

ISSN 0368-4814 (Print)
ISSN 2587-9359 (Online)

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

KAZAN
MEDICAL JOURNAL

TOM
CIII

1
2022



Казанский мед. ж., 2022, 103, 1, 1–176

kazanmedjournal.ru

ТОМ
СIII

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1
Январь–
февраль
2022

ООО «Эко-Вектор»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

«Казанский медицинский журнал» — рецензируемое научно-практическое издание, предназначенное для специалистов, работающих в сфере клинической медицины и биомедицинской науки: практикующих врачей, сотрудников научно-исследовательских учреждений, преподавателей и студентов медицинских высших учебных заведений, ординаторов и аспирантов, интересующихся перспективными направлениями отечественной и зарубежной медицины.

Миссия журнала — знакомство читателей с достижениями отечественной и зарубежной биомедицинской науки, представление современных клинических рекомендаций, создание профессиональной площадки для научной дискуссии, обмена опытом и публикации результатов собственных исследований в области клинической и фундаментальной медицины.

Главный редактор — проф. А.У. Зиганшин (Казань)

Заместитель главного редактора

Проф. Н.Р. Хасанов (Казань)

Редакционная коллегия

Проф. В.Ю. Альбицкий (Москва); проф., акад. РАН Н.Х. Амиров (Казань); проф., акад. РАН С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург); проф. А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан); проф., чл.-корр. АН РТ С.В. Бойчук; проф. П.Д. Брежестовский (Марсель, Франция); проф. Ю.Т. Волков (Дублин, Ирландия); проф. акад. АН РТ А.С. Галявич (Казань); проф. Р.А. Гинниатуллин (Куопио, Финляндия); доц. А.Р. Госманов (Олбани, США); проф. Р.Р. Исламов (Казань); проф. чл.-корр. АН РТ А.П. Киясов (Казань); проф. Р.И. Литвинов (Филадельфия, США); проф. Ж. Массард (Страсбург, Франция); проф. И.Г. Мустафин (Казань); проф., чл.-корр. АН РТ А.С. Созинов (Казань); проф. Е.М. Тансей (Лондон, Великобритания); проф. И.Ф. Фаткуллин (Казань); проф. Л.М. Фатхутдинова (Казань); проф., акад. РАН Р.У. Хабриев (Москва); проф. чл.-корр. РАН Р.Ш. Хасанов (Казань); проф. В.В. Хуторянский (Рединг, Великобритания)

Редакция

Заведующая редакцией — Лилия Тимуровна Вагизова; научный редактор — проф. Марина Элисовна Гурылёва; литературный редактор — Ирина Вадимовна Кислицына; переводчики — Азат Исакович Габдрахманов, Ильсеяр Рашитовна Талипова; веб-редактор и компьютерная верстка — Айдар Илкамович Нагимов; бухгалтер — Бибинур Агъямовна Вагизова

VOLUME
103

Issued since 1901
Published bimonthly

KAZAN MEDICAL JOURNAL

No. 1
January–
February
2022

Eco-Vector
KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Kazan Medical Journal is a peer-reviewed journal for clinicians and medical scientists, practicing physicians, researchers, teachers and students of medical schools, residents and PhD students interested in perspective trends in Russian and international medicine.

Missions of the Journal are to spread the achievements of Russian and international biomedical sciences, to present up-to-date clinical recommendations, to provide a platform for a scientific discussion, experience sharing and publication of original researches in clinical and fundamental medicine.

Editor-in-Chief — Prof. Ayrat U. Ziganshin (Kazan, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Niyaz R. Khasanov (Kazan, Russia)

Editorial board

Prof. Valeriy Yu. Al'bitskiy (Moscow, Russia); Prof. Nail Kh. Amirov (Kazan, Russia); Prof. Sergey F. Bagnenko (Saint Petersburg, Russia); Prof. Adil' B. Bakhshaliev (Baku, Azerbaijan); Prof. Petr D. Bregestovski (Marseille, France); Prof. Ildar F. Fatkullin (Kazan, Russia); Prof. Liliya M. Fatkhutdinova (Kazan, Russia); Prof. Albert S. Galyavich (Kazan, Russia); Prof. Rashid A. Giniatullin (Kuopio, Finland); Acc. Prof. Aidar R. Gosmanov (Albany, USA); Prof. Rustem R. Islamov (Kazan, Russia); Prof. Andrey P. Kiyasov (Kazan, Russia); Prof. Ramil U. Khabriev (Moscow, Russia); Prof. Rustem Sh. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Vitaliy V. Khutoryanskiy (Reading, UK); Prof. Rustem I. Litvinov (Philadelphia, USA); Prof. Gilbert Massard (Strasbourg, France); Prof. Il'shat G. Mustafin (Kazan, Russia); Prof. Alexey S. Sozinov (Kazan, Russia); Prof. Elizabeth M. Tansey (London, UK); Prof. Yuriy T. Volkov (Dublin, Ireland)

Editorial Office

Liliya T. Vagizova — Managing Editor; Marina E. Guryleva — Scientific Editor; Irina V. Kislitsyna — Copyediting and Proofreading; Azat I. Gabdrakhmanov, Ilseyar R. Talipova — Translators; Aydar I. Nagimov — Web- and layout Editor; Bibinur A. Vagizova — Accountant

Subscription is available at the editorial office.
Editorial office: 49 Butlerova ul., Kazan, Russia
Tel.: +7 843 236-77-15
E-mail: kazmedj@mail.ru
Website: kazanmedjournal.ru

Publisher: Eco-Vector

Publisher office: 3A Aptekarskiy pereulok, office 1H, Saint-Petersburg, 191186, Russia

ОГЛАВЛЕНИЕ

CONTENT

Теоретическая и клиническая медицина

Theoretical and clinical medicine

- Антропова И.П., Юшков Б.Г., Кутепов С.М. (г. Екатеринбург) Влияние дооперационной секреции α -гранул тромбоцитов на показатели гемостаза и кровопотерю при эндопротезировании крупных суставов 5
- Кробинец И.И., Минеева Н.В., Бодрова Н.Н., Сысоева Е.А., Гавровская С.В., Сидоркевич С.В., Бессмельцев С.С. (г. Санкт-Петербург) Особенности интерпретации результатов скрининга антиэритроцитарных антител у пациентов с гематологическими заболеваниями 14
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Крылов А.А., Мжаванадзе Н.Д., Пшенников А.С., Виноградов С.А., Соляник Н.А., Карпов В.В. (г. Рязань) Оценка отдалённых результатов лечения при различных подходах к ведению пациентов с критической ишемией нижних конечностей при фоновом сахарном диабете 23
- Голощепов-Аксёнов Р.С., Рукодадный О.В., Волков П.С. (г. Москва) Исследование приверженности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями старших возрастных групп хирургическому лечению и оценка клинической эффективности рентгенэндоваскулярного лечения 35
- Ковтун О.П., Сиденкова А.П., Изможерова Н.В., Сердюк О.В., Вихарева А.А., Мельник А.А., Резайкин А.В. (г. Екатеринбург) Структура приверженности к лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста с мягким когнитивным снижением и психопатологическими симптомами 44
- Валеев М.Х., Хасанов Н.Р. (с. Пестрецы, г. Казань) Особенности восстановления синусового ритма у пациентов с неклапанной пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий и перенесённой инфекцией COVID-19 на фоне железодефицитной анемии 54
- Косолапова И.В., Дорохов Е.В., Лесников Р.В. (г. Воронеж) Динамическая оценка иммуноферментного состава ротовой жидкости у детей с физиологической окклюзией и аномалиями зубочелюстной системы 63

Экспериментальная медицина

Experimental medicine

- Якимов А.А., Гапонов А.А. (г. Екатеринбург) Вариантная морфометрическая анатомия устья левого ушка сердца 69

Обзоры

Reviews

- Мурзаханова А.Ф., Ослопов В.Н., Сергиенко К.С., Хазова Е.В., Ослопова Ю.В. (г. Казань) Холестерин липопротеинов высокой плотности — друг или враг? 79
- Удинцева М.Ю., Волокитина Е.А., Кутепов С.М. (г. Екатеринбург) Возмещение дефектов вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава 89
- Макеев О.Г., Антонова С.Б., Уфимцева М.А., Ефимова М.С., Мыльникова Е.С., Коротков А.В., Шуман Е.А., Сичкар Д.А., Десятова М.А. (г. Екатеринбург) Современные представления о патогенезе и клинико-иммунологических особенностях атопического дерматита 100
- Ситдикова Д.Г., Фаткуллина И.Б., Лазарева А.Ю., Фаткуллина Ю.Н., Галиуллина Л.А., Файзуллина Л.А., Галеева С.А. (г. Уфа) Бессимптомная бактериурия у юных беременных в современных условиях 110
- Самойлов А.Н., Хайбрахманов Т.Р., Хайбрахманова Г.А., Самойлова П.А. (г. Казань) Современные подходы к хирургическому лечению полных макулярных отверстий большого диаметра 119
- Мурзаханова А.Ф., Ослопов В.Н., Сергиенко К.С., Хазова Е.В., Ослопова Ю.В. (Казань) High-density lipoprotein cholesterol — friend or enemy? 79
- Udintseva M.Yu., Volokitina E.A., Kutevov S.M. (Yekaterinburg) Compensation of acetabular defects in hip arthroplasty 89
- Makeev O.G., Antonova S.B., Ufimtseva M.A., Efimova M.S., Mylnikova E.S., Korotkov A.V., Shuman E.A., Sichkar D.A., Desyatova M.A. (Yekaterinburg) Modern vision of pathogenesis, clinical and immunological features and new methods of atopic dermatitis treatment 100
- Sitdikova D.G., Fatkullina I.B., Lazareva A.Y., Fatkulina Y.N., Faizullina L.A., Galeeva S.A. (Ufa) Asymptomatic bacteriuria in young pregnant women in modern society 110
- Samoylov A.N., Khaibrakhmanov T.R., Khaibrakhmanova G.A., Samoylova P.A. (Kazan) Modern approaches to the surgical treatment of large full-thickness macular holes 119

Клинические наблюдения

Гайфутдинов Р.Т., Матвеева Т.В., Залялова З.А. (г. Казань) Постинфекционный аутоиммунный энцефалит с опсоклонус-миоклонус-синдромом	126	Gaifutdinov R.T., Matveeva T.V., Zalyalova Z.A. (Kazan) Postinfectious autoimmune encephalitis with opsoclonus-myoclonus syndrome	126
Аюпова Ф.С., Хотко Р.А. (г. Краснодар) Результаты двухэтапного ортодонтического лечения ребёнка с зубо-альвеолярной формой дистальной окклюзии	133	Ayupova F.S., Khotko R.A. (Krasnodar) Two-stage orthodontic treatment outcomes of children with dentoalveolar class II malocclusion	133

Обмен клиническим опытом

Яушев М.Ф., Алексеев А.П. (г. Казань) Оценка острой пробы и эффективности курсового лечения гликопиррония бромидом пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с туберкулёзом лёгких	143	Yaushev M.F., Alexeev A.P. (Kazan) Assessment of the acute bronchodilator test and the efficacy of the course of treatment with Glycopyrronium bromide in patients with pulmonary tuberculosis associated with chronic obstructive pulmonary disease	143
Маггеррамов П.М. (г. Баку) Эффективность трёхэтапного лечения кератоконуса с коррекцией сопутствующей аметропии	153	Maharramov P.M. (Baku) The effectiveness of three-step treatment for keratoconus with correction of associated ametropia	153

Резюме Кокрейновских обзоров

Как часто вы должны посещать стоматолога для профилактического осмотра?	160	Recall intervals for oral health in primary care patients	160
Рутинный скейлинг и полировка для здоровья пародонта у взрослых	162	Routine scale and polish for periodontal health in adults	162

По страницам «Казанского медицинского журнала»

Репринт статьи С.С. Зимницкого, опубликованной в «Казанском медицинском журнале» 100 лет назад	164	Reprint of an article by S.S. Zimnitsky, published in the Kazan Medical Journal 100 years ago	164
Благодарность рецензентам	174	Acknowledgements to reviewers	174

Clinical observations

Clinical experiences

Cochrane Review Summaries

Through the pages of the "Kazan Medical Journal"

Влияние дооперационной секреции α -гранул тромбоцитов на показатели гемостаза и кровопотерю при эндопротезировании крупных суставов

И.П. Антропова^{1,2*}, Б.Г. Юшков^{1,3}, С.М. Кутепов¹

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;

²Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения
Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия;

³Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской
академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Актуальность. В настоящее время доказано, что роль тромбоцитов не ограничивается формированием сгустка, купирующего кровопотерю и обеспечивающего репарацию сосудистой стенки. Важность определения функциональных особенностей тромбоцитов у пациентов, перенёсших травматичные операции, не вызывает сомнения, однако работы, посвящённые этой проблеме немногочисленны.

Цель. Определить влияние дооперационной секреторной активности α -гранул тромбоцитов на изменение параметров гемостаза и объём кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Методы. В исследование включены 58 пациентов, поступивших в стационар для проведения им первичного эндопротезирования тазобедренного сустава. Все пациенты были разделены на две группы в соответствии с дооперационным уровнем высвобождения специфического тромбоцитарного белка β -тромбоглобулина. Группу с низким уровнем β -тромбоглобулина в крови (<30 МЕ/мл) составили 30 пациентов, группу с высоким уровнем (≥ 30 МЕ/мл) — 28 пациентов. Отбор крови проводили за сутки до операции, через 30 мин после неё, на 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сутки после эндопротезирования тазобедренного сустава. Определяли количество тромбоцитов, уровни β -тромбоглобулина и D-димера, процесс коагуляции плазмы регистрировали с помощью тромбозластографии. Интраоперационную кровопотерю определяли гравиметрически, послеоперационную — по дренажам. Статистический анализ выполнен с применением критериев Фридмана, Уилкоксона, Манна-Уитни, вычислением коэффициента корреляции Спирмена, использовали пакет программ Statistica 8.0.

Результаты. До операции в группе с высоким уровнем β -тромбоглобулина обнаружено более высокое содержание D-димера, чем в группе с низким уровнем: 132 [73; 191] нг/мл и 79 [37; 123] нг/мл ($p=0,024$); а также более короткий латентный период формирования сгустка R: 13,7 [11,5; 15,3] мин и 15,5 [13,0; 18,1] мин ($p=0,048$) соответственно. Максимум количества β -тромбоглобулина зарегистрирован по окончании операции. В группе с низким уровнем β -тромбоглобулина его выброс значительно более интенсивный, чем в группе с высоким уровнем: 35,6 [10,5; 78,0] МЕ/мл и 19,0 [0; 41,3] МЕ/мл соответственно ($p=0,027$). Обнаружена связь между уровнем β -тромбоглобулина и концентрацией D-димера в раннем послеоперационном периоде (30 мин), коэффициенты корреляции Спирмена для групп с низким и высоким уровнями β -тромбоглобулина: $r=0,57$ и $r=0,48$ соответственно ($p < 0,05$ для обеих). Кровопотеря в группе с низким уровнем β -тромбоглобулина была больше, чем в группе с высоким уровнем: 850 [550; 1050] мл и 600 [500; 850] мл соответственно ($p < 0,05$).

Вывод. У пациентов, нуждающихся в эндопротезировании тазобедренного сустава, при усилении секреции α -гранул тромбоцитов повышается активность фибринообразования, сокращается латентный период формирования сгустка; при операции секреторная активность тромбоцитов имеет прямую связь с активностью коагуляции и оказывает влияние на объём кровопотери.

*Для переписки: aip.hemolab@mail.ru

Поступила 25.06.2021; принята в печать 14.09.2021;
опубликована 15.02.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: aip.hemolab@mail.ru

Submitted 25.06.2021; accepted 14.09.2021;
published 15.02.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Ключевые слова: тромбоциты, β -тромбоглобулин, эндопротезирование тазобедренного сустава.

Для цитирования: Антропова И.П., Юшков Б.Г., Кутепов С.М. Влияние дооперационной секреции α -гранул тромбоцитов на показатели гемостаза и кровопотерю при эндопротезировании крупных суставов. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):5–13. DOI: 10.17816/KMJ2022-5.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-5

Effect of preoperative platelet alpha-granules secretion on hemostasis and blood loss in large joint arthroplasty

I.P. Antropova^{1,2*}, B.G. Yushkov^{1,3}, S.M. Kutepov¹

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²Institute of High-Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia;

³Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Background. Currently, it was proven that the role of platelets is not limited to the formation of a clot that stops blood loss and provides vascular wall repair. The importance of determining the functional characteristics of platelets in patients who underwent traumatic surgery is beyond doubt. However, there are few studies on this subject.

Aim. To determine the effect of the preoperative platelet α -granules secretory activity on the coagulation parameters and blood loss in total hip arthroplasty (THA).

Material and methods. The study included 58 patients admitted to the hospital for primary total hip arthroplasty. All patients were divided into 2 groups according to the preoperative plasma level of the specific platelet α -granules protein β -thromboglobulin (β -TG). The group with a low plasma level of β -thromboglobulin (<30 IU/ml) consisted of 30 patients, the group with a high level (≥ 30 IU/ml) — 28 patients. Blood sampling was carried out 1 day before the operation, 30 minutes after surgery, on the 1st, 3rd, 7th 14th days after the total hip arthroplasty. The platelet count, β -thromboglobulin, and D-dimer levels were determined. The plasma coagulation was examined by using thromboelastography. The volume of intraoperative blood loss was estimated by the gravimetric method, postoperative blood loss — by drainage volume. Statistical analysis was carried out by using the Friedman, Wilcoxon, Mann–Whitney tests, calculating Spearman's rank correlation coefficient. All calculations were performed using the Statistica 8.0 software.

Results. Before surgery, the group with a high level of β -thromboglobulin showed significantly higher levels of D-dimer than the group with low levels: 132 [73; 191] ng/ml and 79 [37; 123] ng/ml ($p=0.024$); and shorter R times (time to onset of clotting): 13.7 [11.5; 15.3] min and 15.5 [13.0; 18.1] min ($p=0.048$), respectively. The maximum β -thromboglobulin was observed at the end of the operation. The release of β -thromboglobulin was significantly more intense in the group with low levels of β -thromboglobulin than in the group with high levels: 35.6 [10.5; 78.0] IU/ml and 19.0 [0; 41.3] IU/ml, respectively ($p=0.027$). A relationship was found between β -thromboglobulin levels and D-dimer concentration early after surgery (30 minutes), Spearman's correlation coefficients for groups with low and high levels of β -thromboglobulin: $r=0.57$ and $r=0.48$, respectively ($p < 0.05$ for both). Blood loss in the group with low β -thromboglobulin levels was significantly higher than in the group with high levels: 850 [550; 1050] ml and 600 [500; 850] ml, respectively ($p < 0.05$).

Conclusion. In patients requiring total hip arthroplasty, an increase in the activity of platelet α -granules secretion is associated with an increase in the activity of fibrin formation and a shortening of reaction time to onset of clotting; during surgery, the secretory activity of platelets is directly related to the activity of coagulation and affects blood loss volume.

Keywords: platelets, β -thromboglobulin, total hip arthroplasty (large joint replacement).

For citation: Antropova IP, Yushkov BG, Kutepov SM. Effect of preoperative platelet alpha-granules secretion on hemostasis and blood loss in large joint arthroplasty. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):5–13. DOI: 10.17816/KMJ2022-5.

Актуальность

В настоящее время доказано, что роль тромбоцитов не ограничивается формированием сгустка, купирующего кровопотерю и обеспечивающего репарацию сосудистой стенки [1]. Тромбоцит признают также ключевой

эффекторной клеткой, принимающей участие в регуляции иммунологических реакций и воспаления [2, 3]. При проведении обширных ортопедических операций, сопряжённых с введением имплантата, таких как эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТС), роль тромбоци-

тов особенно важна, поскольку необходимо не только справиться с последствиями массивного повреждения сосудов, но и создать условия для эффективной остеоинтеграции протеза [4].

