные вещества, включая синтетические компоненты и/или отдельные составляющие других растительных материалов, не рассматривается как продукт растительного происхождения. [1]

Под терапевтическим воздействием растительных лекарственных средств ВОЗ понимает успешную профилактику, диагностику, лечение физических и психических расстройств, улучшение симптомов заболевания, а также изменения к лучшему или регулирование физического и психического состояния тела. [1]

Материал и методы

В ходе подготовки данной статьи были изучены сведения историко-литературного и историко-библио-

графического характера, труды по общей истории и истории медицины, работы по фармакологии. Основными методами исследования являлись методы исторического описания и анализа, исторического моделирования.

Результаты и их обсуждение

В 1889 году при археологических раскопках одного из древнейших шумерских городов Ниппура была обнаружена небольшая глиняная табличка. В ней имелось 145 строк, содержащих 15 прописей лекарственных средств, начертанных клинописью на шумерском языке. Анализ прописей показал, что врачи Шумера использовали для лечения заболеваний прежде всего средства растительного происхождения – различные травы, горчицу, тимьян, плоды сливового дерева, груши, фиги, инжир, иву, растение леканору («манна»), пихту, сосну... Крамер С. (2002) отмечает, что шумерские лекарственные средства имели в своем составе кроме средств растительного происхождения также средства животного происхождения, минеральные вещества. [2]

В Древней Месопотамии врачи асу при лечении заболеваний использовали горчицу, тмин, корни различных растений, лук, чеснок, горох, огурцы, финики, кедровый бальзам... Асу сами собирали лекарственные растения, варили их на меду, пиве, уксусе, воде или жире. В состав лекарств входило, как правило, несколько компонентов (иногда более 20). Ашипу наряду с лечебной магией также использовали и лекарственные средства, в том числе растительного происхождения. [3]

Т.С. Сорокина (2008) сообщает, что при лечении зубов в Древней Месопотамии использовали обезболивающие пасты, содержащие белену, лечебными мастиками с растительными компонентами заполняли полости больных зубов. [4]

В Древнем Египте (III–I тысячелетие до н.э.) для лечения болезней также широко использовали средства растительного происхождения. В 1872 году в Фивах был обнаружен склеенный из 108 листьев папирус, достигающий в длину 20,5 м. По имени изучавшего его ученого он называется папирусом Г. Эберса. Название папируса – «Книга приготовления лекарств для всех частей тела». Он содержит 900 прописей лекарственных средств для лечения органов пищеварения, дыхательных путей, уха, горла, носа, глаз... В состав лекарств, описанных в папирусе, входят лук, чеснок, салат, бобы, мак, финики, лотос, гранат, алоэ, виноград. Необходимо отметить, что датируется данный папирус XVI веком до н.э. [5]

В Древней Индии в ведийский период (XII–VI вв. до н.э.) лечение болезней не исключало использование средств растительного происхождения. Так, трактат «Чарака самхита» содержит сведения о более

чем 600 лекарственных средствах, в том числе растительного происхождения. Лучшие лекарственные растения доставлялись из Гималаев, их использовали не только в Индии, но и морскими и сухопутными путями завозили в Парфию, страны Средиземноморья и Средней Азии, Сибирь, Китай... Вывозили нарды, сандал, киннамон, алоэ, а также другие растения. [6].

В Древнем Китае (середина 2 тысячелетия до н.э. – III век н.э.) при врачевании использовались женьшень, лимонник, камфара, чай, ревеня... [4].

О врачевании в Древней Греции предполисного периода (XI–IX вв до н.э.) сообщает Гомер в своих «Илиаде» и «Одиссее». Он, в частности, пишет, что при лечении ран греки используют болеутоляющие и кровоостанавливающие растительные присыпки. В полисный период (VIII–VI вв. до н.э.) в Греции для лечения также использовались средства растительного происхождения. В классический период в Древней Греции использование для лечения средств растительного происхождения продолжилось. Так, при зубной боли применяли полоскания настоями трав, припарки из чечевичного отвара. В «Гиппократовом сборнике» описано более 250 лекарственных средств растительного происхождения. [7]

В Древнем Риме в царский период (VIII–VI вв. до н.э.) болезни лечили, как правило, дома, т.к. врачей-профессионалов в городе Риме не было. Для осуществления лечения использовали травы, корни, плоды, их отвары и настои. Марк Порций Катон (234–149 гг. до н.э.) свидетельствует, что в течение столетий самым популярным лечебным средством у этрусков считалась капуста: «Капуста из всех овощей – первая... ешь ее вареной и сырой... она чудо как помогает пищеварению, устанавливает желудок... натерши, прикладывая ее ко всем ранам и нарывам. Она очистит все язвы, безболезненно излечит их... если есть кровоподтек, она заставит его прорваться... здоровее нет еды – она все вылечит, выгонит боль из головы и из глаз...» [8].

Римский военный врач Диоскорид Педаний из Киликии (I век н.э.) является автором сочинения «О врачебной материи», где содержится систематическое описание более чем 600 лекарственных растений, применявшихся во времена императоров Клавдия (41–55 гг. н.э.) и Нерона (54–68 гг. н.э.) [4].

Говоря об использовании в древнеримской медицине средств растительного происхождения, нельзя не упомянуть и Галена из Пергама (129–204/216 гг. н.э.), предложившего получать лекарственные средства механической и физико-химической обработкой растительного или животного лекарственного сырья. Вплоть до настоящего времени лекарства, полученные вышеуказанным путем, носят название «галеновые, или галеновы, препараты». Данный термин ввел Парацельс (1493–1541). Во времена Галена указанные выше лекарства получали путем экстракции из

растительного сырья при помощи масел, вина и жиров, т.е. готовили медицинские вина и медицинские масла. Позже начали использовать и уксус, мед. [9].

Заключение

Таким образом, средства растительного происхождения для лечения различных заболеваний широко применялись и в эпоху Древнего Мира как в Месопотамии, так и в Египте, Индии, Китае, Греции, Риме. В этот период человечеством были найдены методы получения лекарственных средств из растительного сырья, которые используются и в настоящее время – экстракция исцеляющего вещества из растений с помощью масел, вина, жиров, меда, уксуса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. URL: <https://who.int/topics/traditional-medicine/definitions/ru/> (accessed 19.04.2019).
2. Крамер С. Шумеры. Первая цивилизация на Земле. М.: Центрполиграф, 2002. [Kramer S. Shumery. Pervaya tsivilizatsiya na Zemle. Moscow: Tsentrpoligraf; 2002. (In Russ.)]
3. Оппенгейм А.Л. Древняя Месопотамия: Портрет погибшей цивилизации. М.: Наука, 1990. [Oppenkheym A.L. Drevnyaya Mesopotamiya: Portret pogibshei tsivilizatsii. Moscow: Nauka; 1990. (In Russ.)]
4. Сорокина Т.С. История медицины. М.: Издательский центр «Академия», 2008. [Sorokina T.S. Istoriya meditsiny. Moscow: Izdatel'skii tsentr «Akademiya»; 2008. (In Russ.)]
5. Стучевский И.А. Научная мысль в Древнем Египте // Культура Древнего Египта. М.: Наука, 1976. [Stuchevskiy I.A. Nauchnaya mysl' v Drevnem Yegipte. Kul'tura Drevnego Yegipta. Moscow: Nauka; 1976. (In Russ.)]
6. Бонгард-Левин Г.М., Ильин Г.Ф. Индия в древности. М.: Наука, 1985. [Bongard-Levin G.M., Il'in G.F. Indiya v drevnosti. Moscow: Nauka; 1985. (In Russ.)]
7. Гиппократ. Избранные книги М.: Биомедгиз, 1936. [Gippokrat. Izbrannyye knigi. Moscow: Biomedgiz; 1936. (In Russ.)]
8. Катон М.П. Земледелие / Пер. М.Е. Сергеевко. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1950. [Katon M.P. Zemledelie. Transl. M.E. Sergeenko. M.-L.: Izd-vo AN SSSR; 1950. (In Russ.)]
9. Галеновые препараты. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/> (Дата обращения 19.04.2019). [Galenovyye preparaty. Available at: URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/> (accessed 19.04.2019).]

ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

¹Лоскутова Е.В., ¹Вахитов Х.М., ¹Капралова А.М., ²Романова Н.К., ²Симонова Н.Н., ¹Макарова Т.П.,
¹Валева И.Х., ³Закирова Г.Ш.

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49), e-mail: rector@kgmu.kcn.ru

²ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», Казань, Россия, (420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, 68), e-mail: office@kstu.ru

³ФГБНУ ФЦТРБ-ВНИВИ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», Казань, Россия, (420075, г. Казань, Научный городок-2), e-mail: vnivi@mail.ru

В данном научном обзоре обобщены современные представления о механизмах липопероксидации в норме и патологии. Показано, что активация процессов перекисного окисления липидов является во многих случаях пусковым механизмом целого ряда нарушений со стороны различных органов и систем. В качестве стабилизатора процессов липопероксидации выступает система антиоксидантной защиты, которую в норме опосредуют эндо- и экзогенные антиоксиданты неферментативной природы, обрывающие реакции свободнорадикального окисления. Отмечено, что при большинстве патологических состояний фиксируется разная степень выраженности подавления антиоксидантной защиты, что определяет склонность к развитию декомпенсационных реакций и, в частности, снижение адаптационных резервов у детей различных возрастных групп. Большая актуальность данной проблемы требует активного поиска современных путей коррекции выявленных нарушений. В частности, одним из важнейших механизмов компенсации является усиление антиоксидантной защиты, которая осуществляется с помощью медикаментозных препаратов и биологически активных добавок. В этой связи большое внимание уделено изучению лечебных эффектов естественных метаболитов цикла Кребса и, в частности, соединениям янтарной и фумаровой кислот. Описан опыт их использования и положительные клинические эффекты при различных патологических состояниях. Авторами предложено дальнейшее изучение препаратов данной группы с целью обоснования их использования в широкой терапевтической и педиатрической практике.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, янтарная кислота, фумаровая кислота, цикл Кребса.

LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN VARIOUS PATHOLOGICAL CONDITIONS AND OPPORTUNITIES FOR THEIR ADJUSTMENT

¹Loskutova E.V., ¹Vakhitov Kh.M., ¹Kapralova A.M., ²Romanova N.K., ²Simonova N.N., ¹Makarova T.P.,
¹Valeeva I.Kh., ³Zakirova G.Sh.

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia, (420012, Kazan, Butlerov St., 49), e-mail: rector@kgmu.kcn.ru

²Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia, (420015, Kazan, K. Marks St., 68), e-mail: office@kstu.ru

³Federal Center for Toxicology, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russia, (420075, Kazan, Nauchny gorodok, 2), e-mail: vnivi@mail.ru

The review article below is aimed at summarizing the current view on lipid peroxidation mechanisms in normal and pathological conditions. It has been shown that in many cases activation of lipid peroxidation processes contributes to various pathological conditions and diseases. Antioxidative defense system serves as a lipid peroxidation stabilizer. It has been noted that in most pathological conditions the degree of antioxidant protection suppression vary, which determines the tendency to develop decompensation reactions and, in particular, a decrease in adaptive capability in children of different age groups. The great urgency of this issue requires an active search for modern ways to correct the disorders found. In particular, one of the most important compensation mechanisms is strengthening of antioxidant defense the help of medications and dietary supplements. In this regard, much attention is paid to the study of therapeutic benefit of organic metabolites of the Krebs cycle and, in particular, succinic and fumaric acids. The experience of their use and positive clinical effect in various pathological conditions are described. The authors propose to continue studying the drugs of this group in order to justify their use in general medicine and pediatrics.

Key words: lipid peroxidation, succinic acid, fumaric acid, Krebs cycle.

Базовый гомеостаз жизнедеятельности клеток живого организма обеспечивает целый ряд обменных процессов. Их важной составляющей являются механизмы окислительного фосфорилирования, идущие по оксидантному пути [1]. У здоровых лиц

окислительно-восстановительные процессы являются важной частью любого звена метаболизма и необходимы как для пополнения энергетических потребностей, так и для доставки и утилизации кислорода в тканях. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) влияет

на проницаемость мембран для ионов, изменяет активность ряда мембраносвязанных ферментов, благодаря процессам ПОЛ, липидный состав клеточных мембран постоянно обновляется [1–3]. Современные литературные данные указывают на активацию перекисных процессов при многих патологических состояниях и, в особенности, в условиях недостатка кислорода [1]. В частности, активация ПОЛ описана при целом ряде заболеваний у взрослых (инфекционные и системные патологии, эндокринные нарушения и др.) [4–10]. Инициация липопероксидации в мембране клеток сопровождается повышением ее проницаемости. Важную роль в этом процессе играют не только гидроперекиси (диеновые конъюгаты), но и конечные продукты их превращения карбонильной природы (типа малонового диальдегида) [1]. Количественное определение данных соединений в различных органах и тканях дает представление о степени выраженности мембранолиза не только при патологических состояниях, но и при оценке течения целого ряда адаптационных механизмов, в частности, в периоде новорожденности [1].

Активация процессов липопероксидации является во многих случаях пусковым механизмом целого ряда обменных нарушений со стороны различных органов и систем [11]. Так, взаимодействие продуктов ПОЛ с белками-ферментами (лактатдегидрогеназа, цитохромоксидаза, трипсин и др.) приводит к их инактивации, а дальнейшее развитие ферментопатии не исключает формирование порочного круга, приводящего к грубым метаболическим нарушениям. Известно также, что практически все инфекционные поражения органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, лор-органов сопровождаются активацией процессов липопероксидации. Их роль отмечена в нарушении барьерной функции стенки бронхов, эндотелия сосудов, функциональной деятельности клеток крови и др. В качестве компенсаторно-приспособительной реакции, направленной на стабилизацию ПОЛ, рассматривается система оксиданты-антиоксиданты.

Согласно современным представлениям процессу ПОЛ противостоит система защиты, которую в норме опосредуют эндо- и экзогенные антиоксиданты неферментативной природы, обрывающие реакции свободнорадикального окисления. Важно отметить, что при большинстве патологических состояний отмечается разная степень выраженности подавления антиоксидантной защиты, что определяет склонность к развитию декомпенсационных реакций [2].

В связи с этим данная проблема является актуальной при изучении адаптационных резервов у детей различных возрастных групп. Большое количество работ отечественных и зарубежных исследователей освещают данную тематику и в области педиатрии, и неонатологии [1, 12, 13]. Важной особенностью детского организма является недостаток механизмов компенсации перекисного стресса при большинстве заболеваний, в связи с чем различные перекисные метаболиты могут выступать в качестве чувствительных индикаторов нарушения гомеостаза. Большая актуальность данной проблемы требует активного поиска современных путей коррекции выявленных нарушений. В частности, одним из важнейших механизмов компенсации является усиление антиоксидантной защиты, которая осуществляется

с помощью медикаментозных препаратов и биологически активных добавок (БАД). К группе антиоксидантов, способствующих обрыву цепи реакций ПОЛ (обычно неферментативной природы), относят жирорастворимые (альфа-токоферол, ретинол, филлохинон) и водорастворимые (аскорбиновую и никотиновую кислоты, рутин, пиридоксин) витамины, серотонин, глутатион, альбумин, тироксин, фосфолипиды, сульфгидрильные соединения, эстрогены, некоторые антибиотики, органические кислоты (лимонная и др.), микроэлементы и другие незаменимые для организма вещества [2]. К антиоксидантам имеет непосредственное отношение и целый ряд ферментов, катализирующих инактивацию интермедиатов кислорода или разрушение перекисных производных органического и неорганического происхождения. К ферментам антиоксидантного действия относят супероксиддисмутазу, каталазу и пероксидазу, которые довольно широко распространены в организме человека и животных, гетерогенны по своей природе и проявляют ферментативное действие при определенных условиях [2]. Множество работ посвящено изучению влияния алиментарных факторов на липопероксидацию, в частности, многие исследования показали значимость использования витаминов-антиоксидантов или содержащих их продуктов в меню детей при острых и хронических инфекциях [14–18].

В настоящее время на рынке фармацевтических препаратов и БАД существует большое количество универсальных средств, обладающих антиоксидантными и адаптогенными свойствами. К ним можно отнести Аминалон и Пантогам, по химической структуре являющиеся соответственно производными гамма-аминомасляной и гопантеновой кислот. Оба препарата обладают нейрометаболическими, нейропротекторными и нейротрофическими свойствами, а также повышают устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсичных веществ, обеспечивают нормализацию метаболических процессов в головном мозге [19]. Одним из известных нейромедиаторов, обладающих антиоксидантными свойствами, является аминокислота глицин. Множество клинических эффектов связывают с его способностью нормализовать обменные процессы в нервной клетке [19]. Среди отечественных препаратов с антиоксидантными свойствами выделяется Демифосфон, способный оказывать положительный клинический эффект при целом ряде заболеваний нервной системы, сосудов, почек и т.д. Выраженные антиоксидантные свойства позволили широко использовать его в терапии заболеваний ЛОР-органов, кожи и слизистых оболочек [19].

Интересным является опыт использования в качестве антиоксидантов различных провитаминов. Так, широкое использование получил препарат Элькар, у которого доказаны такие эффекты, как нормализация белкового и жирового обмена, улучшение энергетических свойств клетки, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Это определило показания к его назначению: острые гипоксические состояния, острые и подострые нарушения мозгового кровообращения, энцефалопатии, различные травматические и токсические поражения головного мозга, восстановительный период после хирургических вмешательств, кардиомиопатии, ишемическая болезнь сердца [20].

С учетом того, что препаратами выбора в

терапии большинства заболеваний служат вещества с низким потолком токсичности, малым количеством побочных эффектов, выбором многих исследователей стали естественные метаболиты цикла Кребса медикаментозные препараты, в состав которых входят янтарная (ЯК) и фумаровая кислоты (ФК). В настоящее время в терапевтической практике широко используются соединения ЯК в качестве лекарственного средства, а также в качестве биологически активной добавки. Соли янтарной кислоты разрешены к употреблению с детского возраста, так как они не вызывают аллергических реакций и не дают побочных эффектов из-за полной идентичности природному соединению, находящемуся в организме человека [21].

Одним из производных янтарной кислоты является Когитум. Данный препарат обладает адаптогенным и общетонизирующим действием, способствует нормализации процессов нервной регуляции, обладает стимулирующим эффектом [22]. Следует отметить, что этот препарат имеет гепатопротекторное действие, ускоряет выведение из организма аммиака (при отравлении им) и снижает негативное воздействие радиации на ткани организма [23].

Широкое распространение в терапевтической практике нашли парентеральные формы янтарной кислоты, в частности Мексидол. Указанный препарат обладает мембранопротекторным, антигипоксическим, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действиями, повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов (шок, гипоксия, ишемия, нарушения мозгового кровообращения). Он ингибирует ПОЛ, повышает активность супероксиддисмутазы и соотношение липид-белок, нормализует вязкость мембраны клеток [24].

В качестве эффективного средства коррекции оксидантного стресса уже более 10 лет используется Реамберин – раствор для внутривенного введения, обладающий дезинтоксикационным, антигипоксическим и антиоксидантным действиями. Оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливает энергетический потенциал клеток. Препарат активизирует ферментативные процессы цикла Кребса [25].

Достаточно широкое распространение в терапевтической и педиатрической практике получил Цитофлавин. Данный препарат повышает энергообразование в клетках, тем самым уменьшает количество свободных радикалов и способствует повышению антиоксидантной защиты [21, 26].

Пристальное внимание современных исследователей заслуживает другой важный субстрат цикла трикарбоновых кислот – фумаровая кислота. Она представляет собой кристаллическое вещество с фруктовым вкусом и легкой кислинкой. Отсутствие у нее побочных эффектов связывают с естественным происхождением в качестве метаболита цикла Кребса. К тому же она без труда генерируется кожей человека под действием солнечного света. Интересным представляется использование фумаратов – солей фумаровой кислоты – в качестве адаптогенов [27].

ФК стимулирует процесс поступления кислорода в клетку, минимизирует стрессорное воздействие, восстанавливает энергообмен, обеспечивает механизм регенерации клеток, обладает общеукрепля-

ющими свойствами. Фармакологическое действие фумаратов обеспечивается их участием в обратимых реакциях цикла Кребса в системе сукцинат – фумарат – малат. При выраженном дефиците кислорода вместо окисления фумарата в малат происходит восстановление фумарата в сукцинат через образование яблочной кислоты за счет присоединения иона водорода и гидроксильной группы. Таким образом, в условиях гипоксии инверсивные превращения фумарата, в зависимости от величины транспорта кислорода, способны поддерживать как аэробные, так и анаэробные системы синтеза АТФ (аденозинтрифосфорная кислота), повышая тем самым жизнеспособность клеток в условиях гипоксии [28, 33].

В ряде работ показано, что фумараты обладают антиоксидантными и антигипоксическими свойствами, которые пока мало исследованы. В настоящее время в России производятся кровезаменители на основе фумарата натрия: Мафусол, Полиоксифумарин [29]. У данных препаратов основным действующим веществом является фумарат натрия – антиоксидант, способный предотвращать гипоксические поражения тканей и метаболический ацидоз, за счет, в частности, улучшения реологии крови [30].

Результаты проведенных токсико-гигиенических экспертиз показали малую токсичность соединений ФК и отсутствие у них эмбриотоксических, тератогенных свойств, а также аллергических реакций при их использовании. Экспериментальные исследования подтвердили наличие у ФК свойств, нормализующих белковый обмен и положительно влияющих на функцию иммунной системы [31].

К сожалению, данная группа препаратов ограничено используется в терапевтической и педиатрической практике. Имеются лишь единичные литературные источники, в которых описаны их благоприятные лечебные действия [32].

Учитывая незначительный опыт назначения соединений ЯК и ФК в терапии различных заболеваний, до настоящего времени нет достоверных доказательств их влияния как на клиническое течение, так и на патогенез патологических состояний, что является обоснованием к проведению дальнейших исследований по изучению их эффективности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М., Валеева И.Х., Полякова О.И., Вахитова Л.Ф., Шибалова О.Н., Нуриахметова И.Т., Шарафутдинова Э.А., Сафиуллин Т.Р. Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Том 63. № 5 С. 135. [Loskutova E.V., Vorontsova I.A., Vakhitov Kh.M., Valeeva I.Kh., Polyakova O.I., Vakhitova L.F., Shibalova O.N., Nuriakhmetova I.T., Sharafutdinova Ye.A., Safiullin T.R. The state of the lipoperoxidation system in premature newborns undergoing perinatal hypoxia. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63(5)–135. (In Russ.)]
2. Вахитов Х.М. Мембранные и метаболические

механизмы в патогенезе заболевания органов дыхания у детей. Казань: ИД «МеДДоК» 2018. [Vakhitov Kh.M. Membrannya i metabolicheskie mekhanizmy v patogeneze zabolevaniya organov dykhaniya u detei. Kazan: ID «MeDDok»; 2018. (In Russ.)]

3. Егоров Е.А., Алексеев В.Н. Патогенез и лечение первичной открытоугольной глаукомы. М: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 224 с. [Egorov E.A., Alekseev V.N. Patogenezi i lechenie pervichnoi otkrytougolnoi glaukomy. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 224p. (In Russ.)]

4. Авсарагова А.З., Астахова З.Т., Джиоев И.Г., Ремизов О.В. Возможность медикаментозной коррекции перекисного окисления липидов у больных острым инфарктом миокарда // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28036> (Дата обращения 17.04.2019). [Avsagarova A.Z., Askhatova Z.T., Dzhioev I.G., Remizov O.V. Possibility of drug correction of lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;(5). Available at: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28036> (accessed 17.04.2019)] DOI: 10.17513/spno.28036

5. Сабанов В.И., Джиоев И.Г., Лолаева А.Т. Активность перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и состояние миокарда при экспериментальном гипер- и гипотиреозе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 6 (часть 2) С. 241–244. [Sabanov V.I., Dzhioev I.G., Lolaeva A.T. Activity of lipid peroxidation, antioxidant protection and myocardial state in experimental Hyper- and hypothyroidism. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2017;6(2):241–244. (In Russ.)]

6. Карабалин С.К., Монгол А., Бабишева Р.Ш., Тойшибекова Ж.П., Макаров М.Б., Бекходжаева А.Т. Оценка эффективности действия препарата салсоколлина в коррекции нарушений в антиоксидантной системе у рабочих завода минеральных удобрений // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 2. С. 99–103. [Karabalin S.K., Mongol A., Babisheva R.Sh., Toyshibekova Zh.P., Makarov M.B., Bekkhodzhaeva A.T. Evaluation of the effectiveness of salsokollin in the correction of violations in the antioxidant system in the workers of the plant of mineral fertilizers. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2018; 2: 99–103. (In Russ.)]

7. Исаев В.А., Симоненко С.В. Функциональные пищевые продукты и проектирование их физиологического воздействия на организм человека // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 10 (часть 1) С. 42–49. [Isaev V.A., Simonenko S.V. Functional foodstuff and design their physiological impact on the human body. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016;10(1):42–49. (In Russ.)]

8. Абдуллаева А.Т. Коррекция оксидативного стресса и дефицита магния у пациентов с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2015. [Abdullayeva A.T. Korrektsiya oksidativnogo stressa i defitsita magniya u patsientov s metabolicheskim sindromom [dissertation]. Moscow; 2015. (In Russ.)]

9. Мусаев А.Т., Тавасов М.У., Тагаева М.О., Алдаберганов Е.Н., Жанен З.М., Шыртерекоева А.Е., Орманов Г.Г., Тлеулес А.А., Канapieва Ж.Т., Устемир А.С. Характеристика изменений клеточных мем-

бран головного мозга при действии экстремальных факторов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 1 (часть 1) С. 47–51. [Musaev A.T., Tavasov M.U., Tagaeva M.O., Aldabergenov E.N., Zhanen Z.M., Shyrterekova A.E., Ormanov G.G., Tleules A.A., Kanapieva Zh.T., Ustemir A.S. Characteristics of changes in brain cell membranes under the action of extreme factors. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2017;1(1):47–51. (In Russ.)]

10. Колесова О.А. Современные представления о роли инфекции в развитии гастрита у детей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 10 (часть 2) С. 236–239. [Kolesova O.A. Modern ideas about the role of infection in the development of gastritis in children. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2015;10(2):236–239. (In Russ.)]

11. Чучалина А.Г. Респираторная медицина: Руководство: в 3 т. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502720.html> (Дата обращения 15.04.2019). [Chuchalina A.G. Respiratornaya meditsina: Guide: in 3 vols. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Available at: URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502720.html> (accessed 15.04.2019)]

12. Орзиев С.Х., Карабаев Х.Э., Саатов Т.С. Изменения показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей при гнойно-воспалительных заболеваниях среднего уха // Вестник оториноларингологии. 2014. № 3. С. 39–40. [Orziev S.Kh., Karabaev Kh.E., Saatov T.S. The alteration of the parameters of lipid peroxidation and the antioxidative system in the children presenting with pyo-inflammatory diseases of the middle ear. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014;3:39–40. (In Russ.)]