Взаимодействуя как с субэндотелием, так и с имплантатом, тромбоциты быстро активируются и высвобождают содержимое своих гранул. Три основных типа гранул тромбоцитов — α -гранулы, плотные гранулы и лизосомы [5]. Их своевременное высвобождение необходимо для осуществления адекватного эффективного ответа организма на обширное хирургическое вмешательство [6]. Секреция гранул имеет решающее значение не только для регулирования «канонических» функций тромбоцитов, компоненты гранул опосредуют действие тромбоцитов на другие клетки [5].

Наиболее многочисленны α -гранулы тромбоцитов, в которых хранятся факторы, способствующие активации кровяных пластинок (фактор фон Виллебранда, фибриноген), коагуляции (факторы V, XI, XIII, протромбин), антикоагуляции (ингибитор пути тканевого фактора, протеин S), фибринолиза (плазминоген, плазмин) [7]. В α -гранулах находятся адгезивные рецепторы: от половины до двух третей общего α IIb β 3-тромбоцитарного рецептора для фибриногена, и более трети рецепторов GPVI для коллагена, которые переносятся на поверхность тромбоцитов после их активации, дополнительно усиливая адгезивно-агрегационные свойства [8]. В α -гранулах содержатся также факторы роста и цитокины, контролирующие регенеративные процессы, способствующие восстановлению тканей и стабильности установленного имплантата [9, 10].

Один из специфических тромбоцитарных белков — β -тромбоглобулин (β -ТГ), являющийся промежуточным продуктом протеолиза основного белка тромбоцитов (PBP — от англ. Platelet Basic Protein). β -ТГ обладает выраженной хемоаттрактивной активностью, стимулирует миграцию фибробластов и нейтрофилов в зоны воспаления и повреждения сосудов [11]. Данный белок признан в качестве маркера активности секреции тромбоцитарных факторов из α -гранул [12, 13].

Известно, что циркулирующие в крови тромбоциты гетерогенны. Факторами, определяющими неоднородность, могут быть различия между мегакариоцитами и старение тромбоцитов. Кроме того, циркулирующие тромбоциты находятся под активирующим и ингибирующим влиянием различных биомолекул и биомеханических условий кровотока, эти воздействия модулируют тромбоцитар-

ную реакцию на последующий стимул, то есть происходит положительное или отрицательное праймирование тромбоцитов [14, 15].

Эндопротезирование крупных суставов — травматичная операция, которая сопряжена с высоким риском как значительной кровопотери, так и тромбоэмболических осложнений [16, 17]. Важность определения функциональных особенностей тромбоцитов у пациентов, перенёвших такие операции, не вызывает сомнения, однако работы, посвящённые этой проблеме немногочисленны.

Цель

В связи с этим целью нашей работы стало определение влияния дооперационного уровня секреторной активности α -гранул на изменение параметров гемостаза и объём кровопотери при ЭТС.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 58 пациентов, поступивших в стационар для проведения им первичного ЭТС. Критерии включения: возраст от 40 до 75 лет, наличие коксартроза III–IV стадии. Критерии исключения: наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации, патология системы гемостаза, приём антикоагулянтных или антитромбоцитарных препаратов в течение 2 нед до операции.

Работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике ФГУ «Уральский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» (протокол № 6 от 03.07.2011).

Всем пациентам была проведена операция ЭТС. Все включённые в исследование пациенты получали стандартную антикоагулянтную профилактику низкомолекулярным гепарином — эноксапарином натрия. Антикоагулянт вводили подкожно в дозе 40 мг/сут в течение 14 дней после операции.

Отбор образцов крови для исследования проводили из вены в утренние часы за 1 сут до операции, по окончании операции (через 30 мин), на 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сутки после ЭТС. Для определения количества тромбоцитов забор крови производили в пробирки с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты, для тромбоэластографических исследований — в пробирки с 3,8% (0,129 M) раствором цитрата натрия в стандартном соотношении 1:9 по отношению к забираемой крови, для определения β -ТГ — в STAD-пробирки в том же соотношении крови и антикоагулянта. Бедную тромбоцитами плазму получали центрифугированием со скоростью 3000 об./мин в течение 15 мин.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, перенёвших эндопротезирование тазобедренного сустава и имеющих низкий и высокий исходный уровень β -тромбоглобулина

Показатель	Группа НТГ	Группа ВТГ	p
Возраст, годы ¹	59,4 $\pm$ 11,2	58,8 $\pm$ 9,6	0,663
Пол, мужчины/женщины, абс.	12/18	14/14	0,617
Вид анестезии, общая/регионарная, абс.	8/22	5/23	0,299
Тип протеза, цементный/бесцементный, абс.	11/19	7/21	0,638
Время операции, мин ¹	116 $\pm$ 25	119 $\pm$ 24	0,817

Примечание: ¹результаты представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение; НТГ — группа с низким уровнем β -тромбоглобулина; ВТГ — группа с высоким уровнем β -тромбоглобулина.

Для последующего проведения иммуноферментного анализа образцы плазмы крови замораживали и хранили при температуре -20°C .

Количество тромбоцитов определяли в цельной крови на гематологическом анализаторе Cell-Dyn 170 (Abbot Laboratories, США). Тромбоэластографические исследования выполняли на компьютеризированном тромбоэластографе TEG-5000 (Haemoscope Corporation, США), определяли показатели R и MA. R — реакционное время от начала анализа образца до достижения уровня детекции сгустка, уменьшение R происходит в условиях гиперкоагуляции. MA — максимальная амплитуда, характеризует максимум прочности сформированного сгустка, в физиологических условиях бывает результатом действия двух компонентов: умеренный вклад фибрина и наиболее существенный вклад тромбоцитов [18].

Активность β -ТГ определяли количественно, методом иммуноферментного анализа, наборами Asserachrom β -ТГ, Diagnostica Stago (France). Калибровочные растворы получали путём последовательного разведения (1; 1:2; 1:4; 1:8; 1:16) коммерческой стандартной плазмы. Контроль качества осуществляли на низком и высоком уровнях.

D-димер — специфический продукт деградации поперечно сшитого фибрина в процессе его плазминовой деградации. Он служит одним из наиболее важных маркёров активации свёртывающей и фибринолитической систем. Определение D-димера проводили иммуноферментным методом реактивами Technozym D-dimer ELISA, Technoclone (Austria).

Объём интраоперационной кровопотери определяли гравиметрически, послеоперационную кровопотерю — как потерю крови по дренажам.

Для того чтобы установить влияние дооперационного уровня секреции из α -гранул на послеоперационную активность их высвобождения, на коагуляцию, параметры форми-

рования сгустка и уровень кровопотери, все пациенты были разделены на две группы в соответствии с дооперационным уровнем высвобождения β -ТГ. Группу с низким содержанием β -ТГ (НТГ) составили 30 пациентов, концентрация β -ТГ в крови у которых была <30 МЕ/мл, группу с высоким уровнем β -ТГ (ВТГ) — 28 пациентов, имевших содержание β -ТГ ≥ 30 МЕ/мл.

Характеристика групп представлена в табл. 1, они не различались по возрасту, полу, типу используемого протеза, виду анестезиологического пособия, времени проведения хирургического вмешательства.

Обработку полученных данных проводили в рамках правил вариационной статистики с использованием пакета программ Statistica 8.0. Характер распределения вариационных рядов оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При изучении динамики показателей использовали критерий Фридмана, сравнение с исходным значением осуществляли с применением критерия Уилкоксона, сравнение показателей между изучаемыми группами проводили с помощью теста Манна–Уитни, для оценки связи между показателями применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Определение концентрации β -ТГ перед ЭТС и в динамике послеоперационного периода показало, что реакция тромбоцитов на оперативное вмешательство стереотипна, но различается по выраженности у клеток с разной исходной активностью. Максимальный уровень данного белка зарегистрирован непосредственно по окончании операции, с 1-х суток происходит постепенное снижение количества β -ТГ в крови в обеих исследуемых группах (рис. 1). Однако в группе НТГ концентрация β -ТГ сохраняется на повышенном относительно исходного уровне до конца периода наблюде-

ния (β -ТГ_{исх} = 22,4 [17,7; 26,6]; β -ТГ_{14сут} = 31,0 [27,7; 43,4], $p_{\beta\text{ТГ}14\text{сут}-\beta\text{ТГ}исх} = 0,0001$, критерий Уилкоксона), в то время как в группе ВТГ возвращается к дооперационным значениям (β -ТГ_{исх} = 40,0 [34,2; 61,5]; β -ТГ_{14сут} = 41,5 [31,7; 61,0], $p_{\beta\text{ТГ}14\text{сут}-\beta\text{ТГ}исх} = 0,581$, критерий Уилкоксона).

Обнаружен сходный характер изменений маркера тромбоцитарной секреции в обеих группах, однако если в группе НТГ выраженность этих изменений относительно исходного уровня имеет статистическую значимость (критерий Фридмана $p = 0,0001$), то в группе ВТГ динамика менее выражена (критерий Фридмана $p = 0,269$) (см. рис. 1).

Нами было обнаружено, что в случае низкого дооперационного уровня тромбоцитарной секреции выброс β -ТГ при операции был значительно более интенсивным, чем при высоком дооперационном уровне высвобождения данного белка: 35,6 [10,5; 78,0] МЕ/мл и 19,0 [0; 41,3] МЕ/мл в группах НТГ и ВТГ соответственно ($p = 0,027$).

В результате различий в секреции β -ТГ в ответ на хирургическую операцию по окончании ЭТС происходит нивелирование уровней данного белка в крови в обеих группах. Выравнивание концентраций β -ТГ в группах по окончании операции можно объяснить тем, что пул данного белка в гранулах ограничен и сопоставим по количеству у всех пациентов, включённых в исследование, различия касались лишь способа и скорости его высвобождения.

Ранее было выявлено, что кинетика и степень экзоцитоза тромбоцитов варьируют [19]. В недавно опубликованной работе К. Karolczak и соавт. (2021) было показано, что белки α -гранул могут высвобождаться разными способами и в течение различных отрезков времени [20].

С 1-х суток после операции на фоне постепенного снижения концентрации β -ТГ в крови различия между группами вновь становятся значимыми (см. рис. 1). Это может свидетельствовать о сохранении исходной тромбоцитарной неоднородности даже после мощного хирургического воздействия на организм. Ограничение данного исследования — невозможность установить, связана данная неоднородность с генетическими факторами либо с особенностями течения заболевания, что требует дальнейшего исследования.

В нашем исследовании выраженность секреторной активности тромбоцитов не зависела от пола и возраста (см. табл. 1). Для пациентов, имеющих тяжёлый артроз тазобедренного сустава, тяжесть патологии, по-видимому, становится ведущим фактором, определяющим

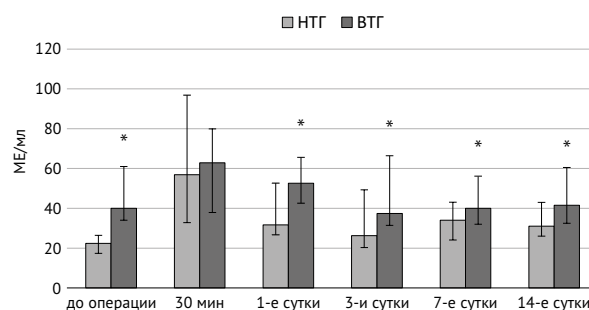


Рис. 1. Концентрация β -тромбоглобулина в крови при эндопротезировании тазобедренного сустава. Результаты представлены как медиана [интерквартильный размах]; *различия между группами имеют статистическую значимость ($p < 0,05$ в тесте Манна-Уитни); НТГ — группа с низким уровнем β -тромбоглобулина, ВТГ — группа с высоким уровнем β -тромбоглобулина

степень положительного праймирования тромбоцитов. Это наблюдение согласуется с данными, полученными ранее в работе В. Savage и соавт., где было показано, что различия в содержании α -гранул тромбоцитов не были следствием возрастных изменений [21], а также в работе G. Weibrich и соавт., которая доказывала, что ни возраст, ни пол не влияют на уровни высвобождения факторов роста, продуцируемых тромбоцитами [22].

Эффективность репаративной регенерации после травмирования тканей, в том числе и после крупных хирургических вмешательств, во многом определяется наличием оптимального уровня факторов роста и молекул, обеспечивающих привлечение, пролиферацию, дифференциацию стволовых клеток [23]. В α -гранулах тромбоцитов содержатся все основные факторы роста, поэтому важно понимать, каков уровень секреции из данных гранул, не только в период формирования сгустка, но и в более позднем послеоперационном периоде. Наше исследование показало, что повышенный уровень секреции сохраняется не менее 2 нед после операции (см. рис. 1).

Важно подчеркнуть, что активность послеоперационного высвобождения α -гранул в значительной степени определяется исходной активностью секреции, что позволяет предположить возможность определения специфических тромбоцитарных белков для прогнозирования течения репаративных процессов при крупных ортопедических хирургических вмешательствах.

Динамика количества циркулирующих тромбоцитов после ЭТС отличается от динамики секреции β -ТГ (рис. 2).

Количество тромбоцитов снижается в раннем послеоперационном периоде и повышает-

Таблица 2. Коагуляционные показатели до и после эндопротезирования тазобедренного сустава

Показатель	Группа	До операции	После операции				
			Через 30 мин	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
D-димер, нг/мл	НТГ	79 [37; 123]	945 [488; 1496]	1025 [500; 2380]	364 [266; 648]	1540 [1111; 2232]	1650 [1018; 2448]
	ВТГ	132 [73; 191]*	1020 [505; 1815]	1202 [612; 1589]	408 [266; 644]	1430 [842; 2483]	1995 [1061; 576]
	p	0,024	0,655	0,957	0,875	0,728	0,398
R, мин	НТГ	15,5 [13,0; 18,1]	12,9 [9,3; 16,5]	15,1 [12,4; 20,2]	14,1 [9,6; 19,0]	15,1 [11,2; 21,2]	17,1 [12,5; 20,0]
	ВТГ	13,7 [11,5; 15,3]*	11,7 [9,7; 15,1]	13,0 [10,7; 16,2]	11,7 [9,6; 15,3]	12,5 [9,2; 17,8]	17,0 [10,1; 22,3]
МА, мм	НТГ	56,5 [51,0; 59,4]	57,6 [52,5; 59,9]	61,2 [58,7; 64,8]	70,1 [66,5; 73,0]	70,6 [68,8; 73,3]	67,7 [63,0; 72,2]
	ВТГ	54,2 [49,9; 59,2]	57,8 [52,2; 60,0]	59,0 [56,5; 62,0]	66,3 [64,0; 70,3]	71,6 [67,8; 73,2]	68,0 [63,8; 71,1]
	p	0,048	0,555	0,327	0,234	0,237	0,900

Примечание: результаты представлены как медиана [интерквартильный размах]; *различия между группами имеют статистическую значимость ($p < 0,05$ в тесте Манна–Уитни); НТГ — группа с низким уровнем β -тромбоглобулина; ВТГ — группа с высоким уровнем β -тромбоглобулина.

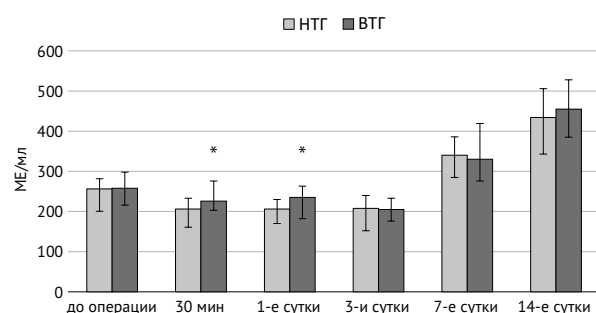


Рис. 2. Концентрация тромбоцитов в крови при эндопротезировании тазобедренного сустава. Результаты представлены как медиана [интерквартильный размах]; *различия между группами имеют статистическую значимость ($p < 0,05$ в тесте Манна–Уитни); НТГ — группа с низким уровнем β -тромбоглобулина, ВТГ — группа с высоким уровнем β -тромбоглобулина

ся с 7-х послеоперационных суток (критерий Фридмана $p < 0,001$ для обеих групп). До операции значимых различий между группами нет, в раннем послеоперационном периоде большее количество тромбоцитов зарегистрировано в группе ВТГ. С 1-х суток количество тромбоцитов в крови вновь не имеет значимых различий между группами (см. рис. 2). Корреляционной связи между количеством тромбоцитов и уровнем β -ТГ в крови не обнаружено ни в одной из временных точек.

Таким образом, уровень секреции β -ТГ тромбоцитами ни до, ни после ЭТС не связан с их количеством. Отсутствие связи между количеством тромбоцитов и концентрацией высвобождаемого ими β -ТГ в крови подтверждает положение о наличии у разных людей различных популяционных спектров тромбоцитов, обладающих различными секреторной активностью и степенью активации в ответ на патологические воздействия. В на-

стоящее время доказано, что и в норме, и при патологии можно выделить популяции тромбоцитов с разными спектрами ответа в гемостатических и сосудистых процессах [14, 15].

Исходное повышение концентрации β -ТГ в крови ассоциировано с повышенным уровнем маркера фибринообразования D-димера, а также со скоростью латентного периода формирования сгустка крови, которую отражает тромбоэластографический показатель R (табл. 2). Ассоциированность более высокой исходной концентрации β -ТГ с более высоким уровнем D-димера, отражающего активность формирования фибрина, а также со скоростью начального этапа процесса свёртывания крови свидетельствует о наличии существенной связи между дооперационной активностью секреции тромбоцитами компонентов α -гранул и коагуляционной активностью у обследованных пациентов.

Хирургическая операция индуцирует мощную активацию коагуляционного процесса даже на фоне применения антикоагулянтов [24]. В данном исследовании мы также обнаружили резкое повышение концентрации D-димера в крови (критерий Фридмана, $p < 0,001$), сокращение латентного периода (до достижения уровня детекции) формирования сгустка крови (тромбоэластографический показатель R, критерий Фридмана, $p < 0,05$), повышение плотности сгустка (тромбоэластографический показатель МА, критерий Фридмана, $p < 0,05$) (см. табл. 2). В послеоперационном периоде различия по данным показателям между группами были, но статистической значимости не достигали; возможно, это связано с их значительной вариабельностью.

Высокую вариабельность концентрации D-димера можно объяснить тем, что данный

показатель отражает два процесса: образование фибрина и его плазминую деградацию [25]. Вариабельность тромбоэластографических показателей также, по-видимому, определяется многофакторным влиянием на параметры формирования сгустка [18].

Корреляционная связь между уровнем β -ТГ и концентрацией D-димера в крови обнаружена в самом раннем послеоперационном периоде (через 30 мин после операции): коэффициенты корреляции Спирмена в группах НТГ и ВТГ — $r=0,575$ ($p < 0,01$) и $r=0,481$ ($p < 0,02$) соответственно. Значимой корреляционной связи между количеством тромбоцитов и концентрацией D-димера в крови не выявлено, коэффициенты корреляции Спирмена в группах НТГ и ВТГ — $r=0,065$ и $r=0,187$ соответственно.

В то же время по окончании операции обнаружена корреляционная связь между количеством тромбоцитов и показателем МА: коэффициенты корреляции Спирмена в группах НТГ и ВТГ — $r=0,391$ ($p < 0,05$) и $r=0,467$ ($p < 0,04$) соответственно.

Данные корреляционного анализа позволяют сделать заключение, что в раннем послеоперационном периоде количество образующегося фибрина в большей степени связано с интенсивностью высвобождения компонентов гранул, тогда как прочность формирующейся фибриновой матрицы будет в большей мере определяться количеством тромбоцитов.

Наличие выявленной нами в раннем послеоперационном периоде связи активности фибринообразования с уровнем специфического компонента α -гранул, а параметров прочности сгустка — с количеством тромбоцитов свидетельствует о важности как количества, так и функциональной активности тромбоцитов для эффективного формирования сгустков, которые не только купируют кровопотерю, но и служат первичной матрицей для процесса регенерации [26].

Сравнение интраоперационной кровопотери в двух изучаемых группах пациентов показало, что потеря крови была выше в группе НТГ по сравнению с группой ВТГ: 350 [250; 550] мл и 250 [200; 400] мл соответственно ($p=0,031$). Общая кровопотеря также была больше в группе НТГ, чем в группе ВТГ: 850 [550; 1050] мл и 600 [500; 850] мл соответственно ($p=0,041$).