13. Мачева И.М. Репродуктивное здоровье девушек подростков с эпилепсией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2015. URL: <http://medical-diss.com/medicina/reproduktivnoe-zdorovie-devushek-podrostkov-s-epilepsiy>. (Дата обращения 18.04.2019). [Macheva I.M. Reproductivnoe zdorovie devushek-podrostkov s epilepsiy [dissertation]. Moscow; 2015. Available at: URL: <http://medical-diss.com/medicina/reproduktivnoe-zdorovie-devushek-podrostkov-s-epilepsiy> (accessed 18.04.2019)]

14. Чубарова А.И., Ерпулева Ю.В. Современное ведение детей с синдромом короткой кишки и другими формами. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436042.html> (Дата обращения 20.04.2019). [Chubarova A.I., Yerpulova Yu.V. Sovremennoye vedeniye detei s sindromom korotkoi kishki i drugimi formami. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. Available at: URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436042.html> (accessed 20.04.2019)]

15. Королев А.А. Гигиена питания: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437063.html> (Дата обращения 15.04.2019). [Korolev A.A. Gigiyena pitaniya: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. Available at: URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437063.html> (accessed 15.04.2019)]

16. Озолия Л.А., Бахарева И.В., Тягунова А.В. Влияние различных факторов на плод. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. URL: <http://www.rosmedlib.ru/>

- book/ISBN9785970441008.html (accessed 15.04.2019). [Ozolinya L.A., Bakhareva I.V., Tyagunova A.V. Vliyaniye razlichnykh faktorov na plod. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Available at: URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441008.html> (accessed 15.04.2019)]
17. Пузина С.Н., Рычкова М.А. Медико-социальная деятельность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441039.html> (Дата обращения 20.04.2019). [Puzina S.N., Rychkova M.A. Mediko-sotsialnaya deyatelnost. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Available at: URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441039.html> (accessed 20.04.2019)]
18. Новикова В.П., Алешина Е.И., Гурова М.М. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Серия «Библиотека врача-специалиста» URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436158.html> (Дата обращения 21.04.2019). [Novikova V.P., Aleshina Ye.I., Gurova M.M. Nealkogolnaya zhirovaya bolezhn pecheni v detskom vozraste. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 Seriya «Biblioteka vracha-spetsialista». Available at: URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436158.html> (accessed 21.04.2019)]
19. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2019. [Mashkovskiy M.D. Lekarstvennyye sredstva. Moscow: Novaya volna: Izdatel Umerenkov; 2019. (In Russ.)]
20. Брин И.Л. Элькар в педиатрической практике // Педиатрия. 2006. № 3(приложение 9). С.52-55. [Brin I.L. Elkar in pediatric practice. *Pediatriya*. 2006;3(9):52-55. (In Russ.)]
21. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А., Зеленская А.В., Нефедов Д.А., Галенко-Ярошевский П.А. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. № 3. С. 17–30. [Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Khananashvili Ya.A., Zelenskaya A.V., Nefedov D.A., Galenko-Yaroshevskiy P.A. Succinic and fumaric acid drugs for prevention and treatment of various diseases. *Zhurnal fundamentalnoy meditsiny i biologii*. 2016;3:17–30. (In Russ.)]
22. Студеникин В.М., Балканская С.В., Шелковский В.И. О применении ацетиламиноянтарной кислоты в нейропедиатрии // Вопросы современной педиатрии. 2008. Том 7. № 3. С. 91–94. [Studenikin V.M., Balkanskaya S.V., Shelkovskiy V.I. On application of acetylaminosuccinic acid in neuropediatrics. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2008;7(3):91–94. (In Russ.)]
23. Зиганшина Л.В., Лепяхин В.К., Петров В.И., Хабриев Р.У. Большой справочник лекарственных препаратов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Ziganshina L.V., Lepakhin V.K., Petrov V.I., Khabriev R.U. Bolshoi spravochnik lekarstvennykh preparatov. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.)]
24. Толмачева Е.А. Лекарственные препараты в России: справочник. М.: Видаль Рус, 2019. [Tolmacheva E.A. Lekarstvennyye preparaty v Rossii: spravochnik. Moscow: Vidal Rus; 2019. (In Russ.)]
25. Зиганшина Л.В., Лепяхин В.К., Петров В.И., Хабриев Р.У. Большой справочник лекарственных препаратов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1591 с. [Ziganshina L.V., Lepakhin V.K., Petrov V.I., Khabriev R.U. Bolshoi spravochnik lekarstvennykh preparatov. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 1591 p. (In Russ.)]
26. Маркевич П.С., Даниленко С.Ю., Янкин А.В. Роль препарата «цитофлавин» в клинической практике // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010. Т.3 №73. С.109-113. [Markevich P.S., Danilenko S.J., Yankin A.V. The priority directions of use of cytoflavin. *Byulleten VSNTS SO RAMN*. 2010;3(73):109-113. (In Russ.)]
27. Романова Н. К. Современное состояние производства фумаровой кислоты в России // Вестник технологического университета. 2015. Т. 18 № 19. С. 102–103. [Romanova N.K. Current status of production of fumaric acid in Russia. *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta*. 2015;18(19):102–103. (In Russ.)]
28. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С., Зякун А.М., Кондрашова М.Н., Верещагина В.М. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления – возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. П.: ПНЦ РАН, 2000. [Mayevskiy E.I., Grishina E.V., Rozenfeld A.S., Zyakun A.M., Kondrashova M.N., Vereshchagina V.M. Anaerobnoye obrazovaniye suksinata i oblegcheniye yego okisleniya – vozmozhnnyye mekhanizmy adaptatsii kletki k kislorodnomu golodaniyu. P.: PNTS RAN; 2000. (In Russ.)]
29. Гипарович М. А. Применение мафусола в комплексе интенсивной терапии при операциях по поводу рака пищевода и кардии: автореф. дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2011. 162 с. [Giparovich M. A. Primeneniye mafusola v komplekse intensivnoy terapii pri operatsiyakh po povodu raka pishchevoda i kardii. [dissertation] Sankt-Peterburg, 2011. 162 p. (In Russ.)]
30. Гельфанд Б. Р. Интенсивная терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 95 с. [Gelfand B. R. Intensivnaya terapiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 95 p. (In Russ.)]
31. Протокол №1638. Результатов токсикологической экспертизы фумаровой кислоты E297 от 11.11.2015г. ФГБУ «Федеральный центр токсикологии, радиационной и биологической безопасности». Аккредитованный испытательный центр. [Protokol №1638. Rezultatov toksikologo-gigiyenicheskoi ekspertizy fumarovoi kisloty E297 ot 11.11.2015. FGBU «Federalnyy tsentr toksikologii, radiatsionnoy i biologicheskoy bezopasnosti». Akkreditovanny ispytatelnyy tsentr. (In Russ.)]
32. Вахитов Х.М. Метаболические нарушения при необструктивных бронхитах и внебольничных пневмониях у детей и возможности их коррекции: автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва, 2010. 37 с. [Vakhitov Kh.M. Metabolicheskie narusheniya pri neobstruktivnykh bronhitakh i vnebolnichnykh pnevmoniyakh u detei i vozmozhnosti ikh korrektsii [dissertation]. Moscow, 2010. 37 p. (In Russ.)]
33. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Герасимова М.Л. Фумаратсодержащие инфузионные растворы как средство выбора при оказании неотложной медицинской помощи // Медицина экстремальных ситуаций. 2012. № 1(39). С. 85–94. [Selivanov E.A, Slepneva L.V., Alekseyeva N.N., Khmylova G.A., Gerasimova M.L. Fumarate containing infusion solutions as a means of choice in emergency medical care. *Meditsina ekstremalnykh situatsii*. 2012;1(39):85–94. (In Russ.)]

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК: 616.329-007.251-07-089

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10045

СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ ПИЩЕВОДА: АНАЛИЗ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

^{1,2}Отдельнов Л.А., ¹Мухин А.С., ¹Демичева Е.Г., ²Мальшиев И.О.

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1), e-mail: rector@pimunn.ru

²ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района», Нижний Новгород, Россия (603018, г. Нижний Новгород, Автозаводский район, ул. Патриотов, 51)

Синдром Бурхаве признается редкой патологией, характеризующийся трудностью диагностики и летальностью до 85%. По настоящий день отсутствует единое понимание вопросов ее лечения.

Целью работы является анализ собственного опыта диагностики и лечения синдрома Бурхаве.

Проанализированы два случая синдрома Бурхаве с 2016 по 2018 гг. на базе ГКБ №13 г. Нижний Новгород. Первый больной, 56 лет, поступил через 48 часов с момента начала заболевания с картиной плевропульмонального и эндотоксического шока. Диагноз установлен при КТ с пероральным контрастированием. Оперирован через 12 часов: выполнена лапаротомия, диафрагмотомия, ушивание разрыва с укрытием линии швов дном желудка. В послеоперационном периоде – явления медиастинита, плеврита, формирование эзофагеального свища. Выполнялась торакотомия, эндоскопическое стентирование пищевода. Летальный исход при прогрессировании гнойного плеврита. Второй больной, 50 лет, поступил через 2 часа с момента разрыва. Диагноз подтвержден при КТ. Оперирован через 6 часов: выполнена торакотомия, ушивание разрыва. В послеоперационном периоде сформировался абсцесс средостения – выполнена реторакотомия, вскрытие абсцесса. Выписан с выздоровлением.

Учитывая принципиальную важность ранней диагностики, считаем сочетание клиники плевропульмонального шока, короткого анамнеза и рентгенологической картины гидронефроторакса показанием к исключению синдрома Бурхаве по КТ с пероральным контрастированием. Попытки первичного ушивания разрыва при поздних сроках заболевания малоперспективны. Альтернативой следует считать отключение пищевода или эндоскопическое стентирование. Проблема синдрома Бурхаве нуждается в более широком освещении в специальной литературе.

Ключевые слова: синдром Бурхаве, спонтанный разрыв пищевода, медиастинит.

SPONTANEOUS RUPTURE OF ESOPHAGUS: THE ANALYSIS OF TWO CASES

^{1,2}Otdel'nov L.A., ¹Mukhin A.S., ¹Demicheva E.G., ²Malyshev I.O.

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia (603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Square, 10/1), e-mail: rector@pimunn.ru

² Hospital № 13 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia (603018, Nizhny Novgorod, Patriotov St., 51)

Boerhaave's syndrome is a rare pathology with conclusions of diagnosis and mortality up to 85%. Treatment of Boerhaave's syndrome is a difficult problem.

The aim of the study is analysis of experience in Boerhaave's syndrome diagnosis and treatment.

2 cases of Boerhaave's syndrome were analyzed in patients from Hospital 13 in Nizhny Novgorod during the period from 201 to 2018. A 56-year-old male patient was admitted to hospital with a 2-day history of pleuropulmonary and endotoxic shock. The diagnosis of Boerhaave's syndrome was detected by CT scan with oral contrast. The patient had an emergency operation 12 hours later. Laparotomy and diaphragmotomy were done. The rupture was closed primarily and buttressed with stomach. Postoperative period involved mediastinitis, pleuritis and formation of esophagus fistula. The patient died. The second case is a man a man of 50-years-old. The patient was admitted to hospital with a 2-hour history of the disease. CT with oral contrast also allowed to diagnose esophagus rupture. He underwent toracotomy with primary suture of the rupture. It was complicated by a mediastinum abscess. Retoracotomy was performed. The patient recovered.

Delayed primary repair is not promising. Control esophageal fistula formation or endoscopic stent is a good alternative. It's crucial to make early diagnosis of Boerhaave's syndrome. There's a short history of pleuropulmonary shock, pneumohydrothorax in X-ray is indication to CT with oral contrast.

The problem of Boerhaave's syndrome requires further discussion in specific medical articles.

Key words: Boerhaave's syndrome, spontaneous rupture of esophagus, mediastinitis.

Введение

Спонтанный разрыв пищевода (СРП), известный также как синдром Бурхаве, является редкой

патологией, составляющей 2–3% от всех поврежденных пищевода [1]. Разрыв часто происходит на фоне

алкогольного опьянения, переедания, расстройств рвотного центра [2]. Данное заболевание характеризуется высокой летальностью, достигающей 85% при поздних сроках оперативного лечения [3].

Во многом это связано с трудностью диагностики в связи с отсутствием патогномичных симптомов, разнообразием клинической картины и неосведомленностью врачей об этом синдроме [4].

В вопросах лечения СРП отсутствует единое понимание тактики и выбора оптимального метода хирургического вмешательства [2].

Целью работы является анализ собственного опыта диагностики и лечения синдрома Бурхава.

Проанализированы два клинических случая СРП у пациентов ГКБ № 13 г. Нижнего Новгорода за период с 2016 по 2018 гг.

Клиническое наблюдение

Больной П., 56 лет, поступил с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС). За 4 дня до поступления появилась многократная рвота, 2 дня назад возникла резкая боль в груди, усиливающаяся при дыхании, боль в левом подреберье, одышка, сухой кашель, выраженная слабость.

При поступлении: состояние тяжелое, кожные покровы бледные, покрыты холодным липким потом, на нижних конечностях множественные марморные пятна. Одышка до 30 в мин., пульс 108 в мин., слабого наполнения, АД 135/80 мм рт. ст. Осмотрен дежурным терапевтом – данных за ОКС нет. При обзорной рентгенографии грудной клетки обнаружен пневмогидроторакс слева (рис. 1).

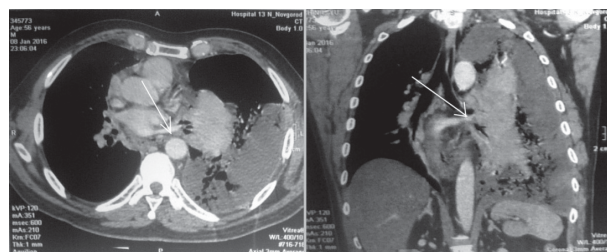


Рис. 1. Рентгенография грудной клетки: левое легкое коллабировано, левосторонний пневмогидроторакс; средостение смещено вправо.

На основании полученных данных заподозрен СРП, который подтвержден при КТ с пероральным контрастированием (рис. 2).