Исходное количество тромбоцитов было сходным в обеих группах, но в группе ВТГ была выше их предоперационная активация с выходом компонентов α -гранул. Можно предположить, что у пациентов, нуждаю-

щихся в ЭТС, дооперационное положительное праймирование тромбоцитов совместно с повышенной коагуляционной активностью, с одной стороны, приводит к частичному истощению секреторного пула циркулирующих тромбоцитов с выходом компонентов α -гранул в кровоток, с другой стороны, создаёт более благоприятные условия для срочного формирования сгустков в условиях массивного повреждения сосудов при хирургической операции и обеспечивает меньшую потерю крови.

Выводы

1. У пациентов, нуждающихся в тотальной замене тазобедренного сустава, коагуляционный потенциал крови имеет прямую связь с активностью высвобождения α -гранул тромбоцитов: при усилении секреции повышается активность фибринообразования, сокращается латентный период формирования сгустка.

2. При эндопротезировании тазобедренного сустава уровень специфического белка α -гранул тромбоцитов β -тромбоглобулина коррелирует с продолжительностью латентного периода формирования сгустка и интенсивностью фибринообразования. Активность секреторной активности тромбоцитов оказывает влияние на объём кровопотери.

3. Послеоперационная активность высвобождения α -гранул имеет зависимость от исходного уровня секреции. Содержание в данных гранулах основных факторов роста даёт основание предположить возможность прогнозирования не только потери крови, но и течения репаративного процесса с использованием тромбоцитарных маркёров у пациентов, нуждающихся в протезировании крупных суставов, что требует дальнейших исследований.

Участие авторов. И.П.А. — планирование, сбор и анализ результатов; Б.Г.Ю. — планирование, анализ и обсуждение результатов; С.М.К. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Разработка технологий применения аутологических биоматериалов из тромбоцитарной массы в качестве оптимизирующей среды для улучшения процессов остеорегенерации и остеointеграции при хирургическом лечении костных дефектов, несращений и нестабильности имплантатов у больных травматолого-ортопедического и онкологического профиля», номер регистрации 121031900054-8 от 2021 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):166–179. DOI: 10.1038/s41569-018-0110-0.
2. Духинова М.С., Пономарёв Е.Д. Роль тромбоцитов в нейровоспалительных заболеваниях. Обзор. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.* 2018;73 (3):125–131. [Dukhinova MS, Ponomarev ED. Role of platelets in neuroinflammatory disorders. A review. *Moscow university biological sciences bulletin.* 2018;73(3):97–103. (In Russ.)] DOI: 10.3103/S0096392518030069.
3. Manne BK, Xiang SC, Rondina MT. Platelet secretion in inflammatory and infectious diseases. *Platelets.* 2017;28(2):155–164. DOI: 10.1080/09537104.2016.1240766.
4. Sun P, Wang Y, Xu D, Gong K. The calcium phosphate modified titanium implant combined with platelet-rich plasma treatment promotes implant stabilization in an osteoporotic model. *J Craniofac Surg.* 2021;32(2):603–608. DOI: 10.1097/SCS.00000000000006836.
5. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 2015;29(3):153–162. DOI: 10.1016/j.blre.2014.10.003.
6. Тихилов Р.М., Серебряков А.Б., Шубняков И.И., Плиев Д.Г., Шильников В.А., Денисов А.О., Мясоедов А.А., Бояров А.А. Влияние различных факторов на кровопотерю при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2012;65(3):5–11. [Tikhilov RM, Serebryakov AB, Shubnyakov II, Pliev DG, Shilnikov VA, Denisov AO, Myasoeodov AA, Boyarov AA. The influence of various factors on blood loss in patients undergoing total hip replacement. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2012;65(3):5–11. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2012--3-5-11.
7. Gould WR, Silveira JR, Tracy PB. Unique *in vivo* modifications of coagulation factor V produce a physically and functionally distinct platelet-derived cofactor: characterization of purified platelet-derived factor V/Va. *J Biol Chem.* 2004; 279 (4): 2383–2393. DOI: 10.1074/jbc.M308600200.
8. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* 2009;23(4):177–189. DOI: 10.1016/j.blre.2009.04.001.
9. De Pascale MR, Sommesse L, Casamassimi A, Napoli C. Platelet derivatives in regenerative medicine: an update. *Transfus Med Rev.* 2015;29(1):52–61. DOI: 10.1016/j.tmr.2014.11.001.
10. Heijnen H, van der Sluijs P. Platelet secretory behaviour: as diverse as the granules... or not? *J Thromb Haemost.* 2015;13(12):2141–2151. DOI: 10.1111/jth.13147.
11. Мазуров А.В. *Физиология и патология тромбоцитов.* М.: Литтерра; 2011. 480 с. [Mazurov AV. *Fiziologiya i patologiya trombotsitov.* (Physiology and pathology of platelets.) M.: Litterra; 2011. 480 p. (In Russ.)] ISBN: 978-5-4235-0049-8.
12. Mumford AD, Frelinger III AL, Gachet C, Gresele P, Noris P, Harrison P, Mezzano D. A review of platelet secretion assays for the diagnosis of inherited platelet secretion disorders. *Thrombosis and Haemostasis.* 2015;114 (1):14–25. DOI: 10.1160/th14-11-0999.
13. Chen CH, Lo RW, Urban D, Pluthero FG, Kahr WH. Alpha-granule biogenesis: from disease to discovery. *Platelets.* 2017;28(2):147–154. DOI: 10.1080/09537104.2017.12805999.
14. Van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):166–179. DOI: 10.1038/s41569-018-0110-0.
15. Baaten CCFMJ, Ten CH, van der Meijden PEJ. Platelet populations and priming in hematological diseases. *Blood Reviews.* 2017;31(6):389–399. DOI: 10.1016/j.blre.2017.07.004.
16. Santana DC, Emara AK, Orr MN, Klika AK, Higuera CA, Krebs VE, Molloy RM, Piuze NS. An update on venous thromboembolism rates and prophylaxis in hip and knee arthroplasty in 2020. *Medicina.* 2020;56(9):416. DOI: 10.3390/medicina56090416.
17. Liu WB, Li GS, Shen P, Zhang FJ. Comparison between epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid for total hip and knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Orthop Surg.* 2020;28(3): 2309499020959158. DOI: 10.1177/2309499020959158.
18. Alexander DC, Butt WW, Best SM, Donath JD, Monagle PT, Shekerdemian LS. Correlation of thromboelastography with standard tests of anticoagulation in paediatric patients receiving extracorporeal life support. *Thromb Res.* 2010;125(5):387–392. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.07.001.
19. Jonnalagadda D, Izu LT, Whiteheart SW. Platelet secretion is kinetically heterogeneous in an agonist-responsive manner. *Blood.* 2012;120(26):5209–5216. DOI: 10.1182/blood-2012-07-445080.
20. Karolczak K, Watala C. Blood platelets as an important but underrated circulating source of TGFbeta. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4492. DOI: 10.3390/ijms22094492.
21. Savage B, McFadden PR, Hanson SR, Harker LA. The relation of platelet density to platelet age: survival of low- and high-density ¹¹¹indium-labeled platelets in baboons. *Blood.* 1986;68(2):386–393. DOI: 10.1182/blood.V68.2.386.386.
22. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniofac Surg.* 2002;30(2):97–102. DOI: 10.1054/jcms.2002.0285.
23. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-rich plasma: New performance understandings and therapeutic considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7794. DOI: 10.3390/ijms21207794.
24. Антропова И.П., Рейно Е.В., Юшков Б.Г. Клоттинговые тесты и молекулярные маркеры в оценке коагуляционных изменений на фоне антитромботической профилактики дабигатраном после крупных ортопедических операций. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017;62(1):25–30. [Antropova IP, Reino EV, Yushkov BG. The clotting tests and molecular markers in evaluating of coagulation alterations against the background of anti-thrombotic prevention by dabigatran after large orthopedic operations. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2017;62(1):25–30. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-25-30.
25. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019;94(7):833–839. DOI: 10.1002/ajh.25482.
26. Miron RJ, Zhang Y. Autologous liquid platelet rich fibrin: A novel drug delivery system. *Acta Biomater.* 2018;75(7):35–51. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.05.021.

Сведения об авторах

Антропова Ирина Петровна, докт. биол. наук, вед. науч. сотр., ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; зав., лаборатория медицинского материаловедения и биокерамики, Институт высокотемпературной электрохимии, УрО РАН; aip.hemolab@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

Юшков Борис Германович, чл.-кор. РАН, проф., зав., лаборатория иммунофизиологии и иммунофармакологии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН; проф., каф. патологической физиологии, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; b.yushkov@iip.uran.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8780-9889>

Кутепов Сергей Михайлович, чл.-кор. РАН, проф., главн. науч. сотруд., ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; kcm@usma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>

Author details

Irina P. Antropova, D.Sci. (Biol.), Leading Researcher, Ural State Medical University, Russia; Head, Laboratory of Medical Material Science and Bioceramics, Institute of High Temperature Electrochemistry, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; aip.hemolab@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

Boris G. Yushkov, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Prof., Head, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Prof., Depart. of Pathological Physiology, Ural State Medical University, Russia; b.yushkov@iip.uran.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8780-9889>

Sergey M. Kutepov, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Prof., Chief research scientist, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; kcm@usma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>

Особенности интерпретации результатов скрининга антиэритроцитарных антител у пациентов с гематологическими заболеваниями

И.И. Кробинец*, Н.В. Минеева, Н.Н. Бодрова, Е.А. Сысоева,
С.В. Гавровская, С.В. Сидоркевич, С.С. Бессмельцев

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Актуальность. Скрининг антиэритроцитарных аллоантител — обязательный предтрансфузионный тест. Правильность интерпретации результатов скрининга играет ключевую роль в обеспечении иммунологической безопасности гемотрансфузионной терапии.

Цель. Изучить особенности выявления антиэритроцитарных антител у пациентов с гематологическими заболеваниями.

Материал и методы исследования. Исследование проводили в образцах крови 1269 пациентов с гематологическими заболеваниями (569 мужчин и 700 женщин, возраст пациентов 18–85 лет, медиана 63 года). Скрининг и идентификацию проводили в непрямом антиглобулиновом тесте в гелевых картах ID Coombs Anti-IgG с 4 и 15 образцами тест-эритроцитов соответственно, а также методом солевой агглютинации, учитывая результаты визуально. Для проверки статистической значимости различий по частоте выявления аллоиммунных антиэритроцитарных антител использовали критерий χ^2 Пирсона. При уровне значимости $p \leq 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты. Интерпретация результатов скрининга антиэритроцитарных аллоантител была затруднена в 6,55% случаев и связана с наличием аутоантител в плазме крови (0,6%) и перекрёстно-реагирующих антител (5,9%). Положительный результат скрининга антиэритроцитарных аллоантител был получен в 2,05% случаев, что потребовало дальнейшей идентификации специфичности антител. Антитела к антигенам системы Rh были выявлены в 68,2% случаев, к антигенам других систем эритроцитов — в 31,8%. У Rh-отрицательных пациентов были выявлены только анти-D или анти-DC антитела. У Rh-положительных пациентов чаще выявлялись анти-K антитела (30%). Анти-E антитела составили 20% случаев, анти-Cw и анти-Fya — по 10%. Аллоантитела выявляли чаще у больных β -талассемией (20%), апластической анемией (13%), гемофилией (9,2%) и тромбофилией (6,9%), реже — у пациентов с гемобластомами и депрессией кроветворения (0,3–2,4%). Перекрёстно-реагирующие антитела чаще обнаруживали у пациентов с множественной миеломой (74,7%; $p \leq 0,5$), чем у больных хроническим лимфолейкозом (17,3%), миелодиспластическим синдромом (5,3%) и острым лейкозом (2,7%).

Вывод. Причиной затруднений при интерпретации результатов скрининга аллоантител у гематологических пациентов было наличие аутоантител (0,6%) и перекрёстно-реагирующих антител (5,9%); антиэритроцитарные аллоантитела были выявлены в 2,05% случаев.

Ключевые слова: аллоиммунизация, трансфузии эритроцитов, системы антигенов эритроцитов Rh и Kell, миелодиспластический синдром, хронический миелолейкоз, острый миелолейкоз.

Для цитирования: Кробинец И.И., Минеева Н.В., Бодрова Н.Н., Сысоева Е.А., Гавровская С.В., Сидоркевич С.В., Бессмельцев С.С. Особенности интерпретации результатов скрининга антиэритроцитарных антител у пациентов с гематологическими заболеваниями. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):14–22. DOI: 10.17816/KMJ2022-14.

*Для переписки: transfusion_spb@mail.ru
Поступила 22.11.2021; принята в печать 15.12.2021;
опубликована 15.02.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: transfusion_spb@mail.ru
Submitted 22.11.2021; accepted 15.12.2021;
published 15.02.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-14

Features of the anti-erythrocyte antibodies screening results interpretation in patients with hematological diseases

I.I. Krobinets*, N.V. Mineeva, N.N. Bodrova, E.A. Sisoeva, S.V. Gavrovskaya, S.V. Sidorkevich, S.S. Bessmeltsev
Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal biomedical agency,
St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. Screening for anti-erythrocyte alloantibodies is a mandatory pre-transfusion test. The correct interpretation of the screening results plays a key role in ensuring the immunological safety of hemotransfusion therapy.

Aim. To study the features of anti-erythrocyte antibodies detection in patients with hematological diseases.

Material and methods. The study was performed with blood samples of 1269 patients with hematological diseases (569 male and 700 female patients aged 18–85 with a median of 63 years). Screening and identification were carried out in indirect antiglobulin test using ID Coombs Anti-IgG gel cards with 4 and 15 samples of test erythrocytes as well as the salt agglutination method. The results were evaluated visually. The Pearson chi-squared test was used to check the statistical significance of differences in the alloimmune anti-erythrocyte antibodies frequency detection. The differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results. Interpretation of the anti-erythrocyte alloantibodies screening results was difficult in 6.55% of cases and was associated with the presence of autoantibodies in plasma (0.6%) and cross-reactive antibodies (5.9%). Anti-erythrocyte alloantibodies were detected in 2.05% of cases which required further identification of antibody specificity. Antibodies to Rh system antigens were detected in 68.2% of cases, to antigens of other erythrocyte systems — in 31.8% of cases. In Rh-negative patients only anti-D or anti-DC antibodies were detected. Rh-positive patients were more likely to have anti-K antibodies (30%). Anti-E antibodies were discovered in 20% of cases, anti-Cw and anti-Fya — in 10% each. Alloantibodies were detected most frequently in patients with β -thalassemia (20%), aplastic anemia (13%), hemophilia (9.2%) and thrombophilia (6.9%) and less frequently in patients with hemoblastosis and hematopoiesis depression (0.3–2.4%). Cross-reacting antibodies were detected more frequently in patients with multiple myeloma (74.7%; $p \leq 0.05$) than in patients with chronic lymphocytic leukemia (17.3%), myelodysplastic syndrome (5.3%), and acute leukemia (2.7%).

Conclusion. The reasons for the difficulties in interpreting the alloantibody screening results in hematological patients were the presence of autoantibodies (0.6%), alloantibodies (2.05%) and cross-reacting antibodies (5.9%).

Keywords: alloimmunization, red blood cell transfusion, Rh and Kell blood group systems, myelodysplastic syndrome, chronic myeloid leukemia, acute myeloid leukemia.

For citation: Krobinets II, Mineeva NV, Bodrova NN, Sisoeva EA, Gavrovskaya SV, Sidorkevich SV, Bessmeltsev SS. Features of the anti-erythrocyte antibodies screening results interpretation in patients with hematological diseases. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):14–22. DOI: 10.17816/KMJ2022-14.

Актуальность

В последние десятилетия произошёл значительный прогресс в борьбе с гематологическими заболеваниями, связанный с широким использованием новых методов диагностики и лечения при оказании медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови. При этом трансфузионная терапия по-прежнему остаётся важной составляющей комплексного лечения гематологических больных [1]. Одно из осложнений трансфузионной терапии — аллоиммунизация к антигенам групп крови эритроцитов, тромбоцитов (НРА) и лейкоцитов (HNA и HLA) [2–4].

Скрининг аллоантител к антигенам эритроцитов в Российской Федерации является обязательным. Правильность интерпретации результатов скрининга играет ключевую роль в обеспечении иммунологической безопасности

гемотрансфузионной терапии. Однако особенности патогенеза и терапии гематологических заболеваний вносят ряд проблем в интерпретацию результатов скрининга антиэритроцитарных аллоиммунных антител.

Цель

Изучить особенности выявления антиэритроцитарных аллоиммунных антител у пациентов с гематологическими заболеваниями

Материал и методы исследования

Анализ интерпретации результатов скрининга антиэритроцитарных антител проводили в образцах крови 1269 пациентов с гематологическими заболеваниями, получавших терапию в Российском научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства

России. В числе пациентов были 569 мужчин и 700 женщин. Распределение больных по заболеваниям представлено в табл. 1.

Определение антител к антигенам эритроцитов проводили в непрямом антиглобулиновом тесте (реакция Кумбса) с использованием ручных методик и автоматического иммуногематологического анализатора IH-1000 (BIO-RAD, США) согласно инструкции производителя. Аллоантитела определяли в два этапа.

– Первый этап — скрининг антиэритроцитарных антител в крови пациентов осуществляли с помощью карточек системы BIO-RAD ID Coombs Anti-IgG с 6 микропробирками, которые содержали гель с полиспецифической антиглобулиновой сывороткой или моноспецифический, содержащий анти-IgG антитела, и 3 образцами стандартных эритроцитов ID-DiaCell I–II–III фенотипа ccDEEK-(I), CCWDeeK-(II), ccdeekK+(III).

– Второй этап — идентификацию антител осуществляли методом агглютинации в геле с панелью тест-эритроцитов, состоящей из 15 образцов эритроцитов, фенотипированных по 36 антигенам (GRIFOLS, Испания).

Антитела — иммуноглобулины (Ig) класса IgM — выявляли методом солевой агглютинации в геле с использованием карточек системы BIO-RAD NaCl, Enzyme Test and Cold Agglutinins. Учёт результатов исследования проводили визуально.

Статистическая обработка осуществлена при помощи программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoft, США). Для проверки статистической гипотезы о наличии значимых различий по частоте аллоиммунных антиэритроцитарных антител использовали критерий χ^2 Пирсона. При уровне значимости $p < 0,05$ различия считали достоверными.

Результаты и обсуждение

Положительные результаты скрининга антиэритроцитарных аллоантител были получены у 109 пациентов, что составило 8,6%. После проведения дополнительных исследований и повторного скрининга установлено, что у 26 больных положительный результат скрининга связан с наличием антиэритроцитарных аллоантител, у 8 человек — с наличием аутоантител в плазме, у 75 пациентов — с наличием перекрёстно-реагирующих антител, не имеющих клинического значения для трансфузий.

Специфические антиэритроцитарные аллоантитела были выявлены у 26 пациентов. Из них Rh-положительную принадлежность имели 14 пациентов (53,8% иммунизированных паци-

Таблица 1. Распределение больных по нозологиям

Диагноз	Количество больных
Множественная миелома	291 (36*)
Хронический лимфолейкоз	216
Лимфома	127
Истинная полицитемия	90
Хронический миелолейкоз	180
Первичный миелофиброз	42
Миелодиспластический синдром	77
Острый лимфобластный лейкоз	21
Острый миелобластный лейкоз	59
Гемофилия	87
Тромбофилия	29
β -Талассемия	5
Апластическая анемия	23
Другие гематологические заболевания	13
Итого	1269

Примечание: *больные получали терапию даратумумабом.

Таблица 2. Специфичность выявленных антител — иммуноглобулинов класса М (IgM)

Количество аллоиммунизированных пациентов	Количество пациентов с различными специфичностями аллоантител класса IgM		
	Анти-с	Анти-Е	Анти-Е+К+Кра
5	2	2	1

ентов), Rh-отрицательную — 12 (46,15%) пациентов. Среди аллоиммунизированных больных были 10 мужчин и 16 женщин (0,8 и 1,3% общего количества пациентов соответственно). Антитела к антигенам системы Rh были обнаружены в 68,2% случаев, а к антигенам других систем эритроцитов — в 31,8%. Выявленные антиэритроцитарные антитела были представлены IgM и IgG (0,4 и 1,65% общего числа больных соответственно). Специфичность выявленных антител класса IgM представлена в табл. 2.