Выполнено дренирование левой плевральной полости: получено 850 мл бурой зловонной жидкости. Для уточнения локализации и протяженности разрыва выполнена ФГДС: в нижней трети пищевода на левой стенке обнаружен дефект 2 см. Больной госпитализирован в ОРИТ для стабилизации состояния и подготовки к оперативному лечению.

Рис. 2. КТ органов грудной клетки с пероральным



контрастированием: затек контраста за пределы пищевода в левую плевральную полость и средостение, включения воздуха в клетчатке средостения.

Через 12 часов с момента поступления выполнена верхнесрединная лапаротомия, ушивание разрыва пищевода с укрытием линии швов стенкой желудка, установлен назогастральный зонд.

В раннем послеоперационном периоде прогрессировали явления системного воспаления. При контрольной рентгенографии грудной клетки определялся отграниченный пневмогидроторакс слева.

На 3 сутки произведена релапаротомия: швы на пищеводе состоятельны; трансдиафрагмальная медиастинотомия: вскрыт абсцесс средостения емкостью 100 мл, выполнено дренирование средостения и левой плевральной полости.

В течение последующих трех недель на фоне продолжающейся интенсивной терапии сохранялись явления гнойного медиастинита и плеврита. В связи с увеличением количества гнойного отделяемого по дренажу из плевральной полости выполнена переднебоковая торакотомия слева. В плевральной полости и средостении массивные наложения фибрина, мобилизация пищевода невозможна. Обнаружен эзофагеальный свищ 0,5 см. С целью перевода внутреннего свища в наружный к нему подведена дренажная трубка, подключенная к активной аспирации. Далее через 9 дней выполнено эндоскопическое стентирование пищевода стентом 20 мм x 165 мм с полиэтиленовым покрытием. На контрольных рентгенограммах грудной клетки сохранялся гидроторакс слева, по дренажу из левой плевральной полости продолжало отходить скудное количество гнойного отделяемого.

В связи с прогрессированием эндогенной интоксикации на фоне продолжающегося гнойного плеврита развилась полиорганная недостаточность, приведшая к летальному исходу на 74 сутки пребывания в стационаре.

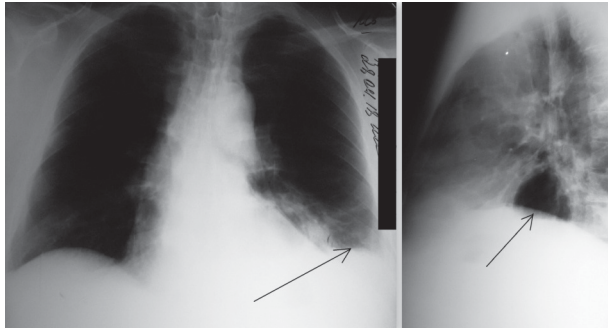
На вскрытии выявлен дефект стенки пищевода, желудочно-плевральный свищ, фиброзно-гнойный перикардит, эмпиема плевры, гипостатическая пневмония.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 50 лет, доставлен в тяжелом состоянии с подозрением на ОКС. За 2 часа до поступления во время еды отметил сильные боли в груди, больше слева, сопровождающиеся холодным потом, затрудненное дыхание. При осмотре: на шее справа определяется подкожная эмфизема. ЧД 20 в мин., аускультативно слева дыхание не выслушивается. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, пульс 98 в мин., АД 110/70 мм рт. ст. Осмотрен дежурным терапевтом – ОКС исключен. При обзорной рентгенографии грудной клетки выявлен малый гидропневмоторакс слева (рис. 3). При ФГДС – дефект слизистой в ниж-

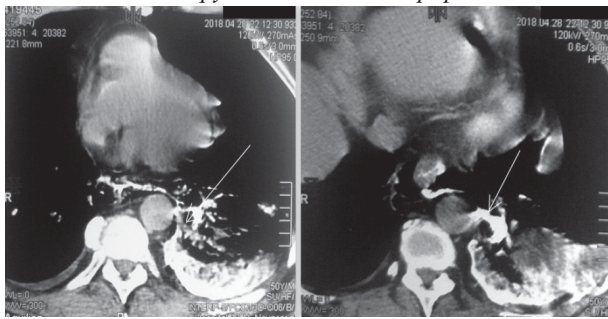
ней трети пищевода. Диагноз СРП подтвержден данными КТ с пероральным контрастированием (рис. 4).

Рис. 3. Обзорная рентгенография грудной клетки:



горизонтальный уровень жидкости в нижних отделах слева (стрелка).

Рис. 4. КТ грудной клетки с пероральным



контрастированием: затеки контраста в левую плевральную полость (стрелка).

Оперирован через 6 часов от начала заболевания после короткой предоперационной подготовки. Переднебоковая торакотомия слева. В плевральной полости – геморрагическое отделяемое с остатками пищи. Обнаружен дефект медиастинальной плевры, разрыв стенки пищевода 2,5 см в продольном направлении. Пищевод ушит однорядным непрерывным швом (викрил 3/0). Линия шва укрыта медиастинальной плеврой и гемостатической губкой. Санация и дренирование плевральной полости.

В раннем послеоперационном периоде – явления дыхательной недостаточности и системного воспаления. На 5-е сутки при рентгеноскопии пищевода обнаружено скопление газа с горизонтальным уровнем жидкости. Заподозрена недостаточность швов пищевода, выставлены показания к повторной операции.

Реторакотомия: осушено 500 мл мутной геморрагической жидкости, при ревизии плевральной полости вскрылся абсцесс. Ткани средостения инфильтрированы, пропитаны гноем. Проведена проба с метиленовым синим – затеков в плевральную полость нет. Выполнена интраоперационная ФГДС – недостаточности швов не обнаружено. Мобилизовать пищевод для осмотра из-за наличия спаек не представлялось возможным, поэтому выполнена лапаротомия, мобилизован абдоминальный отдел пищевода – повреждений не найдено. Брюшная полость, средостение, левая плевральная полость дренированы.

В послеоперационном периоде проводилась массивная антибактериальная, инфузионная терапия. По стабилизации состояния через 7 суток больной переведен в хирургическое отделение, где продолже-

но лечение медиастинита, выполнялись плевральные пункции. Выписан в удовлетворительном состоянии на 41-е сутки.

Неудовлетворительные результаты лечения СРП часто объясняются поздней диагностикой [5]. На наш взгляд, главной причиной несвоевременной диагностики является недостаточная осведомленность врачей о данном заболевании, его клинических проявлениях и способах диагностики вследствие редкой встречаемости. Важнейшим ключом к диагнозу СРП считаем рентгенологическую картину пневмогидроторакса у больного с клиникой плевропульмонального шока и коротким анамнезом. Данный тезис подтверждается и наблюдениями других исследователей [4]. Такое сочетание в обязательном порядке требует активного подтверждения или исключения СРП с применением методов инструментальной диагностики, среди которых наибольшей диагностической ценностью обладает КТ с пероральным контрастированием.

Известно, что летальность при СРП возрастает прямопропорционально длительности дооперационного периода [3, 6]. В этой связи предоперационная подготовка в течение 12 часов в первом из представленных наблюдений – излишне затянута. Спорной видится и тактика оперативного лечения: учитывая давность заболевания, первичному ушиванию разрыва, возможно, следовало предпочесть формирование наружного эзофагеального свища или эндоскопическое стентирование. Считается, что временной интервал, позволяющий выполнить ушивание, – это первые 24 часа с момента разрыва [1, 7].

Грозными осложнениями СРП и операций, предусматривающих его первичное ушивание, являются недостаточность швов на пищеводе, гнойный медиастинит и эмпиема плевры. Следовательно, задачей периоперационного периода является их профилактика, активная ранняя диагностика и своевременное лечение данных осложнений. Важнейшими составляющими лечения считаем: укрытие линии швов васкуляризованной тканью (дном желудка по Woodward или диафрагмальным лоскутом по Петровскому), дренирование средостения и плевральной полости, выключение пищевода из пассажа пищевода (гастростома или назогастральный зонд), активную диагностику возможной недостаточности швов с помощью объективных методов диагностики, своевременные санирующие операции. Следование этим принципам, а также ранние сроки операции позволили добиться выздоровления во втором из представленных наблюдений.

Заключение

Главными причинами неудовлетворительных результатов лечения СРП следует признать поздние сроки оперативного лечения и неадекватный выбор метода операции. Первое объясняется недостаточной осведомленностью врачей о данной патологии, второе – частой нехваткой у хирургов собственного опыта и отсутствием научных исследований, которые бы показывали преимущества и недостатки различных лечебных подходов с позиций доказательной медицины. И то, и другое связано с редкостью заболевания. Поэтому более широкое освещение проблемы СРП в специальной литературе имеет важную практическую значимость.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об от-

существовании явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Tamatey M.N., Serebae L.A., Tettey M.M., Entsua-Mensah K., Gyan B. Boerhaave's syndrome: diagnosis and successful primary repair one month after the esophageal perforation. *Ghana Med. J.* 2013;47(1): 53–55.

2. Кошелев М.С., Кошелев А.М., Кузьмичев В.А., Мазурин В.С., Прищепо М.И. Общие принципы диагностики и лечения спонтанного разрыва пищевода // Альманах клинической медицины. 2006. № 11. С. 56–58. [Koshelev M.S., Koshelev A.M., Kuz'michev V.A., Mazurin V.S., Prishchepo M.I. General principles of spontaneous rupture of esophagus diagnosis and treatment. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2006;11:56–58 (In Russ.)]

3. Lucendo A.J., Frigal-Ruiz B.R. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult

eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis. Esophagus.* 2011;24(2):11–15.

4. Lee W., Sian K., Singh G. Boerhaave's syndrome presenting as an upper gastrointestinal bleed. *BMJ Case Rep.* 2013. Doi:10.1136/bcr-2013-201267.

5. Sulpice L., Dileon S., Rayar M., Badic B., Coudjema K., Bail J.P., Meunier B. Conservative surgical management of Boerhaave's syndrome: experience of two tertiary referral centers. *International Journal of Surgery.* 2013;11:64–67.

6. Малков А.П., Ходаков В.В., Ранцев М.А. Спонтанный разрыв пищевода // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2008. Т. 1. № 1. С. 57–59. [Malkov A.P., Khodakov V.V., Rantsev M.A. Spontaneous rupture of esophagus. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii* 2008;1(1):57–59 (In Russ.)]

7. Gang S., Chai Y., Zhang G. Successful surgical strategy in a late case of Boerhaave's syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:12696–12700.

УДК 616.516

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10046

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

¹Захур И.И., ¹Кошкин С.В., ²Зайцева Г.А.

¹ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112), e-mail:koshkin_sergei@mail.ru

²ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027, Кировская область, г. Киров, ул. Красноармейская, д.72)

Цель: изучить особенности клинического течения и гистоморфологических результатов у пациентки с распространенным красным плоским лишаем. В статье описаны современные представления об эпидемиологии, патогенезе, предрасполагающих факторах, особенностях гистологической картины и генетических показателей у пациентов с красным плоским лишаем. Представлены дифференциально-диагностические данные заболевания, клинические и лабораторные критерии постановки диагноза, а также предложены методики лечения красного плоского лишая современными препаратами на основании клинических рекомендаций по данной теме в российских и зарубежных источниках. В общей структуре дерматологической заболеваемости красный плоский лишай составляет 1,2% и достигает до 35% среди болезней слизистой оболочки полости рта, у детей заболевание диагностируется в 1–10% случаев. В статье приводится клиническое, гистологическое и иммуногенетическое (выявлены антигены гистосовместимости I класса: A03, B15 (62), 17. II класса: DRB1 03, 10) описание и фотографии редкого случая заболевания из практики авторов. Показано возможное влияние химиотерапии на клиническую и гистологическую картину данной патологии.

Ключевые слова: красный плоский лишай, иммуногенетические показатели, антигены HLA-комплекса, гистологическая картина.

CLINICAL CASE OF LICHEN PLANUS

¹Zakhur I.I., ¹Koshkin S.V., ²Zaitseva G.A.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail:koshkin_sergei@mail.ru

²Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya St., 72)

The objective is to study features of the clinical course and histomorphological results in a patient with common lichen planus. The article describes a contemporary view of epidemiology, pathogenesis, predisposing factors, features of the histologic pattern and genetic indicators in patients with lichen planus. Differential diagnostic criteria for the disease, clinical and laboratory criteria for diagnosis are presented, as well as treatments for lichen planus with modern drugs based on clinical recommendations on this topic in Russian and foreign sources. In the general structure of dermatological morbidity, cases of lichen planus is 1.2% and reaches up to 35% among oral mucosa diseases. In children the disease is diagnosed in 1–10% of cases. The article provides

clinical, histological and immunogenetic (histocompatibility antigens of class I have been identified: A03, B15 (62), 17, and Class II: DRB1 03, 10) description and photographs of a rare case from the authors' practice. The possible effect of chemotherapy on the disease pattern and histologic pattern is shown.

Key words: lichen planus, immunogenetic parameters, HLA-complex antigens, histologic pattern.

Введение

Красный плоский лишай (КПЛ) – хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, реже поражающее ногти и волосы.

В 1859 г. Ф. Гебра впервые описал красный остроконечный лишай – *lichen ruber acuminatus* [1]. Английский дерматолог Е. Вильсон в 1869 г. впервые дал клиническое описание этого заболевания, отличающегося от красного остроконечного лишая более плоскими папулезными элементами. Первое сообщение о КПЛ в отечественной литературе сделали В.М. Бехтерев и А.Г. Полотебнов в 1881 г. В общей структуре дерматологической заболеваемости КПЛ составляет 1,2% и достигает до 35% среди болезней слизистой оболочки полости рта, у детей заболевание диагностируется в 1–10% случаев. В последние годы значительно возросла обращаемость больных с КПЛ, стали регистрироваться редко встречающиеся и трудно диагностируемые его формы. У пациентов с КПЛ слизистой полости рта заболевание развивается с проявлениями в области кожи в 15% случаев и в области гениталий в 25%. В 1–13% наблюдается изолированное поражение ногтевых пластинок [2, 3].

КПЛ появляется в любом возрасте, однако стоит отметить, что большинство случаев приходится на возрастную группу от 30 до 60 лет. Заболевание развивается у женщин более чем в два раза чаще, чем у мужчин, в основном в перименопаузе, при этом чаще может проявляться в виде изолированного поражения по типу десквамативного воспалительного вагинита [4, 5].

Этиология заболевания остается неизвестна. КПЛ рассматривается как аутоиммунное заболевание, при котором экспрессия неидентифицированного до настоящего времени антигена кератиноцитами базального слоя приводит к активации и миграции в кожу Т-лимфоцитов с формированием иммунного ответа и воспалительной реакции.

Согласно актуальным публикациям отечественных и зарубежных авторов, КПЛ принято рассматривать как мультифакторное заболевание, в патогенезе которого задействованы различные метаболические, эндокринные, интоксикационные и иммунные процессы [6, 7]. В настоящее время обсуждается прямая корреляция дебюта КПЛ и перенесенного вирусного гепатита С. В одном серьезном метаанализе было опубликовано, что у 16% пациентов с КПЛ в анамнезе имеется вирусный гепатит С, а в другом утверждается, что серопозитивность вируса гепатита С может быть в 6 раз выше у пациентов с КПЛ полости рта, чем в контроле [8–10].

Пациенты с данным дерматозом являются непростыми на всех уровнях диагностики заболевания, и поставить диагноз может быть очень сложно из-за отрицания сложившейся ситуации самим пациентом. По гистопатологическим признакам КПЛ диагностируется по нерегулярному акантозу и наличию коллоидных тел в эпидермисе с частичным разрушением базального слоя. Верхняя дерма имеет полосовидный («лихеноидный») инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов. Характерна также картина воспали-

тельной реакции. Эпидермис гиперкератотический с нерегулярным акантозом и очаговым утолщением в зернистом слое. Дегенеративные кератиноциты, известные как коллоидные или Civatte тела, находятся в нижней части эпидермиса. В дополнение к апоптотическим кератиноцитам коллоидные тела состоят из глобулярных отложений IgM (иногда иммуноглобулина G [IgG] или иммуноглобулина A [IgA]) и комплемента. В зоне базальной мембраны отмечаются линейные или лохматые отложения фибрина и фибриногена. Верхняя дерма имеет лентовидный инфильтрат лимфоцитарных (в основном Т-хелперов) и гистиоцитарных клеток с большим количеством клеток Лангерганса. Инфильтрат находится очень близко к эпидермису и часто нарушает дермо-эпидермальное соединение. В реакции прямой иммунофлюоресценции при КПЛ выявляются клубочковые отложения IgM и комплемента среди кератиноцитов в стадии апоптоза [11–14].

Остается актуальным вопрос о генетической предрасположенности пациентов с красным плоским лишаем. Ранее полученные результаты позволяют предположить наличие ассоциативной связи красного плоского лишая с антигенами HLA-комплекса. Присутствие в фенотипе индивида антигена HLA B35, а также сочетаний HLA A2-B5, HLA A2-B35, HLA A3-B35, HLA A3-A19 и HLA B12-B35 можно расценивать как факторы, провоцирующие развитие клинической картины красного плоского лишая. При изучении особенностей распределения специфичностей HLA класса II достоверно выявлена предрасполагающая роль HLA-DRB1*10 к развитию красного плоского лишая. В свою очередь, специфичности DQB1*11 и DRB1*15(DR2) играют определенную протекторную роль в отношении развития заболевания [15, 16].

КПЛ характеризуется хроническим рецидивирующим течением, продолжительность которого варьирует от 5 до 40 лет. Начинается заболевание с высыпаний, зуда, недомогания, нервного стресса, слабости. Нередко элементы КПЛ проявляются остро. Клинические признаки для классических случаев красного плоского лишая характеризуются дермоэпидермальной папулой диаметром 1–3 мм, имеющей полигональные очертания, пупкообразное центральное западение, отсутствие тенденции к периферическому росту, наличие так называемой сетки Уикхема, просматриваемой в глубине папул после нанесения на поверхность воды или глицерина. Высыпания папул имеют синюшно-красную или лиловую с перламутровым оттенком окраску и полированный блеск при боковом освещении. Обычно, достигнув величины примерно 3–4 мм, папулезные элементы в дальнейшем перестают увеличиваться, но имеют выраженную тенденцию к слиянию между собой, образуя более крупные очаги в виде бляшек, различных фигур, колец. В этот период развития дерматоза на поверхности бляшек образуется сетка Уикхема в виде мелких беловатых крупинок и линий, обусловленных неравномерно выраженным гипергранулезом. Лихеноидные папулы располагаются симметрично на

сгибательных поверхностях предплечий, боковых поверхностях туловища, на животе, слизистых оболочках полости рта и половых органов. Очаги поражения при КПЛ могут быть локализованными или генерализованными, приобретая характер эритродермии. Несмотря на проведенную терапию, рецидивы заболевания могут возникать с частотой 1–5 раз в год. Наиболее торпидно протекает КПЛ у больных с веррукозной, гипертрофической и эрозивно-язвенной формами и в сочетании с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и поражением слизистых оболочек (синдром Гриншпана – Вилаполя) [3, 17].

Приводим клинический случай.

Больная П., 1973 г.р., поступила в кожное отделение Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера (КОККВД) 17.01.2019 с жалобами на высыпания на коже, слизистой оболочки рта, лица, туловища, верхних и нижних конечностей. Периодически беспокоит слабый кожный зуд, чувство болезненности в очагах на слизистой рта. Снижено качество жизни.

Считает себя больной с июля 2018 года, когда на коже спины отметила появление единичных высыпаний. Начало заболевания ни с чем не связывает. Самостоятельно применяла крем с бетаметазоном, с временным положительным эффектом. С ноября 2018 года отмечает распространение высыпаний на кожу лица, груди, верхних и нижних конечностей, что связывает с приемом препарата капецитабин (ПХТ по поводу Сг левой молочной железы). В декабре 2018 года обратилась к дерматологу поликлиники КОККВД.

Из анамнеза жизни:

Уроженка Кировской области, образование среднее-специальное педагогическое, работает по специальности в средней школе. ВИЧ, туберкулез, гепатиты «А», «В», «С», гемотрансфузии, ранее перенесенные ИППП отрицает. Лекарственная непереносимость: лидокаин, новокаин (потеря сознания). Перенесенные заболевания: ОРЗ. Наследственность по кожным заболеваниям неотягощена. Травмы, операции: кесарево сечение (1998 год), РМЭ по Маддену слева (15.10.2016), аппендэктомия (2017 год).

Хронические заболевания: Сг левой молочной железы T4N1M0 IIIb стадия. Комплексное лечение, III клиническая группа (2016 г.). Сг слепой кишки T3N0M1(h)G2R0. MTS поражение костей скелета, солитарный MTS в печень. Хирургическое лечение, II клиническая группа. С 2018 г. находится на диспансерном учете у онколога в КОКОД.

Гинекологический анамнез: менопауза с 36 лет. Б – 1, Р – 1. Вредные привычки отрицает.

Общий осмотр: Состояние удовлетворительное, сознание ясное.

При осмотре, аускультации, пальпации и перкуссии – внутренние органы без особенностей. ЧСС 70 уд./мин. АД 140/80 мм рт. ст. Физиологические отправления в норме.

Локальный статус:

Патологический процесс распространенный, симметричный, хронического течения в стадии обострения. Локализуется на слизистой оболочке ротовой полости (щеки), на коже лица, верхней части спины, груди, верхних конечностей (преимущественно кисти), левого бедра. На слизистой оболочке щек серо-белого цвета папулы, сливающиеся между

собой в бляшки, отмечается рисунок «кружева», на поверхности бляшек – эрозии. На коже туловища и конечностей множество плоских папул полигональных очертаний, образующих бляшки с шагреновой поверхностью размером до 3–4 см. Мелкие единичные папулы с вдавлением в центре, розово-красного цвета с фиолетовым оттенком, блестят при боковом освещении. Шелушение незначительное. Симптом сетки Уикхема «+». Положительный феномен Кебнера. Дермографизм розовый. Периферические лимфоузлы не увеличены (Рис. 1–3).



Рис. 1. Гипертрофические бляшки с синюшным оттенком.



Рис. 2. Эрозированные папулы на слизистой полости рта.



Рис. 3. Папулы на красной кайме губ.

Данные проведенных исследований:

Клинический анализ крови: лейкоциты $6,9 \times 10^9/l$; эритроциты $3,98 \times 10^{12}/l$; гемоглобин 124 г/л; тромбоциты $264 \times 10^9/l$; СОЭ 18 мм/ч; эозинофи-

лы 2%; лимфоциты 22%. Общий анализ мочи: соломенно-желтая, прозрачная; белок 0,012 г/л; удельный вес 1,025, глюкоза – отрицательно; pH 6; лейкоциты, эритроциты не обнаружены. Биохимический анализ крови: АЛТ 54 Ед/л; АСТ 41 Ед/л; креатинин 50 нмоль/л; холестерин 4,5 ммоль/л; билирубин общий 12,53 нмоль/л, СРБ 5 мг/л, глюкоза 4,4 ммоль/л.

При взятии мазков-отпечатков клетки Тцанка не обнаружены.

HLA-фенотип: A03, B15(62),17. DRB1* 03,10.

Для подтверждения диагноза использовали гистологический метод. Биоптат кожи с тыльной поверхности кисти (2,0 x 2,0 мм) болевой красным плоским лишаем подготовили согласно общепринятым требованиям для осуществления срезов. Препарат окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование и морфометрический анализ проводили при помощи универсального микроскопа Leica DM 4000B с использованием цифровой фотокамеры и компьютерной программы.

Результат биопсии:

Очаговое истончение эпидермиса, очаговый гиперкератоз, очаговый слабо выраженный паракератоз, очаговый слабо-умеренно выраженный акантоз, вакуольная дистрофия кератиноцитов базального и шиповатого слоев, очаговый гипогранулез эпидермиса, большое количество меланоцитов с примесью меланофоров, преимущественно в зернистом слое эпидермиса. В дерме – выраженный отек, расширенные капилляры с набуханием эндотелиальных клеток. Вокруг капилляров различной степени выраженности инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, единичных макрофагов, нагруженных буро-коричневым пигментом. На отдельных участках препарата дермоэпидермальна граница размыта (рис. 4).

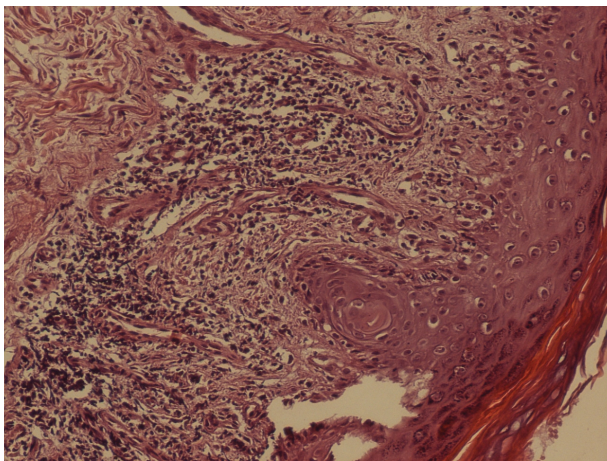


Рис. 4. Гистологическая картина красного плоского лишая. Периваскулярный инфильтрат, очаговый гиперкератоз, очаговый паракератоз, акантоз. Окраска гематоксиллин-эозином. Ув. ×200.

Лечение пациентке было назначено в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при красном плоском лишае. Назначен преднизолон в дозе 30 мг в сутки внутримышечно, №3, затем таблетированная форма 20 мг в сутки (4-0-0) с постепенным снижением дозы после выписки на ½ таблетки 1 раз в 10 дней до полной отмены. В качестве сопутствующей терапии, в том числе для профилактики побочных эффектов, пациентка получала омега-3, антигистаминные, препараты калия, глю-

конат кальция, препараты, содержащие в своем составе витамины А и Е, сульфат железа и витамин С, гидроксихлорохин. Местное лечение: туширование эрозий раствором фулорцина, мазь, в состав которой входит флуоцинолона ацетонид.

Продолжительность лечения в стационаре – 14 дней. Больная выписана в удовлетворительном состоянии под диспансерное наблюдение дерматовенеролога по месту жительства.