Антитела специфичностей анти-с и анти-Е присутствовали с одинаковой частотой и составили по 7,7%, анти-Е+К+Кра идентифицированы в 3,8% случаев от числа аллоиммунизированных больных. Данные антитела выявляли не при каждой госпитализации, что свидетельствует о неиммунной природе антител. Причинами появления таких антител могут быть контакты с группоспецифичными субстанциями растительного, животного

Таблица 3. Специфичность выявленных антиэритроцитарных антител — иммуноглобулинов класса G (IgG)

Количество алло-иммунизированных пациентов	Количество пациентов с различными специфичностями аллоантител класса IgG					
	Анти-D	Анти-DC	Анти-E	Анти-Cw	Анти-K	Анти-Fya
22	7 (31,9%)	5 (22,7%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	6 (27,3%)	1 (4,5%)

Таблица 4. Выявляемость антиэритроцитарных антител в зависимости от пола и резус-фактора (Rh)

Специфичность антител	Количество больных с выявленными антителами				
	всего	Rh ⁻		Rh ⁺	
		женщины	мужчины	женщины	мужчины
Анти-D	7	3 (2**, 1*)	4*	—	—
Анти-DC	5	4 (3**, 1*)	1*	—	—
Анти-E	2	—	—	2**	—
Анти-C ^w	1	—	—	1*	—
Анти-K	6	—	—	3**	3*
Анти-Fya	1	—	—	1**	—
Всего	22	7 (31,9%)	5 (22,7%)	7 (31,9%)	3 (13,6%)

Примечание: *пациенты с трансфузиями в анамнезе; **пациенты с беременностями и трансфузиями в анамнезе.

и бактериального происхождения, структура клеточной стенки которых схожа с данными антигенами эритроцитов, а также мутации генов, контролирующих синтез иммуноглобулинов [5]. У 1 больного вместе с антителами класса IgM были выявлены антитела класса IgG. Специфичность выявленных антител IgG представлена в табл. 3.

Антитела к антигенам системы Rh были выявлены в 68,2% случаев, к антигенам других систем эритроцитов — в 31,8% случаев. В структуре антител класса IgG преобладали анти-D антитела (31,9%) и анти-K антитела (27,3%). Антитела обнаружены как у женщин, так и у мужчин. Выявляемость антител в зависимости от половой и Rh-принадлежности представлена в табл. 4.

В анамнезе аллоиммунизированных женщин были и трансфузии, и беременности, у мужчин — трансфузии (вероятно, K⁺ донорских эритроцитарных компонентов до 1998 г., когда трансфузии осуществляли без учёта антигена K). Выявленные специфические антиэритроцитарные аллоантитела класса IgG вырабатывались только после стимуляции иммунного ответа несовместимой по антигенам эритроцитов беременностью и/или трансфузией компонентов крови. Антител класса IgG, появившихся без стимуляции иммунного ответа, в нашем исследовании выявлено не было.

У Rh-отрицательных пациентов были обнаружены только анти-D или анти-DC антитела, что подтверждает высокую иммуногенность данных антигенов. Полученные нами резуль-

таты исследования согласуются с данными отечественных исследователей [2, 6], но отличаются от данных зарубежных исследователей [7]. Такие различия обусловлены обязательной резус-профилактикой иммуноглобулином анти-D у Rh-отрицательных женщин во время беременности в развитых странах [8]. В нашем исследовании наличие антител анти-D у женщин объясняется развитием аллоиммунизации во время беременности. У мужчин наличие анти-D антител ассоциировано, вероятно, или с трансфузией эритроцитарных компонентов крови от донора с антигеном D, или с трансфузиями свежесзамороженной плазмы без учёта Rh-принадлежности. Ошибка при типировании антигена D могла быть следствием нарушения методики определения Rh-принадлежности крови реципиента или донора, а также низким качеством диагностических реагентов [9].

У Rh-положительных пациентов чаще выявляли анти-K антитела как у мужчин, так и у женщин. Они составили по 30% от числа Rh-положительных аллоиммунизированных пациентов. Анти-E антитела составили 20%, анти-C^w и анти-Fya — по 10%. Антитела к антигенам системы Duffy встречаются нечасто, и в нашем исследовании они были идентифицированы у 4,5% иммунизированных пациентов. Несовместимые по данному антигену трансфузии всегда приводят к развитию посттрансфузионных осложнений. Тяжесть течения этих осложнений зависит от количества антител у реципиента, качественного и количественного состава антигена (гомо- или гетеро-

зигота) в донорских эритроцитах и количества трансфузий [10]. Антител к антигенам систем эритроцитов MNS, Kidd, Lewis, Lutheran нами выявлено не было.

Полученные данные по специфичности антител (кроме анти-D антител) согласуются с данными зарубежных авторов. Так, G. Stiegler и соавт. и M. Leisch и соавт. показали, что анти-K и анти-E аллоантитела являются наиболее распространёнными специфичностями [11, 12].

Все пациенты получали гемокомпонентную терапию с учётом выявленных аллоантител. Посттрансфузионных реакций и осложнений не зарегистрировано.

Вероятность выработки антител зависит от ряда факторов, основные из которых — генетические и эпигенетические факторы, количество трансфузий, а также особенности заболевания. Выявляемость аллоантител в зависимости от заболевания представлена в табл. 5.

Как видно из представленных данных, наиболее высокая частота выявления антител зафиксирована у больных β -талассемией, апластической анемией, гемофилией и тромбофилией (от 6,9 до 20%). У пациентов с гемобластозами антитела идентифицировали с частотой от 0,3 до 2,4%. Так, у больных β -талассемией антитела выявляли достоверно чаще, чем у пациентов с острым миелобластным лейкозом ($p=0,024$), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ; $p=0,0001$), лимфомой ($p=0,023$), миелодиспластическим синдромом (МДС; $p=0,009$), множественной миеломой (ММ; $p=0,0001$). У больных апластической анемией антитела обнаруживали чаще, чем у пациентов с острым миелобластным лейкозом ($p=0,033$), ХЛЛ ($p=0,0001$), лимфомой ($p=0,017$), МДС ($p=0,012$), ММ ($p=0,0001$). У пациентов с тромбофилией антитела выявляли чаще, чем у больных ХЛЛ ($p=0,018$) и ММ ($p=0,0001$). У пациентов с гемофилией антитела идентифицировали чаще, чем у пациентов с ХЛЛ ($p=0,0001$), лимфомой ($p=0,027$), МДС ($p=0,027$), ММ ($p=0,0001$).

У 4 больных выработка аллоантител, вероятно, была связана с предсуществующей несовместимой по антигенам эритроцитов беременностью, отсутствием полноценной профилактики иммуноглобулином анти-D. Аллоиммунизированные пациенты с апластической анемией и гемофилией были в возрасте старше 40 лет, в то время как у более молодых пациентов аллоантител выявлено не было. Основная причина столь существенной разницы в аллоиммунизации, на наш взгляд, заключается (в том числе) в изменении тактики лечения гемофилии и апластической анемии. Так, заме-

Таблица 5. Выявляемость антител в зависимости от заболевания

Заболевание	Количество больных с аллоантителами	
	n	% от числа пациентов с заболеванием
Острый миелобластный лейкоз (n=59)	1*	1,7
Хронический лимфолейкоз (n=216)	2**	0,9
Лимфома (n=127)	3(2*; 1**)	2,4
Миелодиспластический синдром (n=77)	1*: ***	1,3
Множественная миелома (n=291)	1**	0,3
Апластическая анемия (n=23)	3(2**; 1***)	13
β -Талассемия (n=5)	1***	20
Тромбофилия (n=29)	2**	6,9
Гемофилия (n=87)	8***	9,2

Примечание: *пациенты с отягощённым акушерским анамнезом (дети с гемолитической болезнью новорождённого); **пациенты с беременностями и трансфузиями в анамнезе; ***пациенты с трансфузиями в анамнезе.

стительная терапия препаратами фактора VIII при гемофилии и программная иммуносупрессивная терапия при апластической анемии приводят к снижению трансфузионной зависимости в данных группах пациентов.

Небольшую частоту аллоиммунизации у пациентов с гемобластозом, получавших множественные трансфузии, вероятно, можно объяснить особенностью самого заболевания и его терапией. Пациенты с гемобластозом и депрессией кроветворения получают длительную иммуносупрессивную и высокодозную химиотерапию, что блокирует нормальный иммунный ответ [11].

Полученные нами данные отличаются от данных отечественных исследователей. Так, Е.В. Бутина и соавт. наибольший уровень аллоиммунизации выявили у больных МДС, хроническим миелолейкозом и острым лейкозом, а наименьший — у больных апластической анемией [6]. Вероятно, высокая частота аллоиммунизации у этих пациентов связана с индивидуальными особенностями. Иммунизация могла произойти в молодом возрасте в результате трансфузий компонентов без учёта Rh-и Kell-принадлежности или беременности. Возможно также, что препараты крови содержали указанные антигены в концентрации, достаточной для аллоиммунизации.

Таблица 6. Выявление перекрёстно-реагирующих антител при различных заболеваниях

Заболевание	Количество больных с перекрёстно-реагирующими антителами		
	n	% от числа пациентов с заболеванием	% от числа больных с перекрёстно-реагирующими антителами
Множественная миелома	56	19,2*	74,7*
Хронический лимфолейкоз	13	6	17,3
Миелодиспластический синдром	4	5,2	5,3
Острый лейкоз	2	2,5	2,7
Всего		75	

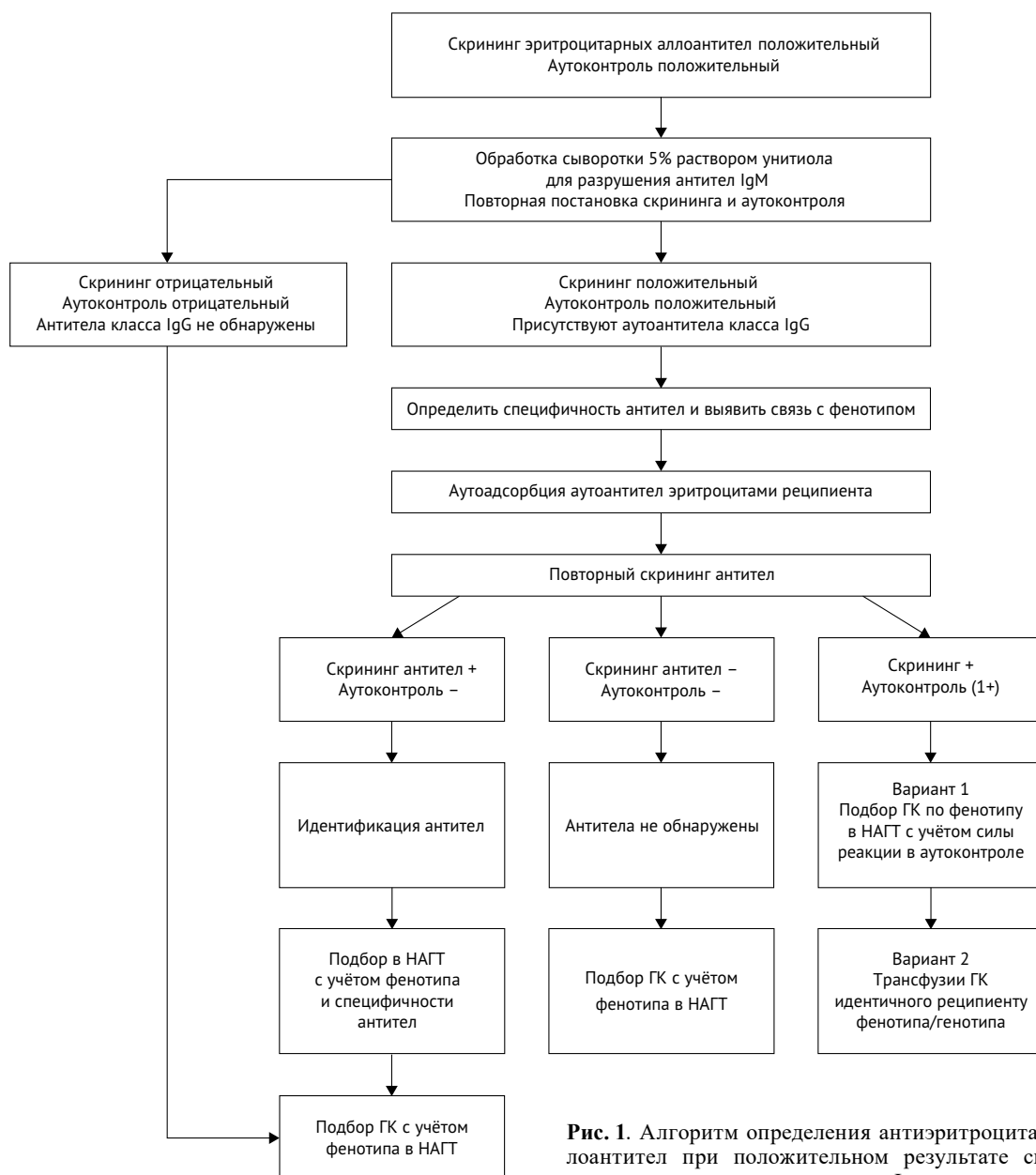
Примечание: * $p < 0,5$.

Рис. 1. Алгоритм определения антиэритроцитарных аллоантител при положительном результате скрининга и положительном аутоконтроле; Ig — иммуноглобулин; НАГТ — непрямой антиглобулиновый тест; ГК — гемокомпоненты

Ещё одной проблемой при интерпретации результатов скрининга аллоантител бывает наличие неспецифических перекрёстно-реагирующих антител. Такие антитела выявлены в сыворотке крови у больных ХЛЛ, ММ, МДС и острым лейкозом (табл. 6).

Перекрёстно-реагирующие антитела достоверно чаще присутствовали у больных ММ, чем у пациентов с ХЛЛ ($p=0,0001$), МДС ($p=0,004$) и острым лейкозом ($p=0,003$). Полученные результаты можно объяснить патогенезом заболевания (синтез патологических белков-парапротеинов) и увеличением адгезивных свойств клеток, стадией заболевания, а также видом терапии [13, 14]. С наступлением ремиссии у таких пациентов выработка перекрёстно-реагирующих антител снижается [6].

Для уточнения класса выявленных антител сыворотка пациентов была инкубирована с 5% раствором унитиола в течение 24 ч. Обработка сыворотки 5% раствором унитиола нарушает как агглютинирующую, так и комплемент-связывающую активность молекул IgM за счёт разрушения дисульфидных связей, что позволяет выявить параллельно присутствующие антитела класса IgG.

Перекрёстно-реагирующие антитела, обнаруженные у больных ХЛЛ, МДС и острым лейкозом, в 100% случаев были представлены иммуноглобулинами класса IgM. У больных ММ антитела класса IgM выявлены в 17,86% случаев, антитела класса IgG — в 82,14% случаев. 36 из 46 больных ММ с перекрёстно-реагирующими антителами получали терапию лекарственными антителами анти-CD38 (даратумумабом). Выявленные антитела класса IgM не имели клинического значения. Однако неспецифические перекрёстно-реагирующие антитела затрудняют подбор совместимых гемокомпонентов. Так, по данным литературы, только 75% нуждающихся в трансфузиях гематологическим больным удастся подобрать необходимое количество доз гемокомпонентов [8].

На основании проведённой работы разработан алгоритм исследований, позволяющий в сложных случаях дифференцировать перекрёстно-реагирующие антитела, не имеющие клинического значения, и антиэритроцитарные аутологичные и/или аллоантитела, имеющие клиническое значение, а также идентифицировать специфичность аллоантител у пациентов с аутоантителами (рис. 1).

Использование предлагаемого алгоритма позволило осуществить подбор реципиентам совместимых эритроцитов доноров в 100% случаев.

Выводы

1. Интерпретация результатов скрининга была затруднена в 6,55% случаев и связана с наличием аутоантител (0,6%) и перекрёстно-реагирующих антител (5,9%). Антиэритроцитарные аллоантитела были обнаружены в 2,05% случаев.

2. Антиэритроцитарные аллоантитела чаще выявляли у больных β -талассемией, апластической анемией, гемофилией и тромбофилией (от 6,9 до 20%). У пациентов с гемобластозами и депрессией кроветворения аллоантитела идентифицировали редко (от 0,3 до 2,4%).

3. В структуре выявленных антител преобладали анти-D и анти-K антитела.

4. Неспецифические перекрёстно-реагирующие антитела достоверно чаще присутствовали у больных множественной миеломой (74,7%), чем у пациентов с хроническим лимфолейкозом (17,3%), миелодиспластическим синдромом (5,3%) и острым лейкозом (2,7%).

5. Перекрёстно-реагирующие антитела, выявленные у больных хроническим лимфолейкозом, миелодиспластическим синдромом и острым лейкозом, в 100% случаев были представлены иммуноглобулинами класса M. У больных множественной миеломой антитела класса IgM обнаружили в 17,86% случаев, антитела класса IgG — в 82,14% случаев.

Участие авторов. Н.В.М. — руководство проектом, концепция работы, написание текста; И.И.К. и Е.А.С. — проведение исследования, сбор и анализ результатов, их интерпретация, написание текста; Н.Н.Б. и С.В.Г. — проведение исследования; С.В.С. — консультирование по клиническим вопросам, окончательное одобрение рукописи; С.С.Б. — сбор и анализ результатов, их интерпретация, написание текста, консультирование по клиническим вопросам, окончательное одобрение рукописи.
Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. *Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови*. Руководство для врачей. М.: СИМК; 2017. 228 с. [Bessmeltsev SS, Romanenko NA. *Anemiya pri opukholevykh zabolevaniyakh sistemy krovi*. Rukovodstvo dlya vrachev. (Anemia in tumor diseases of the blood system. Hands. for doctors.) Moscow: SIMK; 2017. 228 p. (In Russ.)]
2. Минеева Н.В., Кробинетц И.И., Пашкова И.А., Сысоева Е.А. Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов. *Онкогематология*. 2015;10(4):60–65. [Mineeva NV, Pashkova IA, Krobinets II, Sysoeva EA. Allosensibilisation

to erythrocyte antigens. *Onkogematologia*. 2015;10(4):60–65. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-60-65.

3. Рахмани А.Ф., Михайлова Е.А., Дубинкин И.В. Рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией и гемобластомами. *Онкогематология*. 2018;13(2):62–72. [Rakhmani AF, Mikhaylova EA, Dubinkin IV. Refractoriness to donor platelets transfusion in patients with aplastic anemia and hemoblastosis. *Onkogematologia*. 2018;13(2):62–72. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-62-72.

4. Кроби́нец И.И., Минеева Н.В., Богданова И.О., Чечёткин А.В. Частота встречаемости антигенов нейтрофилов человека и риск аллоиммунизации у доноров и больных гематологическими заболеваниями. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(2):48–54. [Krobiniets II, Mineeva NV, Bogdanova IO, Chechetkin AV. Human neutrophil antigen allele frequencies and assessment of HNA alloimmunisation risk in donors and hematological patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(2):48–54. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2020-2-48-54.

5. Westhoff CM, Reid ME. Review: the Kell, Duffy, and Kidd blood group systems. *Immunohematology*. 2004;20:37–49. DOI: 10.21307/immunohematology-2019-420.

6. Бутина Е.В., Минеева Н.В., Зайцева Г.А., Попонина Е.А., Йовдий А.В. Аллоиммунизация к антигенам эритроцитов у пациентов с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями. *Трансфузиология*. 2019;(2):27–34 [Butina EV, Mineeva NV, Zaitseva GA, Poponina EA, Yovdiy AV. Red blood cell alloimmunization in patients with hematology/oncology disorders. *Transfusion*. 2019;(2):27–34. (In Russ.)]

7. Leisch M, Weiss L, Lindlbauer N, Jungbauer C, Egle A, Rohde E, Greil R, Grabmer C, Pleyer L. Red blood cell alloimmunization in 184 patients with myeloid neoplasms treated with azacitidine — A retrospective single center experience. *Leuk Res*. 2017;59:12–19. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.05.006.