Заключение

Представленный материал описывает современные возможности диагностики и лечения красного плоского лишая, а также возможное влияние химиотерапии на гистологическую картину (гипогранулез). В данной ситуации клиническая картина является приоритетной. Дальнейшее изучение данного заболевания и принятие решений по оптимизации сочетанной терапии предоставят возможность оказания пациентам более эффективной, безопасной и современной медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Довжанский С. И., Слесаренко Н.А. Клиника, иммунопатогенез и терапия плоского лишая // Русский медицинский журнал. 1998. № 6. С. 348–350. [Dovzhansky S. I., Slesarenko N. A. Clinic, immunopathogenesis and therapy for lichen planus. *Russian Medical Journal*. 1998;6:348–350. (In Russ.)]
2. Ломоносов К.М. Красный плоский лишай // Лечащий Врач. 2003. № 9. С. 35–39. [Lomonosov K.M. Lichen planus. *Treating Doctor*. 2003;9:35–39. (In Russ.)]
3. Юсупова Л.А., Ильясова Э.И. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии // Практическая медицина. 2013. № 3. С. 13–17. [Yusupova L.A., Ilyasova E.I. Red lichen planus: modern pathogenetic aspects and methods of therapy. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;3:13–17. (In Russ.)]
4. Лыкова С.Г., Ларионова М.В. Доброкачественные и злокачественные новообразования внутренних органов как фактор, осложняющий течение дерматозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003. № 5. С. 20–22. [Lykova S. G., Larionova M. V. Benign and malignant neoplasms of the internal organs as a factor complicating the course of dermatoses. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2003;5:20–22. (In Russ.)]
5. Murphy R., Edwards L. Desquamative inflammatory vaginitis: what is it?. *J Reprod Med*. 2008 Feb. 53(2):124–8.
6. Бутов Ю.С., Васенова В.Ю., Анисимова Т.В. Клиническая дерматовенерология / Под ред. Скрипкина Ю.К., Бутова Ю.С. М:ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с. [Butov Yu.S., Vasenova V.Yu., Anisimova T.V. *Klinicheskaya dermatovenerologiya*. Skripkin Yu.K., Butov Yu.S., editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 896 p. (In Russ.)]
7. Jautova J., Zelenkova H., Baloghova J. Immunological aspects of lichen ruber planus. 9-th Congress of the EADV: Abstracts. Geneva. 2000. P. 136.

8. Shengyuan L., Songpo Y., Wen W., Wenjing T., Haitao Z., Binyou W. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2009 Sep. 145(9): p.1040-7.
9. Alaizari N.A., Al-Maweri S.A., Al-Shamiri H.M., Tarakji B., Shugaa-Addin B. Hepatitis c virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J.* 2015 Oct 17.
10. Lehman J.S., Tollefson M.M., Gibson L.E. Lichen planus. *Int. J. of Dermatol.* 2009;48(7):682–694.
11. Sweeney S.A. Grape cells (multinucleated keratinocytes) in noninfectious dermatoses: Case series and review of the literature. *Am Dermatopathol.* 2015;37: 143-6.
12. Maria A.Deschaine, Julia S.Lehman. The interface reaction pattern in the skin: An integrated review of clinical and pathological features. *Human Pathology.* Available online 3 July 2019.
13. Kulthanan K., Jiamton S., Varothai S., Pinkaew S. Sutthipinittharm P. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol.* 2007 Dec;46(12): p. 1237-41.
14. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Гилева О.С., Куклина Е.А. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов с красным плоским лишаем // Вятский медицинский вестник. 2018. № 4. С. 7–11. [Zakhur I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A., Gileva O.S., Kuklina E.A. Distribution pattern of HLA class I antigens in patients with lichen planus. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2018;4:7-11. (In Russ.)]
15. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Гилева О.С., Куклина Е.А. Характер распределения антигенов HLA II класса у пациентов с красным плоским лишаем // Вятский медицинский вестник. 2019. № 1. С. 38–42. [Zakhur I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A., Gileva O.S., Kuklina E.A. Distribution pattern of HLA class II antigens in patients with lichen planus. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* № 1. 2019;1:38–42. (In Russ.)]
16. Маянский Н.А., Маянский А.Н. Номенклатура и функции главного комплекса гистосовместимости. // Иммунология. 2006. № 1. С. 43–46. [Mayanskiy N.A., Mayanskiy A.N. Nomenclature and functions of the main histocompatibility complex. *Immunologiya.* 2006;1:43-46. (In Russ.)]
17. Чистякова И.А. Красный плоский лишай // Consilium Medicum. Дерматология. 2006. № 1. С. 39–41. [Chistyakova I. A. Lichen planus. *Consilium Medicum. Dermatologia.* 2006;1:39–41. (In Russ.)]

УДК 616-003.821

DOI 10.24411/2220-7880-2019-10047

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: АМИЛОИДОЗ

¹Гуляева Е.С., ¹Крауклис О.В., ¹Гут Е.Ш., ^{1,2}Епишкина А.А.

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1), e-mail: rector@pimunn.ru
²ГБУЗ НО Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород, Россия (603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190)

Статья посвящена проблемам и перспективам диагностики и лечения сердечного амилоидоза, заболевания, которое проявляется внеклеточным отложением нерастворимых фибриллярных белков в органах и тканях, образующихся в результате патологических метаболических процессов. Авторы описывают принципы образования амилоида, историю открытия данного заболевания, используемую классификацию, современные методы выявления и диагностики, среди которых биомаркеры сердца, эхография, электрокардиография, эхокардиография, МРТ, скинтиграфия.

Приводится пример исследования, включающего 868 пациентов с амилоидозом, рассматривается основная и поддерживающая терапия патологии. Показаны схемы терапии и проблемы лечения в данной области – противопоказания и методы лечения при сопутствующих осложнениях, прогнозы и обоснование необходимости дальнейшего совершенствования своевременной диагностики и раннего лечения. В данной статье представлен редкий клинический случай кардиологической патологии – амилоидоз сердца. Указаны осложнения основного заболевания пациента, сопутствующие заболевания, особенности патологоанатомического вскрытия, заключительный клинический диагноз. Обсуждаются актуальные проблемы диагностики и терапии данного заболевания.

Ключевые слова: сердечный амилоидоз, болезни сердца, рестриктивная кардиомиопатия.

CLINICAL CASE: AMYLOIDOSIS

¹Gulyaeva E.S., ¹Krauklis O.V., ¹Gut E. Sh., ^{1,2}Epishkina A.A.

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia (603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Sq., 10/1), e-mail: rector@pimunn.ru
²Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia (603126, Nizhny Novgorod, Rodionov St., 190)

The article is devoted to the problems and prospects of the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis, a disease that manifests in the extracellular deposition of insoluble fibrous proteins in organs and tissues emerging from pathological metabolic processes. The authors describe the principles of the amyloid formation, the history of this disease, the classification used, modern methods of detection and diagnostic methods

such as: sonography, biomarkers of the heart, electrocardiography, echocardiography, magnetic resonance imaging, scintigraphy. 868 patients suffered from amyloidosis were chosen as the base of the investigation. The main and supportive therapy are considered. The treatment regimens and treatment problems are shown: contraindications and treatment methods for concomitant complications, prognosis and evidence for the necessity of further improvement of prompt diagnostics and early treatment.

This article presents a rare clinical case of the cardiological pathology – cardiac amyloidosis. Actual problems of diagnosis and therapy of the cardiac amyloidosis are discussed.

Key words: cardiac amyloidosis, heart diseases, restrictive cardiomyopathy.

Введение

Амилоидоз – группа заболеваний, которые отличаются большим разнообразием клинических проявлений и характеризуются внеклеточным отложением нерастворимых патологических фибриллярных белков в органах и тканях, которые образуются в результате сложных обменных изменений [1].

Образование амилоида связано с нарушением синтеза белка, при котором различные белки способны самоагрегироваться в аномальную фибриллярную конформацию [2]. Заболевание проявляется постепенной инфильтрацией стромы и клеток органов, нарушая их структуру и функцию. Впервые амилоидоз был описан в 1639 году Николасом Фонтейном при вскрытии, что в последующем привлекло внимание других патологов [3]. Рудольфом Вирховым в середине XIX века был введен термин амилоидоз [4]. Ранее амилоидоз классифицировался по принципу наличия или отсутствия «причинного» фактора. По этой классификации существует пять основных групп амилоидоза: идиопатический (первичный), наследственный (генетический), приобретенный (вторичный, реактивный), старческий и локальный. Современная классификация амилоидоза основана на характере белков-предшественников плазмы, которые формируют фибриллярные депозиты. Эти плазменные белки разнообразны и не связаны между собой, однако все они образуют амилоид с общей бета-фибриллярной структурой. Вовлечение сердца может происходить при трех основных типах амилоидоза – приобретенная моноклональная легкая цепь, наследственный транстиретин и сенильный амилоидоз [5].

В настоящее время сердечный амилоидоз по-прежнему трудно диагностировать и лечить. Экстракардиальные признаки (почечная недостаточность, невропатия, вегетативная дисфункция), необъяснимое утолщение левого желудочка (ЛЖ) на эхокардиографии при отсутствии повышенного напряжения на ЭКГ, перикардальный выпот, нарушение гемодинамики сочетаются с амилоидной кардиомиопатией. Среди современных методов диагностики используют: биомаркеры сердца (NT-proBNP и сердечный тропонин выше порогового значения), электрокардиографию (низковольтный комплекс QRS и псевдоинфарктный паттерн на прекардиальных отведениях), эхокардиографию (увеличенная толщина стенки ЛЖ с «блестящим» крапчатым внешним видом миокарда, уменьшенное базальное напряжение), МРТ (измерение стенки ЛЖ, стенки межпредсердной и правого желудочка, увеличение биатриальной зоны и выпот в перикарде, увеличение интерстициального объема сердца), сцинтиграфию (визуализация амилоидных отложений в миокарде). В исследовании, проведенном в центре исследования и лечения амилоидоза г. Павии, наблюдалось 868 пациентов с амилоидозом [6]. Медиана выживаемости составила 3,8 года, при этом 27% пациентов умерли в течение 1 года после

постановки диагноза, а 10-летняя совокупная доля выживших составила 31%. Смерть была вызвана амилоидозом сердца у 75% из 393 умерших пациентов, включая внезапную смерть у 25%. Следовательно, основным фактором, определяющим исход при амилоидозе, является степень поражения сердца.

Лечение сосредоточено на применение химиотерапии, направленной против лежащих в основе В-клеток клонов, секретирующих амилоид-формирующие иммуноглобулины, использование интенсивной трансплантации и трансплантации аутологичных стволовых клеток [5]. Помимо специфического лечения, необходима поддерживающая терапия для пациентов с органной недостаточностью. Часто используемые для лечения застойной сердечной недостаточности бета-блокаторы опасны для пациентов с амилоидозом, потому что они снижают частоту сердечных сокращений, являющуюся единственным механизмом, который поддерживает сердечный выброс при этом заболевании, они также могут усугублять вегетативную дисфункцию. У пациентов с суправентрикулярной аритмией антикоагулянтная терапия является обязательной. Имплантация кардиостимулятора показана при развивающихся симптомах брадикардии или нарушений проводимости, пересадка сердца рассматривается у молодых пациентов с прогрессирующей амилоидной кардиомиопатией, без других сопутствующих заболеваний. Несмотря на важные достижения в химиотерапии, прогноз пациентов с выраженным поражением сердца остается плохим. В настоящее время терапия направлена на сокращение поставок соответствующего белка-предшественника амилоидных фибрилл и поддерживающую медицинскую помощь, что в совокупности значительно улучшило выживаемость [7].

В статье представлено описание редкого клинического случая кардиологической патологии – амилоидоз сердца.

Для разбора клинического случая использовались данные, полученные при макроскопическом и микроскопическом исследовании аутопсийного материала, данные протокола патологоанатомического вскрытия, история болезни пациента.

Клиническое наблюдение

Больной В., 75 лет, поступил в плановом порядке в кардиологическое отделение ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко с предварительным диагнозом «ИБС: постинфарктный кардиосклероз, выраженная дилатационная кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, ОСН II Б.»

На догоспитальном этапе удалось выявить первичные жалобы пациента на одышку при незначительной физической нагрузке, а также в положении лежа, головокружение, слабость, отеки нижних конечностей и живота.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент перенес инфаркт миокарда неясной давности, страдает гипертонической болезнью, дегенеративным умеренным аортальным стенозом. Ухудшение самочувствия с 2010 г., когда стал отмечать одышку при незначительной физической нагрузке, повышенную утомляемость. В период с 2010 по 2017 год нигде не обследовался, у кардиохирурга не наблюдался. С декабря 2018 г. нарастание одышки, появились отеки нижних конечностей.

По данным объективного обследования при поступлении состояние больного тяжелое. Сознание ясное. Температура тела – 36,6. Кожные покровы бледные, сухие. В легких дыхание ослаблено в нижних долях с обеих сторон, частота дыхания (ЧД) – 20 в минуту. Тоны сердца глухие, аритмичные, ЧСС – 90 в минуту. АД – 90/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень определяется + 3 см из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул, диурез в норме. Отеки стоп, голеней, анasarка, асцит. По данным общего анализа крови отмечалась анемия легкой тяжести (Hb – 109 г/л). В биохимическом анализе крови обращает внимание повышение ЛДГ до 723 Е/л, повышение уровня мочевины до 834 мкмоль/л, гипербилирубинемия до 35,6 мкмоль/л. В общем анализе мочи наблюдается умеренная протеинурия. Больному была проведена рентгенография легких, где были выявлены признаки дегенеративно-дистрофических изменений грудного отдела позвоночника, кардиомегалия, кальциноз аорты, признаки застойных явлений в легких и двухстороннего гидроторакса. На ЭКГ регистрировался ритм фибрилляции предсердий, полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) и ее передней ветви. По данным УЗИ брюшной полости и почек определялись признаки кардиального цирроза печени, хронического бескаменного холецистита, кист обеих почек.

Пациенту проводилась сердечно-разгрузочная терапия мочегонными препаратами, антиоксидантная терапия, урежающая ритм терапия сердечными гликозидами, а также были назначены гипотензивные препараты, гепатопротекторы и гастропротекторы. Для ликвидации двустороннего гидроторакса была выполнена плевральная пункция с обеих сторон. Несмотря на комплекс лечебных мероприятий, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, и возникла клиника острого почечного повреждения. По этой причине было принято решение о проведении гемодиализа. После начала гемодиализа состояние несколько улучшилось, однако произошел рецидив гидроторакса, по поводу которого повторно производилась плевральная пункция с двух сторон. За период всей госпитализации отмечалась тенденция к гипотонии со снижением систолического АД (до 60 мм рт. ст.), по поводу которой ежедневно пациенту вводились препараты-вазопрессоры. Для профилактики гнойных и грибковых осложнений к лечению были добавлены антибиотики и противогрибковые препараты в связи с появлением клиники кандидоза полости рта. Для стабилизации состояния пациент был переведен в отделение ОРИТ в связи с нестабильностью гемодинамики. Отмечалось некоторое улучшение состояния, стабилизировалась гемодинамика и пациент был переведен в кардиологическое отделение. Через сутки в связи с резким ухудшением состояния повторно поступил в ОРИТ для проведения длительной вено-венозной гемодиализации.

На момент пребывания в ОРИТ отмечалось прогрессирование дыхательной недостаточности (снижение сатурации до 80%). Пациент был интубирован и подключен к аппарату искусственной вентиляции легких. По данным ЭКГ отмечалась фибрилляция предсердий (с частотой желудочковых активаций 86–125 в минуту), гипертрофия левого желудочка, полная блокада левой ножки пучка Гиса. Была проведена эхокардиоскопия, по результатам которой площадь аортального клапана 0,9 см², регургитация 3 степени, фракция выброса снижена – 55%, имелась выраженная диффузная гипокинезия стенок, относительная недостаточность митрального клапана с регургитацией 2 степени, дилатация полости левого желудочка и левого предсердия; выраженная легочная гипертензия систолического давления в легочной артерии – 59 мм рт. ст. В терапию были включены антикоагулянты. Пациент был осмотрен кардиореаниматологом, был заподозрен острый инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии.

Несмотря на весь комплекс реанимационных мероприятий, была зафиксирована биологическая смерть на 51-е сутки пребывания в стационаре.

Заключительный клинический диагноз: атеросклеротический кардиосклероз, полная блокада ЛНПГ и передней ветви ЛНПГ, фибрилляция предсердий (CHA2DS2VAS – 5 баллов, HAS BLED – 3 балла), желудочковая экстрасистолия, пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии, (II класс по Биггеру).

Осложнение основного заболевания: ХСН III(IV ФК): гидроторакс, двухсторонний гидроторакс, состояние после многократных плевральных пункций с 2-х сторон, высокая легочная гипертензия. Кардиогенный цирроз печени, класс А по Чайльд-Пью, асцит, анasarка. Гипостатическая левосторонняя нижнедолевая пневмония средней тяжести, дыхательная недостаточность II степени. Острое почечное повреждение, корригируемое сеансами острого гемодиализа. Подозрение на тромбоэмболию легочной артерии, острый инфаркт миокарда неуточненной локализации. Асистолия.

При патологоанатомическом вскрытии обращали на себя внимание изменения в сердечно-сосудистой системе. Сердце увеличено в размерах (23x15x10 см, масса 800 г), консистенция сердечной мышцы плотная. В полости перикарда была обнаружена прозрачная жидкость объемом 30 мл. Кровенаполнение полостей сердца: полости сердца содержат около 10 мл жидкой крови и сгустков крови, толщина стенки желудочка левого 2,7 см, правого 0,8 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,5 см, эндокард гладкий, блестящий, миокард бледного красного цвета, блестящий, с множественными белесоватыми прослойками, в передней стенке имеется очаг кардиосклероза белого цвета, плотной консистенции, 2x3 см. Клапаны всех отделов сердца тонкие, гладкие, блестящие, полупрозрачные. Стенка венечных артерий местами утолщена за счет бляшек, суживающих просвет на ¼ от их диаметра. Интима аорты брюшного и грудного отделов покрыта многочисленными пятнами желтого цвета и плотными бляшками, которые сливаются друг с другом, местами с изъязвлениями, а также хрустят при рассечении.

По данным дополнительных исследований было выявлено: поражение сердца в виде очаговой атрофии кардиомиоцитов, чередующихся с участками гипертрофии, при этом цитоплазма клеток мут-

ная, с участками просветления. В строме отмечается отложение гомогенных масс, которые при дополнительной окраске Конго-рот дают положительную реакцию, что свидетельствует о наличии патологического белка – амилоида, как показано на рис. 1. При макро- и микроскопическом исследовании амилоидоз других органов не был выявлен.



Рис. 1. Амилоидоз сердца, аутопсийный материал. Отложение амилоида между гладкомышечными волокнами. Окраска Конго-рот. Ув. ×200.

Патологоанатомический диагноз:

Основные заболевания:

1) Гипертрофическая кардиомиопатия при наличии изолированного идиопатического амилоидоза сердца.

2) Атеросклеротическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз. Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Атеросклероз коронарных артерий.

Осложнение основного заболевания: Хроническая сердечная недостаточность (гидроперикард, двухсторонний гидроторакс, состояние после многократных плевральных пункций с обеих сторон, кардиогенный цирроз печени, асцит, анасарка). Отек легких. Отек головного мозга. Гипостатическая левосторонняя нижнедолевая серозно-гнойная бронхопневмония. Острая почечная недостаточность, корригируемая сеансами острого гемодиализа. Тромбоэмболия мелких и средних ветвей легочной артерии слева. Асистолия.

Сопутствующие заболевания: Анемия средней тяжести хронических заболеваний. Трофические нарушения кожи голени обеих ног. Атеросклероз с поражением аорты, сосудов нижних конечностей, сосудов головного мозга. Простые кисты обеих почек. Кандидоз полости рта.

Сопоставление заключительного клинического диагноза и патологоанатомического диагноза: При сопоставлении клинического и патологоанатомического диагнозов имеет место их совпадение, однако следует указать на неверную рубрификацию клинического диагноза, в данном случае имеет место комбинированное основное заболевание: кардиомиопатия и атеросклеротическая болезнь сердца. Кроме того, в клиническом диагнозе не нашел своего отражения амилоидоз сердца.

Учитывая неблагоприятный прогноз у этих пациентов, при первичном амилоидозе, своевременная диагностика и раннее лечение, безусловно, важны.

Подозрение на наличие поражения сердца амилоидозом должно возникать при развитии у больного рестриктивной кардиомиопатии со значительным утолщением стенок сердца в сочетании с ортостатической гипотензией, стенокардией, нефропатией и другими системными поражениями. Современные методы визуализации амилоида, биохимические маркеры, количественные методы выявления амилоидных белков дают возможность более ранней и точной диагностики заболевания, а последние достижения в лечении могут увеличить продолжительность жизни этих больных. Также существуют методики, такие как агрессивная химиотерапия с последующей трансплантацией стволовых клеток и пересадка сердца.

Заключение

Демонстрация данного клинического случая свидетельствует о том, что диагностика амилоидоза сердца представляет значительные трудности в практике кардиолога. Связано это с его редкой распространенностью, отсутствием патогномичных симптомов в клинической картине. Задача кардиолога – как можно раньше заподозрить, подтвердить диагноз «амилоидоз сердца» и направить пациента для дальнейшего лечения в специализированную клинику, занимающуюся проблемами амилоидоза, гематологии и трансплантации. Своевременная диагностика и раннее начало терапии могут улучшить прогноз и увеличить выживаемость больных с этим заболеванием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Tuzovic, MirelaYang, Eric H Baas, Arnold S Depasquale, Eugene C Deng, Mario C Cruz, Daniel Vorobiof, Gabrie. Cardiac Amyloidosis: Diagnosis and Treatment Strategies. UCLA Previously Published Works. 2017-07-01. *Current oncology reports*. 19(7).
2. Morie A. Gertz, Angela Dispenzieri&Taimur Sher. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nature Reviews Cardiology*. 14 October 2014. 12, pages 91–102 (2015).
3. Mohty D1, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, Jaccard A. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 Oct;106(10):528-40. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.051. Epub 2013 Sep 23.
4. Hazenberg BP. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 May;39(2):323-45. doi: 10.1016/j.rdc.2013.02.012. Epub 2013 Mar 13.
5. Mohty D1, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, Jaccard A. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 Oct;106(10):528-40. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.051. Epub 2013 Sep 23.
6. GiampaoloMerlini, David C. Seldin, and Morie A. Gertz. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. *J Clin Oncol*. 2011 May 10; 29(14).
7. Jennifer H Pinney, Philip N Hawkins. Amyloidosis. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. First Published March 8. 2012.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

^{1,2}Матвиенко Е.В., ^{1,2}Кривдина Н.Д., ¹Хмелевская И.Г.

¹ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3), e-mail: kurskmed@mail.ru

²ОБУЗ Областная детская клиническая больница, Курск, Россия (305035, г. Курск, ул. Кольцова, 11А)

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – гетерогенная группа болезней, при которых в патологический процесс в первую очередь вовлекаются альвеолы и периальвеолярный интерстиций, это приводит к нарушению газообмена, рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям, которые выявляются при рентгенологическом исследовании. ИЗЛ у детей являются актуальной проблемой детской пульмонологии.

В статье описан клинический случай интерстициальной болезни легких у девочки 12 лет, его основные клинические проявления, особенности диагностики и методы лечения.

У данной пациентки имеет место тяжелое проявление интерстициальной болезни легких, требующее постоянного наблюдения в стационаре и проведения медикаментозной терапии, однако ее эффективность, по данным литературы, не дает полного исцеления. При правильно подобранном лечении примерно у 60% больных через 2 года наступает ремиссия, но только 20% больных выздоравливают в результате проведенного лечения, у 10–20% больных ремиссии достичь не удается.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, диагностика, терапия.

CLINICAL CASE OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE

^{1,2}Matvienko E.V., ^{1,2}Krivdina N.D., ¹Khmelevskaya I.G.

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia (305041, Kursk, K. Marks St., 3), e-mail: kurskmed@mail.ru

²Regional Children's Clinical Hospital, Kursk, Russia (305035, Kursk, Koltsov St., 11A),

Interstitial lung diseases is a heterogeneous group of diseases when alveoli and perialveolar interstitium are primarily involved in the pathological process, which results in disturbance of gas exchange, restrictive disorders of lung ventilation function and diffuse interstitial changes that are detected by means of X-ray examination. ILD in children is a recent problem of pediatric pulmonology.

The article describes a clinical case of interstitial lung disease in a 12-year-old girl, its main clinical manifestations, diagnostic features and treatment methods.

This patient had a severe manifestation of interstitial pulmonary disease, requiring constant dynamic stationary monitoring and continuous drug therapy. However, according to the literature, the effectiveness of therapeutic measures to date does not provide complete healing. With the right treatment, in about 60% of patients after 2 years, remission occurs, and only 20% of patients achieve full recovery.

Key words: interstitial lung disease, diagnosis, therapy.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представлены гетерогенной нозологической группой, которая характеризуется разной степенью выраженности легочного воспаления и фиброза [1]. В англоязычной литературе установленным для ИЗЛ является термин «diffuse parenchymal lung diseases» (диффузные паренхиматозные заболевания легких). Такое терминологическое разнообразие является характеристикой патологического процесса, распространяющегося не только на легочный интерстиций, но и в значительной степени затрагивающего паренхиму легких, дыхательные пути и легочные сосуды [2].

К настоящему времени известно более 200 нозологических форм ИЗЛ, составляющих более 15% в структуре легочных заболеваний [3]. Распространенность ИЗЛ опровергает наши прежние представления об этих формах патологии как о достаточно редких. По мнению экспертов ВОЗ, социальные потери от ИЗЛ к 2020 г. будут сравнимы с таковыми, как от рака легких [4, 5]. Самые высокие показатели госпитализации при интерстициальных заболеваниях легких

наблюдаются в Австрии, Дании, Норвегии, Финляндии, Польше и Словакии и составляют более 40 случаев на 100 000 населения [6].

Большое количество пациентов перестают бороться с этим заболеванием, а некоторым необходима кислородная терапия в домашних условиях или трансплантация легкого [2, 7].

Интерстициальные болезни легких у детей представляют в настоящее время важную проблему [6, 8]. Особенно актуальной является диагностика различных ИЗЛ на ранних, еще обратимых стадиях болезни, поиск новых современных подходов к терапии этих угрожающих жизни ребенка заболеваний, рациональных методов консервативной терапии, способных предотвратить прогрессирование патологического процесса в легких.

Клинический случай интерстициальной болезни легких у ребенка 12 лет.

Девочка В., от молодых здоровых родителей. Семейный анамнез не отягощен. Ребенок от второй

беременности, протекавшей на фоне уреаплазмаза, микоплазмаза, цитомегаловирусной инфекции, вторых срочных, физиологических родов. Вес при рождении 2300 г, рост 48 см. После рождения находилась на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных с диагнозом: внутриутробная инфекция, внутриутробная гипотрофия, задержка внутриутробного развития, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Получала грудное вскармливание до возраста 1,5 месяцев.

Ребенку неоднократно устанавливался диагноз ОРВИ, бронхита, проводилось стационарное лечение в ОДКБ г. Курска с диагнозом рецидивирующий бронхит, пневмония. Была проконсультирована генетиком, в связи с подозрением на муковисцидоз (потовая проба от 09.01.14 – 44 ммоль/л; проведено генетическое исследование наиболее частых мутаций в гене *CFTR* – мутаций не выявлено).

В феврале 2014 года был установлен диагноз бронхиальной астмы, средней тяжести в ОДКБ г. Курска; рекомендовано проведение базисной терапии комбинированными ИГКС – серетид 50/250 мкг/сут (с 2015 года назначен симбикорт 160/9 мкг/сут). Однако на фоне проводимого лечения сохранялись эпизоды одышки до 2–3 раз в неделю. Во время обострения приступы купировали ингаляцией пульмикорта и беродуала через небулайзер.

Повторно находилась на стационарном лечении ОДКБ г. Курска в 2016 году. Объективно: состояние средней степени тяжести. Рост 123 см, вес 18,8 кг, индекс массы тела 12,43 (физическое развитие на 7 лет). Астенического телосложения, пониженного питания. Кожные покровы чистые, смуглые. Грудная клетка бочкообразная. Перкуторно по всей поверхности грудной клетки звук с коробочным оттенком. В легких дыхание жесткое, сухие свистящие хрипы, с обеих сторон. Частота дыхательных движений 24 в минуту, одышка смешанного характера. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 86 в минуту, артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются, поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

При обследовании в общем анализе крови выявлено повышение сегментоядерных нейтрофилов 36% и лимфоцитов 56%. В биохимическом анализе крови отмечается повышение прямого билирубина 4,1 мкмоль/л, мочевины 32,6 ммоль/л. Отмечается повышение *IG E* 238,3 мМЕ/л. При бактериологическом исследовании мокроты обнаруживается *Ps. Aeruginosa*.