8. Gottvall T, Filbey D. Alloimmunization in pregnancy during the years 1992–2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87:843–848. DOI: 10.1080/00016340802268880.

9. Flegel WA. Molecular genetics and clinical applications for RH. *Transfus Apher Sci*. 2011;44:81–91. DOI: 10.1016/j.transci.2010.12.013.

10. Zalpuri S, Middelburg RA, Schonewille H, de Vooght KMK, le Cessie S, van der Bom JG, Zwaginga JJ. Intensive red blood cell transfusions and risk of alloimmunization. *Transfusion*. 2014;54:278–284. DOI: 10.1111/trf.12312.

11. Zalpuri S, Evers D, Zwaginga JJ, Schonewille H, de Vooght KM, le Cessie S, van der Bom JG. Immunosuppressants and alloimmunization against red blood cell transfusions. *Transfusion*. 2014;54:1981–1987. DOI: 10.1111/trf.12639.

12. Stiegler G, Sperr W, Lorber C, Fabrizi V, Hockner P, Panzer S. Red cell antibodies in frequently transfused patients with myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol*. 2001;80:330–333. DOI: 10.1007/s002770100308.

13. Сенькина Е.А., Зайцева Г.А., Загоскина Т.П., Градобоева Т.Г. Иммунные нарушения у больных множественной миеломой. *Медицинская иммунология*. 2009;11(6):571–576. [Senkina EA, Zaitseva GA, Zagoskina TP, Gradoboeva TG. Immune disturbances in patients with multiple myeloma. *Medical immunology (Russia)*. 2009;11(6):571–576. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2009-6-571-576.

14. Чубукина Ж.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С., Глазанова Г.В., Розанова О.Е., Павлова И.Е. Неспецифические факторы защиты и гуморальный иммунитет у больных множественной миеломой. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2012;(2):93–98. [Chubukina ZhV, Bubnova LN, Bessmeltsev SS, Glazanova GV, Rozanova OE, Pavlova IE. Nonspecific protective factors and humoral immunity in patients with multiple myeloma. *Meditsina ekstremalnykh situatsiy*. 2012;(2):93–98. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Кроби́нец Ирина Ивановна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр., группа иммуногематологии, ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; transfusion_spb@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6404-2387>

Минеева Наталья Витальевна, докт. биол. наук, проф., руководитель, группа иммуногематологии ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; izoserologia@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7137-8877>

Гавровская Светлана Викторовна, мл. науч. сотр., группа иммуногематологии ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; izoserologia@mail.ru

Бодрова Наталия Николаевна, науч. сотр., группа иммуногематологии ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; izoserologia@mail.ru

Сысоева Елена Анатольевна, мл. науч. сотр., группа иммуногематологии ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; izoserologia@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9465-4704>

Бессмельцев Станислав Семёнович, докт. мед. наук, проф., зам. директора по научной работе, ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; bessmeltsev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7280-7100>

Сидоркевич Сергей Владимирович, докт. мед. наук, и.о. директора ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; bloodscience@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>

Author details

Irina I. Krobiniets, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, laboratory of immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology; transfusion_spb@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6404-2387>

Natalya V. Mineeva, D. Sci. (Biol.), Prof., Manager, laboratory of immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology; izoserologia@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7137-8877>

Svetlana V. Gavrovskaya, Senior Researcher, laboratory of immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology; izoserologia@mail.ru

Natalya N. Bodrova, Senior Researcher, laboratory of immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology; izoserologia@mail.ru

Elena A. Sisoeva, Senior Researcher, laboratory of immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology; izoserologia@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9465-4704>

Stanislav S. Bessmeltsev, D. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology; bessmeltsev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7280-7100>

Sergey V. Sidorkevich, D. Sci. (Med.), Director, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology; bloodscience@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>

Оценка отдалённых результатов лечения при различных подходах к ведению пациентов с критической ишемией нижних конечностей при фоновом сахарном диабете

Р.Е. Калинин¹, И.А. Сучков¹, А.А. Крылов^{1,2*}, Н.Д. Мжаванадзе¹,
А.С. Пшенников^{1,2}, С.А. Виноградов², Н.А. Соляник¹, В.В. Карпов²

¹Рязанский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Россия;

²Областная клиническая больница, г. Рязань, Россия

Реферат

Актуальность. Всем пациентам с критической ишемией показан поиск путей для проведения реваскуляризации нижних конечностей, однако присоединение диабетической ангиопатии существенно ухудшает прогноз оперативного подхода, а консервативная терапия, как правило, оказывается неэффективной уже в ближайшем периоде, при этом терапевтическая стимуляция ангиогенеза у данной группы пациентов становится дополнительной точкой приложения для возможного улучшения результатов лечения.

Цель. Анализ лечения пациентов с критической ишемией и фоновым диабетом через 5 лет от начала наблюдения, а также оценка пользы дополнительного ангиогенеза в составе лечения.

Материал и методы исследования. В исследование включены данные 140 пациентов, разделённых на четыре группы, получавших хирургическое [группы IA (n=45) и IB (n=30)] или терапевтическое [группы IIA (n=40) и IIB (n=25)] лечение. Также в двух группах проводили дополнительную ангиогенную терапию (группы IB и IIB). Выполняли оценку результатов лечения в течение 5 лет. Оценивали критерии эффективности в виде сохранности конечности и выживаемости пациентов. Обработка полученных результатов проведена с помощью методов описательной статистики. Качественные данные при внутригрупповом сравнении терапевтического и хирургического подходов анализировали путём построения таблиц сопряжённости 2×2 и использованием методики χ^2 .

Результаты. Наилучшие показатели сохранности конечности и наименьшая летальность пациентов были получены в группе после проведённой реваскуляризации с дополнительной ангиогенной терапией, при этом геннотерапевтическая индукция достоверно улучшала течение заболевания по параметру сохранности конечности на сроках от 6 мес до 2 лет (30% ампутаций к 2 годам наблюдения, $p=0,045$). Ангиогенная индукция ангиогенеза также позволила улучшить результаты лечения в группах консервативной терапии, однако для обеих групп хирургического подхода были получены достоверно лучшие показатели сохранности конечности.

Вывод. Оптимальной тактикой ведения пациентов с критической ишемией нижних конечностей при фоновом сахарном диабете служит прямое реваскуляризирующее вмешательство на артериях нижних конечностей с дополнительной ангиогенной терапией в послеоперационном периоде; дополнительная геннотерапевтическая индукция ангиогенеза позволяет снизить количество ампутаций как в составе комбинированного хирургического лечения, так и в составе комплексного терапевтического подхода, но не может быть альтернативой оперативному вмешательству.

Ключевые слова: атеросклероз, критическая ишемия нижних конечностей, сахарный диабет, ангиогенная индукция, генная терапия.

*Для переписки: andrewkrylov1992@gmail.com
Поступила 20.09.2021; принята в печать 24.11.2021;
опубликована 15.02.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: andrewkrylov1992@gmail.com
Submitted 20.09.2021; accepted 24.11.2021;
published 15.02.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Для цитирования: Калинин Р.Е., Сучков И.А., Крылов А.А., Мжаванадзе Н.Д., Пшенников А.С., Виноградов С.А., Соляник Н.А., Карпов В.В. Оценка отдалённых результатов лечения при различных подходах к ведению пациентов с критической ишемией нижних конечностей при фоновом сахарном диабете. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1): 23–34. DOI: 10.17816/KMJ2022-23.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-23

Evaluation of long-term treatment results of patients with critical limb ischemia and diabetes mellitus with different management approaches

R.E. Kalinin¹, I.A. Suchkov¹, A.A. Krylov^{2*}, N.D. Mjavanadze¹, A.S. Pshennikov^{1,2}, S.A. Vinogradov², N.A. Solianik¹, V.V. Karpov²

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

²Ryazan State Clinical Hospital, Ryazan, Russia

Abstract

Background. In all cases of critical lower limb ischemia revascularization should be performed. However, the overlay of diabetic angiopathy significantly worsens the prognosis of the surgery, and the conservative therapy also frequently turns out to be ineffective even in the nearest future. Therapeutic stimulation of angiogenesis in this group of patients is an additional application point for the possible improvement of treatment results.

Aim. Evaluating treatment results of patients with critical ischemia and underlying diabetes after 5 years from the beginning of supervising, as well as assessing the benefits of additional angiogenesis as a part of treatment.

Material and methods. The study included data from 140 patients with critical ischemia and diabetes mellitus, divided into 4 groups, who received surgical [groups IA (n=45) and IB (n=30)] or therapeutic [groups IIA (n=40) and IIB (n=25)] treatment. Additional angiogenic therapy was also carried out in two groups (groups IB and IIB). Treatment outcomes were assessed over a 5-year period. Efficacy criteria were evaluated in the form of limb preservation and patient survival. The results were studied using descriptive statistics methods. Qualitative data were analyzed by constructing 2×2 contingency tables and using the xi-square method.

Results. The best indices of limb preservation and the lowest mortality of patients were obtained in the group after revascularization with additional angiogenic therapy. Gene therapy induction significantly improved the course of disease in limb preservation for periods from 6 months to 2 years (30% amputations by 2 years of follow-up, p=0.045). Angiogenic induction of angiogenesis also made it possible to improve the treatment results in the groups of conservative therapy but reliably better indicators of limb preservation were obtained in two groups with surgical interventions.

Conclusion. The optimal management tactic for patients with critical lower limb ischemia and underlying diabetes mellitus is direct revascularizing intervention on the lower limb arteries with additional angiogenic therapy in the postoperative period. Additional gene therapy induction of angiogenesis makes it possible to reduce the number of amputations both as part of combined surgical or therapeutic treatment, but it cannot be an alternative to surgery.

Keywords: atherosclerosis, critical ischemia of the lower limbs, diabetes mellitus, angiogenic induction, gene therapy.

For citation: Kalinin RE, Suchkov IA, Krylov AA, Mjavanadze ND, Pshennikov AS, Vinogradov SA, Solianik NA, Karpov VV. Evaluation of long-term treatment results of patients with critical limb ischemia and diabetes mellitus with different management approaches. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(1):23–34. DOI: 10.17816/KMJ2022-23.

Актуальность

Причиной критической ишемии нижних конечностей (КИНК) в подавляющем большинстве случаев (80–90%) бывает атеросклероз [1]. Наличие сахарного диабета повышает частоту поражения атеросклерозом артерий нижних конечностей в 53 раза по сравнению с пациентами без диабета [2]. Атеросклероз и сахарный диабет — два самостоятельных заболевания, которые потенцируют своё негативное действие в отношении периферических артерий за счёт нескольких основных механизмов. Системная гипергликемия вызывает в организме явления эндотелиальной дисфункции за счёт угнетения

синтеза оксида азота NO [3]. Происходит сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции, за счёт активации протеинкиназы C возникают проявления системной воспалительной реакции, а также явления оксидативного стресса за счёт повышения количества свободных радикалов [4, 5].

При длительном течении сахарного диабета, неадекватной коррекции гликемии отдельно заслуживает внимания появление «диабетического парадокса», который заключается в проявлении диабетической ретинопатии за счёт гиперангиогенеза высокопроницаемых сосудов в сетчатке глаза, с одной стороны, и недоста-

точного артериогенеза в мышцах нижних конечностей и сердце — с другой стороны. Таким образом, развиваются тяжёлая ишемия и трофические язвы, что в конечном итоге приводит к ампутациям нижних конечностей [6, 7].

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что всех пациентов с критической ишемией следует рассматривать как кандидатов на выполнение прямой реваскуляризирующей операции (открытой, эндоваскулярной, гибридной) в ближайшем периоде по причине высокого риска потери конечности. Именно поэтому, согласно Национальным рекомендациям, ангиогенная терапия у данных пациентов не показана по причине дефицита времени и появления первых признаков реваскуляризации через 3–4 нед [8].

К сожалению, у данной группы пациентов реваскуляризацию конечности выполняют приблизительно в 50% случаев, в то время как 25% пациентов проходят консервативную терапию, а остальные 25% обречены на выполнение первичной ампутации по причине частого сопутствующего поражения берцовых артерий из-за диабетической макро- и микроангиопатии [9]. Количество ампутаций, которые выполняют в течение 3 лет после установления клинического диагноза КИНК при фоновом диабете, доходит до 62,5% среди консервативных больных и 42% в группе пациентов, которым проводили реваскуляризирующие операции [10], а 5-летняя летальность пациентов с КИНК на фоне диабета достигает 13–43%, 10-летняя — 30–70% [11].

Даже при наличии технической возможности проведения реконструктивного вмешательства их результаты не являются удовлетворительными. Так, операции прямой реваскуляризации выполнимы у 41,8% пациентов, при этом в 41% случаев в течение 1 года возникает тромбоз зоны реконструкции [12]. Периоперационная летальность у пациентов с критической ишемией достигает 14%. Учитывая вышеизложенные данные, частота ампутаций 20,4% в течение 6 мес видится закономерной [12, 13].

При использовании эндоваскулярных методов через 1 год после операции 71% пациентов не были подвергнуты ампутации, сохранность конечности через 3 года составила 52–57% [13]. При этом, несмотря на тот факт, что технически успешный результат достигается в 85–100% случаев, а клинический эффект варьирует в пределах 65–91%, 3-летняя первичная проходимость в инфраингвинальном сегменте составила 52% [14].

Результаты лечения пациентов с КИНК и сахарным диабетом неудовлетворительны по причине нескольких основных механизмов:

- неудовлетворительные пути оттока и, как следствие, малая доля первично выполнимых реконструкций;
- частые послеоперационные осложнения;
- прогрессирование заболевания;
- тромбоз зоны реконструкции;
- гнойно-септические осложнения, эндотелиальная дисфункция.

Дополнительным методом, который способен улучшить результаты лечения пациентов данной группы, служит стимуляция эндогенных процессов ангиогенеза [15, 16]. Одна из методик, позволяющих улучшить результаты лечения, — индукция ангиогенеза. По данным литературы, использование экзогенной стимуляции ангиогенеза (плазмида pVEGF-165) продемонстрировало отсутствие побочных и нежелательных явлений и хорошие результаты лечения у пациентов с перемежающейся хромотой [17]. Введение сосудистого эндотелиального фактора роста показало купирование явлений ишемии через 6 мес наблюдения с сохранением эффекта от проведённой терапии до 2 лет [18]. При этом ранее не проводили оценку отдалённых 5-летних результатов лечения пациентов с КИНК при фоновом сахарном диабете с использованием ангиогенных технологий.

Цель

Цель работы заключалась в проведении анализа лечения пациентов с КИНК и фоновым сахарным диабетом на протяжении 5 лет, сравнения консервативного и хирургического подходов, а также оценки пользы дополнительного ангиогенеза в составе комбинированного с хирургическим вмешательством и комплексного (в составе конвенциональной терапии) лечения.

Материал и методы исследования

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование проведено в 2015–2021 гг. на клинических базах кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (отделения сосудистой хирургии в г. Рязани в ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», ГБУ РО «Областная клиническая больница», ГБУ РО «Больница скорой медицинской помощи»).

Работа одобрена локальным этическим комитетом ВО «Рязанский государственный

медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (протокол №10 от 06.10.2015).

Была проведена оценка результатов лечения 140 пациентов с КИНК и сахарным диабетом 2-го типа. В исследование включали пациентов, впервые поступивших на лечение в отделение сосудистой хирургии, с диагнозом «критическая ишемия», имеющих среди сопутствующих заболеваний сахарный диабет.

Пациенты были распределены на два основных подхода к лечению: хирургический (I) и консервативный (II). Следует отметить, что пациенты в группах консервативной терапии имели непригодное для реконструкции периферическое сосудистое русло и не имели срочных показаний к выполнению ампутации конечности (в том числе и малой) либо самостоятельно отказывались от оперативного вмешательства. Критерием нереконструктабельности сосудистого русла был дистальный тип поражения берцовых артерий с отсутствием удовлетворительных путей оттока (более 7 баллов по классификации Рутерфорда), а также распространенное мультифокальное поражение артерий нижних конечностей, при котором невозможно проведение большой реконструктивной операции по причине высокого интраоперационного риска и общего соматического фона пациента.

Критерии включения пациентов в работу:

- возраст от 40 лет вне зависимости от пола;
- КИНК атеросклеротического генеза (в том числе наличие сухих некрозов площадью не более 3 см²; 0–2-я стадия по Вагнеру);
- сахарный диабет 2-го типа;
- отсутствие срочных показаний к ампутации;
- возможность повседневного контроля пациентами уровня гликемии;
- согласие пациента выполнять требования по обследованию и лечению.

Кроме того, в зависимости от распределения в группы хирургической или терапевтической тактики критериями включения были успешно проведенное реваскуляризирующее вмешательство на артериях нижних конечностей в течение последних 7 сут или невозможность проведения реваскуляризирующей операции по причине дистального поражения периферических артерий голени (отказ от операции).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- возраст моложе 40 лет;
- ишемия конечности неатеросклеротической природы (тромбангит, артериит, травмы и аномалии развития сосудов);

– отсутствие приверженности пациента к лечению;

– перенесенные за последние 6 мес случаи инфаркта миокарда и инсульта;

– декомпенсация сердечно-сосудистой системы, функции почек или печени;

– декомпенсированный сахарный диабет 2-го типа и сахарный диабет 1-го типа;

– тяжёлые сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее 3 лет;

– наличие злокачественных новообразований (активных или в анамнезе);

– инфекционные состояния или сепсис;

– беременность или лактация.

В группу IA (45 пациентов) включали пациентов после операций прямой реваскуляризации открытым, гибридным или рентгенэндоваскулярным способом. В группе IА (40 человек) пациенты, которые были признаны не подходящими для реконструктивных вмешательств, получали курс консервативной терапии. Пациенты исследуемых групп (суммарно 55 человек) дополнительно наряду с хирургическим вмешательством (группа IB, 30 человек) или консервативным лечением (группа IВ, 25 человек) получали препарат для терапевтического ангиогенеза (дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная сверхскрученная pCMV-VEGF-165).

Индукцию ангиогенеза производили инъекционным способом. Всего выполняли две серии инъекции (по 2–3 инъекции) в ишемизированную зону переднелатеральной и задней групп мышц в средней-нижней трети голени. Индукцию ангиогенеза выполняли с учётом ангиосомного принципа, в проекционные линии передней большеберцовой артерии и ветвей тibiоперонеального ствола. Препарат вводили в дозе 1,2 мкг двукратно, с интервалом 14 дней.

В дальнейшем наблюдение за данной ишемизированной конечностью проводил врач сердечно-сосудистый хирург на базе профильного отделения в течение 5 лет путём очных (обязательно для 6 мес) и очно-заочных визитов. Контрольные визиты проходили через 6 мес, 1 год и далее ежегодно до 5 лет. В течение первых 6 мес наблюдения пациентам проводили инструментальные исследования в следующем объёме: путём ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей, измерения транскутанного напряжения кислорода, определения лодыжечно-плечевого индекса и выполнения тредмил-теста. В дальнейшем проводили постклиническое наблюдение для определения первичных точек эффективности

Таблица 1. Распределение пациентов по уровню поражения внутри групп

Уровень поражения	Группа IA (n=45)	Группа IB (n=30)	Группа IIA (n=40)	Группа IIB (n=25)
Подвздошный сегмент	6 (13,3%)	—	4 (10%)	2 (8%)
Бедренно-подколенный сегмент	25 (57,8%)	23 (76,7%)	24 (60%)	13 (52%)
Дистальный сегмент	4 (8,9%)	4 (13,3%)	8 (20%)	8 (32%)
Мультифокальный	10 (20%)	3 (10%)	4 (10%)	2 (8%)



Рис. 1. Дизайн исследования. ДБХ — дистанции безболевого ходьбы; ЛСК — линейная скорость кровотока; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; ТКНК — транскутанное напряжение кислорода

в виде сохранности жизни пациента и свободы от ампутации (рис. 1)

Были проанализированы результаты лечения 140 пациентов, проходивших стационарное лечение в отделении сосудистой хирургии в 2015–2016 гг.: 87 мужчин и 53 женщины. Средний возраст пациентов составил $67,2 \pm 7,7$ года. Между группами было сопоставимое распределение по полу и возрасту, стадии заболевания (группа IA — 35 мужчин и 10 женщин, $67,5 \pm 7,9$ года; группа IB — 20 мужчин и 10 женщин, $63,3 \pm 7,8$ года; группа IIA — 18 мужчин и 22 женщины, $69,6 \pm 7$ лет; группа IIB — 14 мужчин и 11 женщин, $67,8 \pm 6,8$ года).