Рентгенография органов грудной клетки: передние отрезки ребер приподняты. Пневматизация легочных полей снижена за счет разнокалиберных очаговых теней и участков фиброза. Легочный рисунок усилен с обеих сторон. Корни не структурны. Синусы свободные. На рентгенографии костей кистей развитие на 7 лет 10 месяцев (фактический возраст 11 лет). При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки выявлен диффузно-кистозный фиброз с формированием смешанных бронхоэктазов и кист. На УЗИ сердца наблюдается физиологическая регургитация на левом клапане. Во время лечения получала лоратадин 5 мг, беродуал 15 мл+буденит

0,25 мг/мл через небулайзер, АЦЦ 200 мг, кефсепим 1,0. Выписана в удовлетворительном состоянии.

После выписки рекомендовано продолжение терапии симбикортом 160/9 мкг/сут. Однако на фоне проводимого лечения сохранялись частые госпитализации в стационар с обострением основного заболевания; постоянно сохранялся кашель, преимущественно влажный, с июня 2017 года стали отмечаться прожилки крови в мокроте.

В сентябре 2017 года была направлена в НИИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева для обследования и подбора терапии. При поступлении состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию, самочувствие не страдает. Вес 24 кг, рост 128 см, ИМТ 14,6. Кашель влажный, мокроту отделяет очень скудную, одышка в покое до 30 в минуту. Обращают на себя внимание утолщение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ногтевых пластин по типу «часовых стекол» (рис. 1). Сознание ясное, положение тела активное. Кожные покровы бледные, сухие, чистые, отмечаются «сосудистые звездочки» на коже щек, на слизистой нижней губы. Грудная клетка цилиндрической формы, уплощена в переднезаднем размере. Аускультативно дыхание жесткое, ослаблено, хрипов нет. Перкуторно по всей поверхности грудной клетки звук с коробочным оттенком, участками укорочения. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Пульс 118 ударов в минуту. Сатурация кислорода 90% на фоне респираторной поддержки с использованием назального CPAP-метода. Живот мягкий, болезненности при пальпации не выявлено. Печень, селезенка не увеличены. Стул и диурез в норме.



Рис. 1 Утолщение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек».

При проведении динамического лабораторного контроля отмечены: лейкоцитоз – $13,88 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитоз – $516 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови отмечается снижение *a*-глобулинов – 9,6%; повышение *y*-глобулинов – 26,1%, антистрептолизина *O* – 438 МЕ/мл и снижение *IgE* – 151,9 МЕ/мл относительно 2016 года, где *IgE* составлял 238,3 МЕ/мл.

В анализе на специфические иммуноглобулины *E* присутствуют антитела к аллергену клеща *Dermatophagoides farinae* 0,1 d2 МЕ/мл, эпителию собаки 0,1 e2 МЕ/мл, ржи 0,1 f5 МЕ/мл, арахису 0,1 f13 МЕ/мл, картофелю 0,1 f35 МЕ/мл. При исследовании мокроты определяется слизисто-гнойный, вязкий характер и лейкоцитоз – 40–60 в п/зр.

При проведении бодиплетизмографии общая емкость легких значительно увеличена – 149% от должного; структура ее изменена за счет резкого увеличения остаточного объема легких (ООЛ) – 317% от

должного; ООЛ/ОЕЛ (общая емкость легких) – 56%, при норме до 25%, бронхиальное сопротивление на верхней границе нормы – 131% от должного, внутригрудной объем резко увеличен – 204%.

При исследовании функции внешнего дыхания заметно снижение ЖЕЛ (жизненная емкость легких) до 72%, ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду) до 61%. Проба с сальбутамолом положительная.

По данным рентгенографии органов грудной клетки: выражены признаки обструктивного синдрома. Диффузная деформация легочного рисунка по типу грубой тяжистости в области верхней доли справа, и средних, верхних и нижних отделах слева. Справа отмечаются множественные плевродиафрагмальные спайки. Тень средостения имеет капельную форму, очевидно, за счет выраженных признаков вздутия легочной ткани.

При проведении компьютерной томографии грудной клетки: на аксиальных срезах отмечается отрицательная динамика (по сравнению с 2016 годом) в течение хронического интерстициального заболевания легких на фоне повышенной пневматизации легочной ткани в области верхней доли справа, средних отделов слева выражены признаки фиброза легочной ткани, справа – визуализируются смешанные бронхоэктазы как в средних отделах, так и в базальных сегментах легких с обеих сторон (рис. 2).

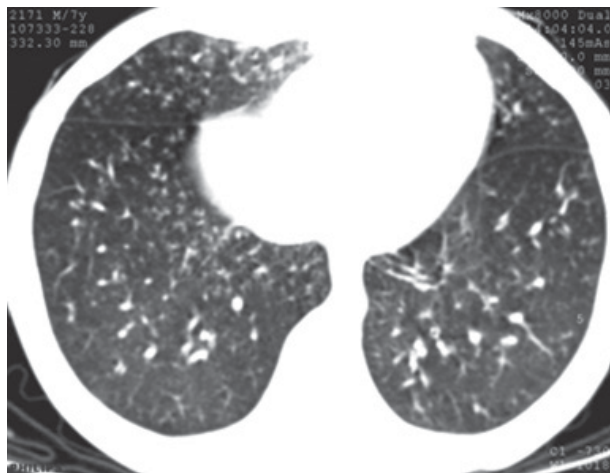


Рис. 2 КТ-изображение органов грудной клетки больной.

Консультация кардиолога: вторичная легочная гипертензия (на фоне бронхолегочного заболевания). Малые аномалии развития сердца (дисфункция хорд митрального клапана, пролапс трикуспидального клапана, повышенная трабекулярность левого желудочка).

Заключение генетика: сосудистые мальформации. Задержка роста. Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия.

По данным анамнеза, клинического осмотра, наблюдения ребенка в клинике и проведенного рентген-функционального и клинического обследования можно думать о течении у девочки бронхолегочного микоза. Однако, учитывая наличие кожных изменений – наличие сосудистых звездочек (в т.ч. на слизистой губы), микроаневризм на конъюнктиве, рецидивирующих носовых кровотечений и периодического кровохарканья, – до конца не может быть исключен

синдром Рандю – Ослера. В связи с чем было показано проведение генетического обследования (определение мутации), а также определение специфических иммуноглобулинов G к плесневым грибам и эпидермальным, посев мокроты на плесневые грибы.

На основании анамнеза, данных лабораторных и инструментальных методов обследования был установлен диагноз: Интерстициальная болезнь легких. Дыхательная недостаточность 1–2 степени. Сопутствующий: Вторичная легочная гипертензия (на фоне бронхолегочного заболевания). Малые аномалии развития сердца (дисфункция хорд митрального клапана, пролапс трикуспидального клапана, повышенная трабекулярность левого желудочка).

В качестве терапии рекомендовано лечение: преднизолон 15 мг/сут, атровент 15 капель 2 раза через небулайзер, пульмикорт 1000 мкг/сут не менее 2 недель, фосфалюгель 10,0 после каждого приема преднизолона, флюконазол 100 мг в течение трех месяцев. Рекомендована повторная госпитализация в марте 2018 года.

На плановую повторную госпитализацию в НИИ им. Ю.Е. Вельтищева родители с ребенком не явились.

В 2018 году пациентка поступает с ухудшением состояния в ОДКБ г. Курска. Объективно: состояние тяжелое, за счет нарастания дыхательной недостаточности. Рост 132 см, вес 25,5 кг, ИМТ 14,1. Отставание в физическом развитии, дефицит веса. Астенического телосложения, пониженного питания. Отмечается утолщение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ногтевых фаланг по типу «часовых стекол». Кожные покровы чистые, смуглые, бледные, отмечаются «сосудистые звездочки» на коже щек, слизистой нижней губы. А также цианоз слизистых, губ. Грудная клетка цилиндрической формы, уплощена. Одышка смешанного генеза с участием вспомогательной мускулатуры. Частота дыхательных движений 32 в мин. Перкуторно по всей поверхности грудной клетки звук с коробочным оттенком, с участками укорочения. Дыхание жесткое, несколько ослаблено. На этом фоне влажные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия до ЧСС 102 в минуту, артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Сатурация 92% на фоне респираторной поддержки при помощи назальных канюль, без респираторной поддержки 87%. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул, диурез не нарушены.

При проведении лабораторного обследования отмечается лейкоцитоз – $25,9 \times 10^9/\text{л}$, повышение палочкоядерных – 10% и сегментоядерных – 68% нейтрофилов, лимфоцитопения – 21%.

Газовый состав артериальной крови: pH 7,305, PaCO₂ 34,8 мм рт. ст., PaO₂ 45,1 мм рт. ст., HCO₃ 17,5 ммоль/л, TCO₂ 18,6 ммоль/л, Beecf – 9,0 ммоль/л, BEb – 7,3 ммоль/л, SBC 18,1 ммоль/л. Степень насыщения крови кислородом составила 90%.

Рентгенография органов грудной клетки имеет отрицательную динамику по сравнению с 2017 годом: передние отрезки ребер приподняты, занимают горизонтальное положение. Резко выражены диффузные фиброзные изменения, на фоне которых в верхней доле и средней доле правого легкого, а также в медиальных зонах левого легкого наблюдается распространенная инфильтрация легочной ткани. Оба корня достаточно структурны, не расширены. Слева,

на уровне переднего отрезка 2 ребра, определяется линейная тень, подозрение на ателектаз. Куполы диафрагмы четкие, с наличием множественных плевральных спаек. Небольшое количество плеврального выпота отмечается в правом реберно-диафрагмальном синусе.

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) резко снизились в сравнении с 2017 годом. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 61%, ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду) 46%, МОС₂₅ – 73%, мгновенная объемная скорость в момент выдоха (МОС₅₀) – 264 МОС₇₅ – 21%.

На компьютерной томографии легких полученные данные могут соответствовать течению кистозного фиброза, больше выраженного в правом легком. Без отрицательной динамики относительно данных 2017 года.

Получала лечение: бакперазон 1,0 совместно с амикацином 400 мг, линезолид 300 мг, имипенем циластин 500 мг, инванз 500 мг, АЦЦ 200 мг, преднизолон 25 мг, флюконазол 100 мг, беродуал 15 мл+пульмикорт 500 мкг через небулайзер. Респираторная поддержка в течение всей госпитализации.

Выписалась с диагнозом: двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелая степень, острое течение. Осложнение: Хроническая дыхательная недостаточность 2 степени. Сопутствующий: Интерстициальная болезнь легких. Вторичная легочная гипертензия. Малые аномалии развития сердца (дисфункция хорд митрального клапана, пролапс трикуспидального клапана, повышенная трабекулярность левого желудочка). Отставание в физическом развитии.

При выписке из стационара состояние удовлетворительное по самочувствию, по основному заболеванию средней тяжести. Сохраняется одышка в покое до 26 в минуту, в легких справа единичные среднепузырчатые влажные хрипы.

Заключение

Таким образом, у данной пациентки имеет место тяжелое проявление интерстициальной болезни легких, требующее постоянного наблюдения в стационаре и проведения медикаментозной терапии, однако ее эффективность, по данным литературы, не дает полного исцеления. При правильно подобранном лечении примерно у 60% больных через 2 года наступает ремиссия, но только 20% больных выздоравливают в результате проведенного лечения, у 10–20% больных ремиссии достичь не удается.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Гаврисюк В.К. Редкие интерстициальные заболевания легких. Киев, 2012. [Gavrisyuk V.K. Redkie intersticial'nye zabolevaniya legkikh. Kiev; 2012. (In Russ.)]

2. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 4. С. 176–181. [Shmelev E.I. Differential diagnosis of interstitial lung diseases. *Consilium medicum*. 2003;5(4):176–181. (In Russ.)]

3. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н. и др. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство / Под ред. Н.А. Мухина. М: Литтерра 2007; 432. [Kogan E.A., Kornev B.M., Popova E.N. et al. Intersticial'nye bolezni legkikh: prakticheskoe rukovodstvo. Mukhin N.A., editor. Moscow: Litterra; 2007. 432. p. (In Russ.)]

4. American Thoracic Society. European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Res Crit Care Med*. 2002; 165: 277–304.

5. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. М., 2007. [Mizernitsky Yu.L., Tsaregorodtsev A.D., editors. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. Moscow. 2007. (In Russ.)]

6. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2007. [Ratsional'naya farmakoterapiya detskikh zabolevanii: rukovodstvo dlya praktikuyushhikh vrachei. Moscow: Litterra; 2007. (In Russ.)]

7. Богорад А.Е. и др. Идиопатический гемосидероз легких у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003; 4: 29-35. [Bogorad A.E. et al. Idiopathic hemosiderosis of the lungs in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2003; 4:29-35. (In Russ.)]

8. Практическая пульмонология детского возраста: справочник, 3-е издание / Под ред. В.К. Таточенко. М., 2006. [Tatochenko V.K., editor. Prakticheskaya pul'monologiya detskogo vozrasta: spravochnik, 3-rd ed. Moscow. 2006. (In Russ.)]

Формат 60x84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл. п. л. 13,02. Тираж 150. Заказ 2693.
Подписано в печать 09.12.2019. Дата выхода 25.12.2019. Свободная цена.
Для читателей старше 16 лет.
Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2.
www.printkirov.ru