Распределение больных внутри групп в зависимости от стадии заболевания выглядит следующим образом. В группе IA у 15 человек была III стадия заболевания, у 30 пациентов — IV стадия. В группе IB — 9 пациентов с III стадией хронической ишемии и 21 пациент с IV стадией. В группе IIA у 12 человек была III стадия заболевания, у 28 — IV стадия. В группе IIB — 7 пациентов с III стадией хронической ишемии и 18 пациента с IV стадией.

III стадия хронической ишемии нижних конечностей по классификации А.В. Покровского–Фонтейна установлена у 43 пациентов, IV стадия у 97 человек.

По уровню патологии сосудистого русла преимущественное поражение артерий аорто-подвздошного сегмента зарегистрирова-

но у 12 человек. Наиболее часто встречался бедренно-подколенный уровень окклюзии (85 пациентов). Дистальная окклюзия выявлена у 24 пациентов, мультифокальное поражение — у 19 человек, за исключением подвздошного сегмента, по остальным уровням поражения пациенты имели схожую характеристику (табл. 1).

Сопутствующий сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 100% пациентов, при этом 43,6% находились на таблетированной коррекции, а 56,4% получали комбинированную терапию с подкожным введением инсулина (короткого или длительного действия). Средняя продолжительность течения сахарного диабета в группе IA составила $3,9 \pm 1,5$ года, в группе IB — $4,1 \pm 1,9$ года, в группе IIA — $4,2 \pm 2,2$ года, в группе IIB — $4,4 \pm 2,7$ года. Распределение по методу коррекции гипергликемии во всех группах было сопоставимым.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями для всех четырех групп пациентов были заболевания кардиальной группы: ишемическая болезнь сердца (57,9%) и гипертоническая болезнь (72,1%) (табл. 2). Это, безусловно, можно отнести к прогностически неблагоприятным признакам в отношении риска инфаркта и других сосудистых событий, однако факторы влияния сопутствующих заболеваний на прогноз течения атеросклеротического процесса в данной работе не изучали.

Таблица 2. Сводная таблица по сопутствующим заболеваниям у пациентов при включении в исследование

Сопутствующее заболевание	Группа IA (n=45)	Группа IB (n=30)	Группа IIA (n=40)	Группа IIB (n=25)
Гипертоническая болезнь	35 (77,8%)	24 (80%)	24 (60%)	18 (72%)
Ишемическая болезнь сердца	32 (71,1%)	19 (63,3%)	14 (35%)	16 (64%)
Постинфарктный кардиосклероз	5 (11,1%)	12 (40%)	11 (27,5%)	5 (20%)
Цереброваскулярная болезнь	9 (20%)	2 (6,7%)	3 (7,5%)	6 (24%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	8 (17,8%)	1 (3,3%)	2 (5%)	4 (16%)
Хронические неспецифические заболевания лёгких	3 (6,7%)	1 (3,3%)	4 (10%)	2 (8%)
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	2 (4,4%)	2 (6,7%)	2 (5%)	1 (4%)

В течение первичной госпитализации пациентам с хирургическим подходом (группы IA и IB) выполняли открытое или эндоваскулярное оперативное вмешательство на артериях нижних конечностей в зависимости от принятой лечебной тактики. Объём открытых оперативных вмешательств (n=25) включал шунтирующие операции (15 аутовенозных шунтов и 5 шунтирований с использованием синтетического протеза) и эндартерэктомии с пластикой сосуда (5 операций). В 20 случаях выполняли гибридные оперативные вмешательства (6 стентирования подвздошных артерий с последующим шунтированием бедренно-подколенного сегмента и 14 шунтирующих операций в последующей баллонной ангиопластикой дистальных отделов). Ещё 35 пациентов были пролечены эндоваскулярным способом, им была выполнена баллонная ангиопластика артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента. Во всех случаях использовали голометаллические стенты и баллоны без лекарственного покрытия. Группы с хирургической тактикой были сопоставимы по методу хирургического лечения.

В послеоперационном периоде пациентам группы IB на 7-е и 21-е сутки после операции проводили инъекционную индукцию ангиогенеза. Пациенты консервативного подхода (группы IIA и IIB) после принятия решения о нереконструктабельности сосудистого русла проходили курс консервативной терапии, заключающийся в приёме гиполипидемических препаратов в индивидуально подобранной дозировке, антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут), ангиопротективной терапии (сулодексид в дозе 600 липофильных единиц в сутки с последующим переходом на 250 липофильных единиц 2 раза в день; депротеинизированный гемо-

дериват 2000 мг/сут), приёме метаболических препаратов (препараты α-липоевой кислоты 600 мг/сут), препаратов из группы простагландинов (простагландин E1 и простаглицлин I2 в дозе 50 до 200 мкг 1 раз в сутки). При этом в группе IIB также проводили инъекционную стимуляцию ангиогенеза.

У всех пациентов, включённых в исследование, выполняли модификацию факторов риска на протяжении всех 5 лет наблюдения: отказ от курения, подбор гиполипидемической диеты, коррекция уровня потребления углеводов, модификация образа жизни (физическая активность), 9-й стол.

Распределение пациентов внутри групп хирургического или терапевтического лечения происходило случайным образом (путём применения случайной последовательности), при этом пациенты были сопоставимы по стадии заболевания, характеру поражения и методу реваскуляризации. В дальнейшем пациенты находились под наблюдением в течение 5 лет, получали постоянную поддерживающую сосудистую терапию, коррекцию факторов риска, проходили повторные курсы инфузионной терапии каждые 6 мес, а также совершали ежегодные контрольные визиты. Активный период наблюдения с оценкой инструментальных параметров составил 6 мес, в дальнейшем происходила оценка первичных точек эффективности (см. рис. 1).

За первичные критерии эффективности были приняты показатели летальности и количество выполненных ампутаций со стороны ишемизированной конечности. За вторичные точки эффективности принимали инструментальные показатели степени компенсации кровообращения, которые подробно оценивали в течение первых 6 мес наблюдения за пациентами.

Таблица 3. Сводные данные по показателю дистанции безболевого ходьбы у пациентов, включённых в исследование

Группа		Исходно	Через 6 мес	Внутригрупповое значение p
IA	Число наблюдений	45	29	$p_{0-6 \text{ мес}}=0,001$
	Среднее значение	4,6 м	151,7 м	
IB	Число наблюдений	30	29	$p_{0-6 \text{ мес}}=0,001$
	Среднее значение	8,2 м	132,1 м	
Межгрупповое значение p_{IA-IB}		0,625	0,240	—
IIA	Число наблюдений	40	20	$p_{0-6 \text{ мес}}=0,001$
	Среднее значение	0 м	48,5 м	
IIB	Число наблюдений	25	19	$p_{0-6 \text{ мес}}=0,001$
	Среднее значение	0 м	72,9 м	
Межгрупповое значение $p_{IIA-IIB}$		1,000	0,032	—

Результаты работы оценивали с помощью описательной статистики. Использовали параметрические и непараметрические критерии. Для каждой группы пациентов производили анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Анализ количественных данных внутри групп в процессе наблюдения при нормальном распределении выполняли методом сравнения парных случаев Уилкоксона. Для межгруппового сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Качественные данные анализировали путём построения таблиц сопряжённости 2×2 и использованием методики χ^2 с поправкой Йейтса и критерия Фишера.

Результаты

В течение 5-летней оценки результатов лечения пациентов не было выявлено серьёзных нежелательных реакций после проведения ангиогенной терапии, так же как и местных осложнений непосредственно после введения препарата. Инъекции в ишемизированные ткани выполняли без анестезии. Они вызывали небольшие болезненные ощущения во время самой процедуры, что прекращалось сразу после окончания инъекции. Всем пациентам в динамике проводили лабораторные исследования показателей крови, при этом не было отмечено значимых колебаний со стороны общеклинических показателей. При прохождении пациентами повторных ежегодных осмотров также не было выявлено фактов появления новообразований.

В течение первых 6 мес наблюдения для всех групп пациентов была проведена оценка дистанции безболевого ходьбы (табл. 3).

При анализе полученных данных выявлено, что дистанция безболевого ходьбы достоверно увеличивалась у всех пациентов, включённых в работу, при сохранности конечности на протяжении 6 мес (пациенты с выполненной ампутацией выбывали из оценки данного критерия).

Наибольший прирост происходил в группах после проведения хирургического вмешательства, при этом дополнительный ангиогенез в группе IB не влиял на данный показатель, что обусловлено удовлетворительными результатами реваскуляризации и, как следствие, быстрым приростом дистанции безболевого ходьбы в обеих группах более чем в 10 раз.

Однако в группах консервативной терапии через 6 мес наблюдения при дополнительной ангиогенной индукции нами была получена достоверно лучшая дистанция безболевого ходьбы (72,9 м против 48,5 м, $p=0,032$), что свидетельствует о лучшем развитии микроциркуляторного русла у пациентов при отсутствии восстановления кровотока по магистральной артерии.

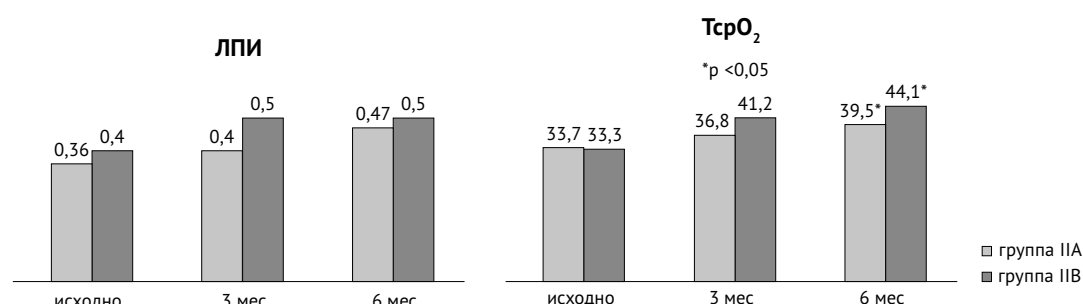
Также нами были проанализированы показатели лодыжечно-плечевого индекса, транскутанного напряжения кислорода и линейной скорости кровотока при проведении ультразвукового дуплексного сканирования. Данные инструментальные показатели у всех пациентов после проведения реваскуляризации и при сохранении проходимости зоны реконструкции в течение последующих 6 мес по понятным причинам имели достоверно лучшие результаты по сравнению с моментом включения в исследование, в связи с чем их отдельный анализ не представляет интереса.

При этом в группах с консервативным подходом мы проанализировали отдельно параме-

Таблица 4. Сводные результаты лечения пациентов по параметрам сохранности конечности и выживаемости на протяжении 5 лет наблюдения

Показатель	Летальные исходы						Количество ампутаций					
	6 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	6 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Группа IA, операция (n=45)	5 (11,1%)	8 (17,7%)	13 (28,9%)	16 (35,6%)	20 (44,4%)	22 (48,9%)	13 (28,8%)	17 (37,8%)	23 (51,1%)	26 (57,8%)	27 (60%)	28 (62,2%)
Группа IB, операция + ангиогенез (n=30)	1 (3,3%)	4 (13,3%)	7 (23,3%)	9 (30%)	12 (40%)	14 (46,7%)	3 (10%)	5 (16,7%)	9 (30%)	12 (40%)	15 (50%)	16 (53,3%)
p_{IA-IB}	0,223	0,430	0,510	0,610	0,703	0,850	0,032*	0,041*	0,045*	0,058	0,393	0,443
Группа IIA, консервативная терапия (n=40)	6 (15%)	10 (25%)	19 (47,5%)	27 (67,5%)	30 (75%)	32 (80%)	17 (42,5%)	24 (60%)	30 (75%)	35 (87,5%)	35 (87,5%)	35 (87,5%)
Группа IIB, консервативная терапия + ангиогенез (n=25)	2 (8%)	4 (16%)	8 (32%)	10 (40%)	13 (52%)	16 (64%)	5 (20%)	9 (36%)	14 (56%)	16 (64%)	18 (72%)	18 (72%)
$p_{IIA-IIB}$	0,165	0,296	0,358	0,420	0,057	0,153	0,041*	0,0496*	0,050	0,061	0,117	0,117

Примечание: *статистически значимая разница.

**Рис. 2.** Динамика лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и транскутанного напряжения кислорода (ТсрО₂)

тры лодыжечно-плечевого индекса и транскутанного напряжения кислорода на протяжении 6 мес. Динамика показателя лодыжечно-плечевого индекса для групп IIA и IIB была сопоставима исходно (0,36 в группе IIA и 0,4 в группе IIB), через 3 и 6 мес (0,36–0,4–0,47 к 6 мес для группы IIA, 0,4–0,5–0,5 для группы IIB), прирост составил 0,1–0,11 для обеих групп. При этом не было выявлено достоверных различий между ними (0,47 в группе IIA и 0,5 в группе IIB, $p=0,569$ к 6 мес наблюдения), что свидетельствует об отсутствии изменений по давлению в магистральных артериях на нижних конечностях (рис. 2).

При анализе транскутанного напряжения кислорода нами были получены следующие данные: в группе IIA показатель в динамике составил 33,7–36,8–39,5 мм рт.ст. к 6 мес наблюдения с суммарным приростом 17,2%. Для группы IIB данный показатель составил 33,3–41,2–44,1 мм рт.ст. с приростом 32,4% к 6 мес наблюдения. При межгрупповом сравнении ис-

ходно сопоставимых групп к 6 мес наблюдения была получена достоверная разница в пользу группы IIB ($p=0,028$), что свидетельствует о лучшем насыщении тканей кислородом при дополнительной ангиогенной индукции ангиогенеза (см. рис. 2).

Следует отметить, что рост показателей транскутанного напряжения кислорода и лодыжечно-плечевого индекса в данных группах связан с тем, что пациентам с неудовлетворительными результатами лечения в обеих группах при прогрессировании ишемии выполняли ампутацию конечности, и их автоматически исключали из данного анализа. Таким образом, на графиках проанализированы данные тех пациентов, у кого была положительная динамика на фоне консервативного лечения.

Нужно обратить внимание, что показатели 5-летней выживаемости пациентов с данной патологией вне зависимости от выбранной тактики лечения были сопоставимы с исходами течения различных злокачественных ново-

образований (46,7–80% летальных исходов) (табл. 4) [7].

Наилучшие результаты по первичным точкам эффективности были получены для пациентов группы IB прямой реваскуляризации с ангиогенезом (46,7% летальности, 53,3% ампутаций), причём намеченная тенденция появилась, начиная с 6 мес наблюдения, и сохранялась на протяжении всего периода исследования (5 лет). Наихудшие результаты выживаемости и сохранности конечности были получены в группе ПА стандартной консервативной терапии (80% летальных исходов, 87,5% ампутаций к 5 годам наблюдения; см. табл. 4).

Стимуляция ангиогенеза в составе комплексного терапевтического подхода к 5 годам наблюдения также позволила снизить частоту выполненных ампутаций (87,5% в группе ПА против 72% в группе IB), что привело к меньшему количеству летальных исходов в данной группе (64% в группе IB против 80% в группе ПА). В целом результаты лечения пациентов, которым проводили реваскуляризирующую операцию (группы IA и IB), были лучше по сравнению с группами консервативной терапии по первичным точкам эффективности (сохранность конечности, выживаемость, компенсация кровообращения) вне зависимости от наличия или отсутствия дополнительных ангиогенных стимуляций (см. табл. 4).

Дополнительная геннотерапевтическая индукция в послеоперационном периоде позволила снизить частоту ампутаций в отдалённом периоде (62,2% в группе IA и 53,3% в группе IB к 5 годам наблюдения), однако практически не влияла на показатель летальности (48,9% в группе IA и 46,7% в группе IB через 5 лет). В результате исследования были получены достоверно лучшие результаты при межгрупповом сравнении как в группах с хирургическим подходом (51,1 против 30%, $p=0,045$), так и в группах консервативной терапии (75 против 56%, $p=0,050$) на сроках от 6 мес до 2 лет при дополнительной индукции ангиогенеза по параметру сохранности конечности. При этом не было выявлено достоверной разницы между летальностью пациентов (28,9 против 23,3%, $p=0,510$ в хирургических группах, 47,5 против 32%, $p=0,358$ при терапевтическом подходе).

При межгрупповом сравнении пациентов между хирургическим и консервативным подходом на всех сроках наблюдения были получены лучшие результаты лечения в группах хирургического вмешательства, однако мы не стали отдельно выделять данную статистическую выборку по причине нецелесообразности

сравнения отдельно хирургического и консервативного подходов между собой.

Обсуждение

В связи с вышеизложенными данными становится понятным, что на современном этапе, несмотря на различные подходы к лечению пациентов с критической ишемией и диабетической ангиопатией нижних конечностей, ни один из них не является оптимальным и не позволяет добиться удовлетворительных результатов лечения, в связи с чем дополнительное использование ангиогенных технологий в качестве послеоперационной индукции или в составе комплексной терапии может стать дополнительным рычагом, позволяющим работать на перспективу для улучшения результатов. Введение терапевтических агентов, позволяющих улучшать периферическую микроциркуляцию, представляется перспективным при отсутствии у пациента срочных показаний к ампутации, возможности контроля над болью с уходом за трофическими изменёнными тканями и коррекцией факторов риска.

Пациенты с КИНК и фоновым сахарным диабетом бывают наиболее тяжёлой для курации группой в прогностическом плане. Исходы лечения таких пациентов в отдалённом периоде (до 5 лет) сопоставимы с исходами лечения пациентов со злокачественными новообразованиями и бывают неудовлетворительными [7].

Не вызывает сомнения тот факт, что всем пациентам показан поиск путей для реваскуляризации конечности, что служит максимально эффективным методом лечения и позволяет быстро купировать явления ишемии [7], однако в отдалённом периоде по причине прогрессирования заболевания и системного поражения сосудов атеросклеротическим процессом частота сохранения конечности и сохранения жизни оставляет желать лучшего.

Учитывая данные, полученные в нашей работе, отсутствие адекватного периферического русла — прогностически неблагоприятный показатель, который может свидетельствовать о более тяжёлой степени поражения не только артерий нижних конечностей, но и других бассейнов, а специфическая безболевая клиническая картина течения заболевания вследствие диабетической невропатии приводит к более поздним обращениям пациентов за помощью и, как следствие, худшим результатам лечения.

Выводы

1. Оптимальной тактикой ведения пациентов с критической ишемией нижних конечностей

стей при фоновом сахарном диабете служит прямое реваскуляризирующее вмешательство на артериях нижних конечностей с дополнительной ангиогенной терапией в послеоперационном периоде (46,7% сохранность конечности к 5 годам наблюдения).

2. Наилучшие показатели сохранности конечности и наименьшая летальность пациентов были получены в группе после проведенной реваскуляризации с дополнительной ангиогенной терапией. При этом геннотерапевтическая индукция достоверно улучшала течение заболевания по параметру сохранности конечности на сроках от 6 мес до 2 лет (30% ампутаций к 2 годам наблюдения, $p=0,045$).

3. Ангиогенная индукция ангиогенеза также позволила улучшить результаты лечения в группах консервативной терапии, однако для обеих групп хирургического подхода были получены лучшие показатели сохранности конечности.

Участие авторов. Р.Е.К. — руководитель работы; И.А.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; А.А.К. — анализ полученных данных, хирургическое лечение, диагностические исследования, написание текста; Н.Д.М. — сбор и обработка материалов, обзор литературы; А.С.П. и В.В.К. — хирургическое лечение, диагностические исследования; С.А.В. — диагностические исследования; Н.А.С. — анализ полученных данных, написание текста.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных — кандидатов наук МК-1393.2021.3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распространённость, эпидемиология, статистика заболеваний периферических артерий. *Медицинский сайт Surgeryzone*. <http://surgeryzone.net/info/info-hirurgia/rasprostranennost-epidemiologiya-statistika-zabolevaniiperifericheskix-arterij.html> (дата обращения: 13.09.2021). [Prevalence, epidemiology, statistics of peripheral arterial disease. *Surgeryzone Medical Site*. <http://surgeryzone.net/info/info-hirurgia/rasprostranennost-epidemiologiya-statistika-zabolevaniiperifericheskix-arterij.html> (access date: 13.09.2021). (In Russ.)]
2. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun L, Li J, Dou J. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2017;9(2):133–140. DOI: 10.1111/1753-0407.12474.
3. Стрельникова Е.А., Трушкина П.Ю., Суров И.Ю., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д., Деев Р.В. Эндо-

телий *in vivo* и *in vitro*. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркёры. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450–465. [Strelnikova EA, Trushkina PYu, Surov IYu, Korotkova NV, Mzhavanadze ND, Deev RV. Endothelium *in vivo* and *in vitro*. Part 1: histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450–465. (In Russ.)] DOI: 10.23888/HMJ 201973450-465.

4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Егоров А.А., Поваров В.О. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020;28(1):79–87. [Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, Egorov AA, Povarov VO. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika IP Pavlova*. 2020;28(1):79–87. (In Russ.)] DOI: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87.

5. Калинин Р.Е., Пшенников А.С., Сучков И.А. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2015;23(3):348–352. [Kalinin RE, Pshennikov AS, Suchkov IA. Reperfusion injury of tissues in lower limb arterial reconstructive surgery. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(3):348–352. (In Russ.)] DOI: 10.18484/2305-0047.2015.3.348.

6. Veerman KJ, Venegas-Pino DE, Shi Y, Khan MI, Gerstein H, Werstuck GH. Hyperglycaemia is associated with impaired vasa vasorum neovascularization and accelerated atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):250–258. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.018.

7. Hamasaki H, Moriyama S, Yanai H. A crosstalk between macroangiopathy and microangiopathy in type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):550–551. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.199.

8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей, 2019. Российский согласительный документ. http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (дата обращения: 14.09.2021). [National guidelines on the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities, 2019. Russian conciliation document. http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (access date: 13.09.2021) (In Russ.)]

9. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019;58(1):1–109. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.05.006.

10. Forsythe RO, Hinchliffe RJ. Management of critical limb ischemia in the patient with diabetes. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2016;57(2):273–281.

11. Троицкий А.В., Лысенко Е.Р., Хабазов Р.И., Орехов П.Ю., Паршин П.Ю., Королёв В.И., Устьянцева Н.В., Малютина Е.Д., Нищенко А.В. Результаты реконструктивных операций у больных с поражением артерий голени. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2003;(1):102–108. [Troitsky AV, Lysenko ER, Khabazov RI, Orekhov PYu, Parshin PYu, Korolev VI, Ustyantseva NV, Malyutina ED, Nishchenko AV. Results of reconstructive operations in patients with lesions of the leg arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2003;(1):102–108. (In Russ.)]

12. Дибиров М.Д., Дибиров А.А., Гаджимуратов Р.У., Терещенко С.А., Соболева С.Р., Рамазанова Ю.И., Баженов М.С. Дистальные реконструкции при критической ишемии нижних конечностей у больных старших возрастных групп. *Хирургия*. 2009;(1):49–

52. [Dibirov MD, Dibirov AA, Gadzhimuradov RU, Tereshchenko SA, Soboleva SR, Ramazanov YuI, Bazhenov MS. Distal reconstructions under critical lower limb ischemia in elderly patients. *Khirurgiya. Zhurnal imeni NI Pirogova*. 2009;(1):49–52. (In Russ.)]

13. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multi-centre, randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1925–1934. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67704-5.

14. Dorros G, Jaff MR, Dorros AM, Mathiak LM, He T. Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: five-year follow-up. *Circulation*. 2001;104:2057–2062. DOI: 10.1161/hc4201.097943.

15. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Деев Р.В., Мжаванадзе Н.Д., Крылов А.А. Генная индукция ангиогенеза у неоперабельных пациентов с атеросклерозом и сахарным диабетом. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(2):33–40. [Kalinin RE, Suchkov IA, Deev RV, Mzhavanadze ND, Krylov AA. Gene-mediated induction of angiogenesis in inoperable patients with atherosclerosis and diabetes mellitus. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2018;24(2):33–40. (In Russ.)]

16. Berlanga-Acosta J. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound J*. 2011;8(6):612–620. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2011.00840.x.

17. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Грязнов С.В., Мжаванадзе Н.Д., Киселёв С.Л., Исаев А.А., Швальб П.Г., Староверов И.Н., Нерсисян Е.Г. Результаты применения генотерапевтического препарата «Неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: 1 год наблюдений. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011;6(4):20–25 [Deev RV, Kalinin RE, Chervyakov YV, Gryaznov SG, Mzhavanadze ND, Kiselev SL, Isaev AA, Schwalb PG, Staroverov IN, Nersessian EG. Results of gen-therapeutic drug “Neovascugen” in patients with chronic lower limb ischemia: 1 year of observation. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2011;6(4):20–25. (In Russ.)]

18. Деев Р.В., Бозо И.Я., Мжаванадзе Н.Д., Нерсисян Е.Г., Чухраля О.В., Швальб П.Г., Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Калинин Р.Е., Воронов Д.А., Гавриленко А.В., Исаев А.А. Эффективность применения гена VEGF165 в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей 2А–3 стадии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014;20(2):38–48. [Deev RV, Bozo IYA, Mzhavanadze ND, Nersessian EG, Chukhralia OV, Shvalb PG, Chervyakov YuV, Staroverov IN, Kalinin RE, Voronov DA, Gavrilenko AV, Isaev AA. Efficacy of using VEGF165 gene in comprehensive treatment of patients with stage 2A–3 lower limb chronic ischaemia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2014;20(2):38–48. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Калинин Роман Евгеньевич, докт. мед. наук, проф., ректор, зав. каф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России; kalinin-re@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Сучков Игорь Александрович, докт. мед. наук, проф., проректор по научной работе и инновационному развитию, проф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России; suchkov_med@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Крылов Андрей Александрович, канд. мед. наук, асс., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России; врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ; andrewkrylov1992@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2393-0716>

Мжаванадзе Нина Джансуговна, канд. мед. наук, доц., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России; nina_mzhavanadze@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Пшенин Александр Сергеевич, докт. мед. наук, проф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России; врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ; pshennikov1610@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>

Виноградов Сергей Андреевич, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ; vsergey1993@icloud.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8547-4798>

Соляник Никита Андреевич, клин. ординатор, каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России; solianik.nikita@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4667-3513>

Карпов Вячеслав Владимирович, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ; sdrr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-112X>

Author details

Roman E. Kalinin, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Rector, Head, Depart. of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiology, Ryazan State Medical University, Russia; kalinin-re@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Igor A. Suchkov, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Vice-Rector for Research and Innovative Development, Depart. of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiology, Ryazan State Medical University; suchkov_med@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Andrey A. Krylov, MD, Cand.Sc. (Med.), Assistant, Depart. of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiological Diagnostics, Ryazan State Medical University; Cardiovascular Surgeon, Depart. of Vascular Surgery, Ryazan State Clinical Hospital; andrewkrylov1992@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2393-0716>

Nina D. Mzhavanadze, MD, Cand.Sc. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiological Diagnostics, Ryazan State Medical University; nina_mzhavanadze@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Alexander S. Pshennikov, MD, D.Sc. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiological Diagnostics, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

Cardiovascular Surgeon, Depart. of Vascular Surgery, Ryazan State Clinical Hospital; pshennikov1610@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>

Sergey A. Vinogradov, Cardiovascular Surgeon, Depart. of Vascular Surgery, Ryazan State Clinical Hospital, Ryazan; vsergey1993@icloud.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8547-4798>

Nikita A. Solyanik, Clinical Resident, Depart. of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiological Diagnostics, Ryazan State Medical University; solianik.nikita@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4667-3513>

Vyacheslav V. Karpov, MD, Cand.Sc. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Depart. of Vascular Surgery, Ryazan State Clinical Hospital; sdrr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-112X>

Исследование приверженности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями старших возрастных групп хирургическому лечению и оценка клинической эффективности рентгенэндоваскулярного лечения

Р.С. Голощапов-Аксёнов^{1*}, О.В. Рукодадный¹, П.С. Волков²

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия;

²Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва, Россия

Реферат

Актуальность. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями старше 70 лет имеют низкую приверженность хирургическому лечению.

Цель. Исследовать приверженность пациентов старше 70 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями хирургическому лечению и оценить эффективность рентгенэндоваскулярной помощи.

Материал и методы исследования. В 2016–2020 гг. на базе отделения сосудистой хирургии Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина» (г. Москва) и Российского университета дружбы народов проведено стандартизованное клиническое интервьюирование пациентов ($n=422$, средний возраст $76,11 \pm 7,2$ года) с хирургическими сердечно-сосудистыми заболеваниями для оценки приверженности хирургическому лечению. Пациентов считали приверженными, если более чем в 90% случаев они соглашались на проведение сердечно-сосудистой операции. Выполняли рентгенэндоваскулярные операции (100%). Оценка эффективности рентгенэндоваскулярного лечения осуществляли по критериям снижения степени ишемии, длительности стационарного лечения, кратности госпитализаций в течение года по поводу прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и 2-летней выживаемости. Длительность наблюдения составила 24 мес. Сравнивали результаты 2016–2017 гг., когда проводили преимущественно консервативное лечение при сердечно-сосудистых заболеваниях (группа А, $n=106$), и 2018–2019 гг. — периода высокой хирургической активности (группа Б, $n=422$, включившая 106 пациентов группы А). Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Приверженность больных старше 70 лет хирургическому лечению при сердечно-сосудистых заболеваниях составила 99,5% при условии применения рентгенэндоваскулярной технологии. Приоритетное оказание рентгенэндоваскулярной помощи способствовало росту хирургической активности в отделении сосудистой хирургии с 7 до 98,9% ($p=0,0015$), высокой непосредственной и отдаленной (24 мес) клинической эффективности лечения до 100 и 88% и 2-летней выживаемости больных до 100%. Средняя длительность госпитализации при рентгенэндоваскулярном лечении составила $5,1 \pm 0,11$ сут, при консервативном лечении — $8,4 \pm 3,6$ сут ($p=0,02$). Среднее количество госпитализаций в год больных группы А было 3,1 раза, группы Б — 1,6 раза ($p=0,0028$).

Вывод. Рентгенэндоваскулярная помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях служит эффективным способом хирургического лечения и способствует приверженности пациентов старше 70 лет хирургическому лечению.

Ключевые слова: приверженность, эффективность, пациенты старше 70 лет, сердечно-сосудистые заболевания, хирургическая операция, рентгенэндоваскулярная помощь.

Для цитирования: Голощапов-Аксёнов Р.С., Рукодадный О.В., Волков П.С. Исследование приверженности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями старших возрастных групп хирургическому лечению и оценка клинической эффективности рентгенэндоваскулярного лечения. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):35–43. DOI: 10.17816/KMJ2022-35.

*Для переписки: mzmo-endovascular@mail.ru
Поступила 18.10.2021; принята в печать 23.11.2021;
опубликована 15.02.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: mzmo-endovascular@mail.ru
Submitted 18.10.2021; accepted 23.11.2021;
published 15.02.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-35

Research on adherence of elder patients with cardiovascular diseases to surgical treatment and assessment of the endovascular treatment clinical efficacyR.S. Goloshchapov-Aksenov^{1*}, O.V. Rukodaynyy¹, P.S. Volkov²¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;²RZD-Medicine Central Clinical Hospital, Moscow, Russia**Abstract****Background.** Patients with cardiovascular diseases (CVD) older than 70 years have low adherence to surgical treatment.**Aim.** To investigate the adherence of elder patients with CVD to surgical treatment and evaluate the effectiveness of endovascular care.**Material and methods.** In 2016–2020 on the basis of the vascular surgery department of the Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine” (Moscow) and the Peoples' Friendship University of Russia standardized clinical interviewing of patients with surgical CVD (n=422, average age 76.11±7.2 years) was conducted. Patients were considered adherent to surgical treatment if more than in 90% of cases they agreed to undergo cardiovascular surgery. Endovascular operations were performed (100%). Evaluation of the endovascular treatment effectiveness was carried out according to the following criteria: reducing the degree of ischemia, the duration of hospital treatment, the frequency of hospitalizations during the year caused by the CVD progression, and two-year survival. The duration of patients' supervision was 24 months. We compared the results of the years 2016–2017 (the period of mainly conservative treatment, group A, n=106) and the years 2018–2019 (the period of high surgical activity for CVD, group B, n=422 which included 106 patients from group A). Differences between the compared indicators were considered significant at p < 0.05.**Results.** The adherence of patients over 70 years old to surgical CVD treatment was 99.5% if endovascular technology was suggested. The priority usage of endovascular care contributed to the growth of surgical activity in the vascular surgery department from 7 to 98.9% (p=0.0015), as well as high immediate and long-term (24 months) clinical efficiency (100 and 88%), and two-year survival of patients up to 100% (group B). The average duration of hospitalization for endovascular treatment was 5.1±0.11 days, for conservative treatment it was 8.4±3.6 days (p=0.02). The average number of hospitalizations per year for patients in group A was 3.1 times, in group B — 1.6 times (p=0.0028).**Conclusion.** Endovascular care for CVD curing is an effective method of surgical treatment and promotes adherence of elder patients to surgical treatment.**Keywords:** adherence, efficacy, elder patients, cardiovascular disease, surgery, endovascular care.**For citation:** Goloshchapov-Aksenov RS, Rukodaynyy OV, Volkov PS. Research on adherence of elder patients with cardiovascular diseases to surgical treatment and assessment of the endovascular treatment clinical efficacy. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):35–43. DOI: 10.17816/KMJ2022-35.**Актуальность**

Процессы урбанизации, индустриализации и глобализации, развивающиеся во многих странах мира последние 30–40 лет, способствовали в XXI веке увеличению средней продолжительности жизни людей свыше 65 лет и распространённости сердечно-сосудистых заболеваний [1–3].

За период 1990–2019 гг., наряду с увеличением средней продолжительности жизни населения и увеличением численности населения старше 65 лет в развитых странах, отмечен рост количества больных с распространёнными, сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями с 271 млн до 523 млн человек. За этот же период времени также увеличилось количество смертей в мире от сердечно-сосудистых заболеваний с 12,1 млн до 18,6 млн [4, 5].

Наличие нескольких хронических заболеваний у пожилых людей — фактор повышенного

риска их декомпенсации, например возникновения нестабильности артериального давления, пароксизмов нарушения ритма сердца и проводимости, тромбоза или эмболии периферических и висцеральных артерий, прогрессирования сердечной недостаточности, развития инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения [6, 7].

Клинико-организационные основы, способствующие снижению риска нестабильного течения хронических заболеваний сердца и сосудов, заключаются в повышении информационной доступности для пациентов технологий профилактических мероприятий, формировании приверженности больных амбулаторной и стационарной хирургической помощи, выполнению рекомендаций врачей [8].

Хирургическое лечение при сердечно-сосудистых заболеваниях служит важным этапом

комплексной медицинской помощи и применяется для снижения летальности в случаях развития острых опасных для жизни состояний, таких как инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. Его применяют с целью улучшения качества жизни больных, например при хронической ишемии нижних конечностей 2Б степени по классификации Фонтейна–Покровского и стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса по классификации Канадского кардиоваскулярного общества, и для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, например при стенозе общей или внутренней сонной артерии более 70% у больных, не переносивших острое нарушение мозгового кровообращения [9–12].

Вектор стратегии лечения больных старших возрастных групп с распространёнными хирургическими заболеваниями сердца и сосудов, например при хронической ишемии нижних конечностей 2Б–3-й степени и ишемической болезни сердца, часто направлен в сторону назначения оптимальной медикаментозной терапии, рекомендаций этапных госпитализаций до 2 раз в год для обследования и внутривенного введения лекарственных препаратов, а не выполнения хирургического лечения.

Такая позиция врачей обусловлена тем, что пожилой возраст пациентов — фактор риска развития хирургических и анестезиологических осложнений и декомпенсации сопутствующих заболеваний во время и после проведения хирургической операции. Это способствует снижению приверженности больных хирургическому лечению и сохранению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Негативные результаты хирургического лечения при сердечно-сосудистых заболеваниях и необходимость повторных хирургических операций вследствие рецидива заболевания могут снижать степень доверия и приверженность больных лечению, способствуют смене пациентом медицинской организации и лечащего врача, потере времени эффективности хирургического лечения [13–15].

Хирургические операции, выполняемые у пожилых людей в плановом порядке, реже сопровождаются развитием осложнений, чем при экстренных состояниях. Для снижения хирургических и анестезиологических рисков и повышения качества жизни больных сердечно-сосудистые операции, в том числе экстренные, преимущественно выполняют с применением малоинвазивной рентгенэндоваскулярной технологии, под местной анестезией [16].

Применение рентгенэндоваскулярной технологии на современном этапе развития сер-

дечно-сосудистой хирургии с точки зрения безопасности и клинико-экономической эффективности основано на эндоваскулярной биометрии и рентгенэндоваскулярной инженерии. Субъективная оценка больными безопасности технологий лечения на основе доказательств может способствовать повышению приверженности хирургической стратегии коррекции заболевания [15, 17].

Е. Jokisalo и соавт. (2003) установили, что пациенты старше 65 лет имеют низкую приверженность оптимальной медикаментозной терапии [18].

Научные исследования свидетельствуют о том, что при хирургическом лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей частота рецидива заболевания достигает 40–60% в течение 2 лет, независимо от выбранного способа реваскуляризации [19–21]. К примеру, частота окклюзий бедренно-подколенных шунтов через 2 года после операции достигает 60%, что требует повторных операций [19, 20]; рентгенэндоваскулярная реваскуляризация бедренно-подколенного сегмента при поражениях С и D по классификации TASC II¹ сопровождается развитием рестеноза у 40–50% больных в течение первого года наблюдения [20, 21].

Боязнь неэффективности операции, развития осложнений или смертельного исхода при хирургическом лечении может быть причиной отказа больных от хирургических операций [14, 15, 22, 23].

У пожилых пациентов перечисленные факторы снижения доверия к хирургическому способу коррекции могут усиливаться в результате старческой астенизации и фрустрации и повышать риск развития фатальных осложнений. Это было продемонстрировано в исследовании Т. Fried и соавт. (1994), в котором около 40% пожилых пациентов на этапе первичной медико-санитарной помощи отказывались от предлагаемой им лечебно-диагностической помощи. В течение ближайших 6 мес отказавшиеся от лечения больные умерли [24].

На формировании приверженности пациентов лечению отрицательно сказываются отсутствие постоянного лечащего врача у пациента, отсутствие готовности врача к интенсификации лечения, применению хирургической стратегии вследствие наличия у больных сопутствующих заболеваний, из-за боязни побочных эффектов, осложнений и увеличения стоимости лечения, а также отсутствие субъективной убеждённости

¹ TASC (от англ. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus) — классификация поражений периферических артерий.

в необходимости достижения целевых значений показателей у конкретного больного [23, 25, 26].

В доступной литературе нет данных об исследованиях приверженности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями хирургическому лечению.

Цель

Цель работы — исследовать приверженность пациентов старше 70 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями хирургическому лечению и оценить клиническую эффективность рентгенэндоваскулярной помощи.

Материал и методы исследования

Исследование проводили в 2016–2020 гг. на базе отделения сосудистой хирургии Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина» (г. Москва) и кафедры организации здравоохранения, лекарственного обеспечения, медицинских технологий и гигиены факультета непрерывного медицинского образования Российского университета дружбы народов (г. Москва).

Объект исследования — 422 пациента с распространёнными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Средний возраст больных составил $76,11 \pm 7,2$ года. У всех исследуемых больных были диагностированы облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и хроническая ишемия нижних конечностей 2Б–3-й степени (по классификации Фонтейна–Покровского), по поводу симптомов которой пациенты первично обращались в поликлинику к сердечно-сосудистому хирургу. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, аневризма аорты и облитерирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, были диагностированы в результате обследования.

В исследование не включали больных с хронической ишемией нижних конечностей 2Б степени, которые не предъявляли жалобы на нарушение качества жизни по поводу перемежающейся хромоты, и с критической ишемией 4-й степени (по классификации Фонтейна–Покровского), осложнённой развитием трофических язв и гангрены конечности.

Проведено прямое стандартизированное клиническое интервьюирование больных по специально разработанным пяти вопросам, раскрывающим субъективную оценку приверженности хирургической стратегии лечения. Интервьюирование осуществляли сердечно-сосудистые хирурги ($n=2$). Пациентов считали приверженными хирургическому лечению,

если в 90% случаев они соглашались на проведение хирургической операции при выявлении показаний к хирургическому лечению.

Хирургическую коррекцию облитерирующего атеросклероза и аневризм инфраренального сегмента брюшного отдела аорты выполняли рентгенэндоваскулярным способом. Рентгенэндоваскулярную операцию проводили всем пациентам из группы Б с хронической ишемией нижних конечностей, ишемической болезнью сердца II–III функционального класса, аневризмой аорты и рисковым поражением внутренних сонных артерий. Последовательность выполнения рентгенэндоваскулярного многососудистого стентирования устанавливал сердечно-сосудистый консилиум врачей с участием врача-кардиолога, невролога, при необходимости нефролога и эндокринолога, в соответствии с разработанным алгоритмом [20].

Клиническую эффективность рентгенэндоваскулярного хирургического лечения оценивали по критериям клинической эффективности снижения функционального класса стенокардии и степени ишемии конечностей, длительности стационарного лечения и кратности госпитализаций в течение года в связи с прогрессированием ишемической болезни сердца и хронической ишемии нижних конечностей или развития рестеноза артериальных сегментов после рентгенэндоваскулярной ангиопластики или стентирования.

Исследовали 2-летнюю выживаемость больных. Период наблюдения составил 24 мес. Сравнивали результаты лечения в 2016–2017 гг. ($n=106$; группа А), когда проводили преимущественно консервативное лечение сердечно-сосудистых заболеваний, и период 2018–2019 гг., характеризующийся высокой хирургической активностью при сердечно-сосудистых заболеваниях преимущественно с применением рентгенэндоваскулярной технологии, включая гибридные операции на артериях нижних конечностей (100%) — группа Б ($n=422$), в которую вошли 106 пациентов из группы А.

Группы были сопоставимы по возрастно-половому составу и распространённости большинства сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска. Достоверные различия установлены по распространённости:

- критической ишемии нижних конечностей 3-й степени — в группе Б было достоверно больше больных ($p=0,022$);
- облитерирующего поражения внутренних сонных артерий, требующего хирургического лечения, — в группе Б было достоверно больше больных ($p=0,029$);

Таблица 1. Медико-демографическая характеристика пациентов групп А и Б

Медико-демографические показатели	Группа А (n=106)	Группа Б (n=422)	p
Средний возраст пациентов, годы	74±4,1	77±6,2	0,96
Доля пациентов мужского пола, %	98	91	0,95
Пациенты, перенёвшие в анамнезе рентгенэндоваскулярную ангиопластику, стентирование или шунтирующую операцию на артериях нижних конечностей, n (%)	6 (5,66)	25 (5,9)	0,983
Пациенты с хронической артериальной недостаточностью 3-й степени по классификации Фонтейна–Покровского, n (%)	38 (36)*	346 (82)*, включая пациентов из группы А	0,022
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, диагностированные у пациентов			
Хроническая ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II–III функционального класса, n (%)	59 (56)	166 (39,3)	0,766
Аневризма интраабдоминального сегмента брюшного отдела аорты более 5,5 см в диаметре, n	1	2	0,987
Рискованный стеноз внутренней сонной артерии более 50%, сопровождающийся симптомами, или бессимптомный стеноз более 70%, n (%)	4 (3,7)*	69 (16,3)*	0,029
Негемодинамически значимый стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	106 (100)	422 (100)	1
Нарушение ритма и проводимости сердца, после установки искусственного водителя ритма, n (%)	13 (12,3)	25 (5,9)	0,71
Сопутствующие заболевания и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений			
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	35 (33)	116 (27,4)	0,91
Мерцательная аритмия, n (%)	26 (25,5)	83 (19,7)	0,947
Избыточная масса тела, n (%)	65 (61)	297 (70,4)	0,89
Гипертоническая болезнь, n (%)	106 (100)	422 (100)	1
Гиперхолестеринемия, n (%)	49 (46,2)*	322 (76,3)*	0,013
Курение, n (%)	101 (95,3)	366 (86,7)	0,966
Гиподинамия, не связанная с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей, n (%)	44 (41,5)	91 (21,5)	0,587
Перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	29 (27,3)	44 (10,4)	0,72
Перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	1 (0,9)	3 (0,7)	0,99
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	39 (36,8)	121 (28,7)	0,918

Примечание: *различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

– гиперхолестеринемии — в группе А было достоверно больше больных, что, видимо, связано с выполнением пациентами рекомендаций врача по приёму статинов (p=0,013).

В табл. 1 представлена медико-демографическая характеристика пациентов.

С целью оценки причин применения преимущественно консервативного лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных старше 70 лет в исследуемом отделении сосудистой хирургии в 2016–2017 гг. (пациенты группы А) проведено прямое очное интервьюирование врачей сердечно-сосудистых хирургов (n=3), которые оказывали стационарную и первичную медико-санитарную помощь в выбран-

ный период времени. Использовали вопрос: «Владеет ли вы рентгенэндоваскулярной технологией хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний?». Отрицательный ответ расценивали как причину низкой хирургической активности в отделении сосудистой хирургии при облитерирующих заболеваниях артерий.

Применяли следующие методы исследования — контент-анализа, анкетирования, статистический, аналитический, математический, сравнительный.

Статистическую обработку материала осуществляли на основе пакета Statistica 6.0. Для оценки достоверности применяли критерий Т

Таблица 2. Результаты анкетирования пациентов из групп А и Б

Вопросы анкеты	Группа А (n=106)	Группа Б (n=422)
1. Испытываете ли вы дискомфорт в связи с ограничением двигательной активности из-за болей в ногах? Ответ «Да»	100%	100%
2. Принимаете ли вы постоянно лекарственные препараты для снижения артериального давления и холестерина и аспирин в течение последнего года? Ответ «Да»	100%	100%
3. Проходили ли вы ранее хирургическое лечение сосудов — установку стентов или хирургическое шунтирование? Ответ «Да»	5,66%	5,9%
4. Вам показано хирургическое лечение сосудов! Вы согласитесь на проведение хирургической операции? Ответ «Да»	100%	99,5%
5. Если отказываетесь от операции, то почему? – Пожилой возраст и боязнь развития осложнений – Выполнение операции путём хирургического шунтирования	0,5% 100%	0,47% 57,3%

Уайта. Различия сравниваемых показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Комплексную оценку приверженности хирургическому лечению пациентов старшей возрастной группы с сердечно-сосудистыми заболеваниями проводили среди пациентов группы Б, включающей в свой состав пациентов из группы А.

В табл. 2 представлены результаты анкетирования 422 исследуемых пациентов из групп А и Б. Исследование приверженности хирургическому лечению пациентов из группы А представлено для проведения сравнительного анализа приверженности хирургическому лечению при хронической ишемии нижних конечностей, так как все пациенты страдали этим заболеванием, в период применения преимущественно консервативной стратегии лечения (2016–2017 гг.) и в период высокой хирургической активности на фоне проведения оптимальной медикаментозной терапии и модификации факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (2018–2020 гг.).

На вопрос «Вам показано хирургическое лечение сосудов! Вы согласитесь на проведение хирургической операции?» ответили «Да» 99,5% (n=420), но при условии выполнения операции рентгенэндоваскулярным способом без наркоза (положительный ответ получен после подробного разъяснения пациенту об эффективности и безопасности рентгенэндоваскулярной и шунтирующей технологии хирургического лечения). Приверженность хирургическому малоинвазивному рентгенэндоваскулярному лечению составила 99,5%.

Всем больным выполнили рентгенэндоваскулярную/гибридную реваскуляризацию нижних конечностей успешно, осложнений не

было. Хирургическая активность при сердечно-сосудистых заболеваниях, требующих хирургического лечения, за периоды 2016–2017 гг. и 2018–2019 гг. выросла в 14,1 раза — с 7 до 98,9% ($p=0,0015$).

Непосредственная клиническая эффективность при хирургическом рентгенэндоваскулярном лечении составила 100%, при консервативном лечении — 74% (у 38 из 106 пациентов группы А на фоне консервативной терапии произошло прогрессирование хронической артериальной недостаточности нижних конечностей с 2Б до 3-й степени по классификации Фонтейна–Покровского); через 24 мес — 0,5 и 88% соответственно ($p=0,0013$).

В течение 2 лет наблюдения у 50 пациентов после рентгенэндоваскулярной реваскуляризации нижних конечностей отмечено уменьшение дистанции безболевого ходьбы и повышение степени ишемии конечностей со степени 2А до 2Б, что было связано с развитием рестеноза стентированных артериальных сегментов. Период наиболее агрессивного развития рестеноза установлен в течение 3–6 мес после операции. Развитие рестеноза не повлияло на снижение приверженности больных хирургическому лечению. Всем больным выполнили повторную рентгенэндоваскулярную баллонную ангиопластику или рестентирование с восстановлением физической активности у больных, увеличением дистанции безболевого ходьбы и снижением степени ишемии конечностей до 2А. Осложнений во время выполнения повторных операций не было. Вторичная артериальная проходимость в течение 2-летнего периода наблюдения составила 100%.

Средняя длительность госпитализации при хирургическом лечении по сравнению с консервативным лечением снизилась в 1,7 раза, и со-

ставила $5,1 \pm 0,11$ и $8,4 \pm 3,6$ сут соответственно ($p=0,02$). Среднее количество госпитализаций по поводу прогрессирования хронической ишемии нижних конечностей на фоне непрерывной оптимальной медикаментозной терапии больных группы А составило 3,1 раза в год, группы Б — 1,6 раза ($p=0,0028$).

Пациентам с сопутствующей стенокардией напряжения II и III функционального класса, диагностированной на этапе первичной медико-санитарной или стационарной помощи в отделении сосудистой хирургии, выполняли этапное стентирование коронарных артерий ($n=166$). Аналогичной стратегии придерживались в группе больных с сопутствующими облитерирующим поражением внутренних сонных артерий ($n=69$) и аневризмой инфраренального сегмента брюшного отдела аорты ($n=2$).

Всем пациентам с распространёнными хирургическими сердечно-сосудистыми заболеваниями рентгенэндоваскулярные/гибридные операции выполнены успешно, осложнений не было. 2-летняя выживаемость составила 100%.

Анкетирование сердечно-сосудистых хирургов отделения сосудистой хирургии, которые оказывали стационарную и первичную медико-санитарную помощь больным с хронической ишемией нижних конечностей в 2016–2017 гг., показало, что ни один из специалистов не владел рентгенэндоваскулярной технологией хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но в то же время был непосредственным лечащим врачом больных, включённых в группу А. При выборе стратегии терапии больных старше 70 лет, находящихся на лечении в отделении сосудистой хирургии, заведующий отделением приглашал на консилиум врача отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

Анализируя полученные результаты исследования хирургической активности у больных из группы А в периоды 2016–2017 гг. и 2018–2020 гг., которая составила 5,66 и 100%, можно сделать вывод о низкой приверженности сердечно-сосудистых хирургов, не владеющих рентгенэндоваскулярной технологией, к применению хирургической стратегии лечения у пациентов старших возрастных групп с сердечно-сосудистыми заболеваниями, несмотря на проведение консилиума о выборе тактики лечения с участием специалиста по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению.

Обсуждение

Низкая приверженность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выполнению

рекомендаций врача способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и снижению ближайшей и отдалённой эффективности хирургических операций на сосудах — баллонной ангиопластики, стентирования и шунтирования.

Полученные данные свидетельствуют о невысокой эффективности консервативной терапии в лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей в отдалённые сроки наблюдения и прогрессировании степени ишемии нижних конечностей у 99,5% больных в течение ближайших 2 лет со стадии 2Б до стадии 3 (по классификации Фонтейна–Покровского). Малоинвазивное рентгенэндоваскулярное лечение при хронической ишемии нижних конечностей может быть стратегией выбора для повышения качества оказания медицинской помощи по показателям клинической эффективности, формированию приверженности хирургическому лечению и снижению сердечно-сосудистого риска у больных с распространённым облитерирующим поражением артериального сосудистого русла сердца и головного мозга, а также с аневризмой инфраренального сегмента брюшного отдела аорты.

Владение сердечно-сосудистыми хирургами шунтирующей и рентгенэндоваскулярной технологий хирургического лечения способствует формированию приверженности у больных старших возрастных групп хирургическому лечению ишемических заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, хроническую ишемию нижних конечностей, а также при аневризмах инфраренального отдела брюшного отдела аорты и облитерирующем атеросклерозе брахиоцефальных артерий и повышает показатели хирургической работы отделения сосудистой хирургии.

Заключение

В отделении сосудистой хирургии преимущественно проходят лечение больные с хронической ишемией нижних конечностей. Применение рентгенэндоваскулярной технологии у пациентов старше 70 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями продемонстрировало высокую приверженность больных хирургическому лечению. Применение рентгенэндоваскулярной технологии хирургического лечения при сердечно-сосудистых заболеваниях по сравнению с консервативным лечением способствует следующим высоким показателям работы отделения сосудистой хирургии.

1. Непосредственная и отдалённая (2-летняя) клиническая эффективность лечения при

сердечно-сосудистых заболеваниях при выполнении рентгенэндоваскулярного лечения составляет 100 и 88% соответственно, при консервативном лечении — 74 и 0,5%.

2. Средняя длительность госпитализации пациентов с хирургическими заболеваниями сердца и сосудов при оказании рентгенэндоваскулярной помощи в 1,7 раза меньше, чем при консервативном лечении, — $5,1 \pm 0,11$ и $8,4 \pm 3,6$ сут соответственно.

3. Среднее количество госпитализаций по поводу прогрессирования хронической ишемии нижних конечностей при выполнении рентгенэндоваскулярных операций сокращается до 1,6 раза в год. При консервативной тактике лечения оно составляет 3,1 раза в год.

Вывод

Рентгенэндоваскулярная помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях служит эффективным способом хирургического лечения и способствует приверженности пациентов старше 70 лет хирургическому лечению.

Участие авторов. Р.С.Г.-А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, составление списка литературы, статистическая оценка данных, редактирование; О.В.Р. — написание текста, составление списка литературы, редактирование; П.С.В. — сбор и обработка материала, написание текста, составление списка литературы, статистическая оценка данных.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith S, Collins A, Ferrari R, Holmes D, Logstrup S, McGhie D. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *Global Heart*. 2012;7:297–305. DOI: 10.1016/j.gheart.2012.08.002.
2. De Rosa R, Palmerini T, De Servi S, Belmonte M, Crimi G, Cornara S. High on-treatment platelet reactivity and outcome in elderly with non ST-segment elevation acute coronary syndrome — Insight from the GEPRESS study. *Int J Cardiol*. 2018;259:20–25. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.057.
3. Schmid T, Roux L, Pratt M. Глобализация и урбанизация: последствия для повышения физической активности. *Профилактическая медицина*. 2014;17(1):18–21. [Schmid T, Roux L, Pratt M. Globalization and urbanization: implications for promotion of physical activity. *Profilaktycheskaya meditsina*. 2014;17(1):18–21.]
4. Roth G, Mensah G, Johnson C, Addolorato G, Amirati E, Baddour L, Barengo N, Beaton A, Benjamin E, Benziger C. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
5. Goloshchapov-Aksenov R, Kicha D, Al Baqara AA. Clinical management to improve of medical care for patients with cardiovascular diseases. *Bahrain Medical Bulletin*. 2021;43(1):367–372.
6. Kim D, Rich M. Patient-centered care of older adults with cardiovascular disease and multiple chronic conditions. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1097–1107. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.04.003.
7. Агарков Н.М., Голощапов-Аксёнов Р.С., Фомина Р.В., Аксёнов В.В., Корнеева С.И. *Инвазивная и медикаментозная терапия у гериатрических пациентов с инфарктом миокарда*. Учебное пособие. Белгород: Эпикентр; 2021. 588 с. [Agarkov NM, Goloshchapov-Aksenov RS, Fomina RV, Aksenov VV, Korneeva SI. *Invasive and drug therapy in geriatric patients with myocardial infarction*. Tutorial. Belgorod: Epicenter; 2021. 588 p. (In Russ.)]
8. Абрамов А.Ю., Голощапов-Аксёнов Р.С., Кича Д.И., Рукодайный О.В. Организационно-технологический алгоритм первичной специализированной медико-санитарной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(3):394–402. [Abramov A, Goloshchapov-Aksenov R, Kicha D, Rukodaynyy O. Organizational and technological algorithm of primary specialized health care at cardiovascular diseases. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(3):394–402.] DOI: 10.17816/KMJ2020-394.
9. Gerhard-Herman M, Gornik H, Barrett C, Barshes N, Corriere M, Drachman D, Fleisher L, Fowkes F. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1465–1508. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.008.
10. *Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей*. М.; 2019. 89 с. http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (дата обращения: 03.09.2021). [National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Moscow; 2019. 89 p. http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (access date: 03.09.2021). (In Russ.)]
11. Roffi M, Patrono C, Collet J, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax J, Borger M, Brotons C, Chew D, Genser B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mihaili J, Mukherjee D, Storey R, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
12. *Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых*. 2020. 206 с. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/stroke.pdf> (дата обращения: 03.09.2021). [Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. 2020. 206 p. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/stroke.pdf> (access date: 03.09.2021). (In Russ.)]
13. Abramov A, Goloshchapov-Aksenov R, Semenov V, Kicha D, Rukodaynyy O. Clinical and organizational assessment of endovascular care accessibility at the regional level. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2020;28(4):596–599. 10.32687/0869-866X-2020-28-4-596-599.

14. Rothman M, Van Ness P, O'Leary J, Fried N. Refusal of medical and surgical interventions by older persons with advanced chronic disease. *J Gen Intern Med*. 2007;22(7):982–987. DOI: 10.1007/s11606-007-0222-4.

15. Zhao Q, Xu H, Liu Q, Ye Y, Zhang B, Li Z, Gao R, Wu Y. Therapeutic decision-making and outcomes in elderly patients with severe symptomatic aortic stenosis: Prognostic implications of elderly patients' initial decisions. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:696763. DOI: 10.3389/fcvm.2021.696763.

16. Голощапов-Аксёнов Р.С., Семёнов В.Ю., Кича Д.И. *Организационные и клинические основы рентгенохирургических методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний*. М.: МИА; 2019. 368 с. [Goloshchapov-Aksenov R, Semenov V, Kicha D. *Organizational and clinical foundations of endovascular methods for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases*. Moscow: MIA; 2019. 368 p. (In Russ.)]

17. Goloshchapov-Aksenov R, Kicha D, Sharapova O. Endovascular biometrics. 2020 *Ural Symposium on Biomedical and Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBEREIT)*. 2020; 0051–0053. DOI: 10.1109/USBEREIT48449.2020.9117704.

18. Jokisalo E, Enlund H, Halonen P, Takala J, Kumpusalo E. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy. *Blood Press*. 2003;12(1):49–55. PMID: 12699136.

19. Крепкогорский Н.В., Булатов Д.Г. Результаты бедренно-подколенного (берцового) шунтирования по методике *in situ* у пациентов с протяжённым поражением артериального русла нижних конечностей и критической ишемией. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(6):942–949. [Krepkogorsky NV, Bulatov DG. The results of femoral-popliteal (tibial) bypass surgery by the method of “*in situ*” in patients with an extended lesion of the arterial bed of the lower limbs critical ischemia. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(6):942–949. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2015-942.

20. Bradbury A, Adam D, Bell J, Forbes J, Fowkes G,

Gillespie I, Ruckley C, Raab G. BASIL trial participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg*. 2010;51(5):5S–17S. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.01.073.

21. Кавтеладзе З.А., Былов К.В., Дроздов С.А. Ангиопластика и стентирование поверхностной бедренной артерии. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2011;(24):52–53. [Kavteladze ZA, Bylov KV, Drozdov SA. Angioplasty and stenting of the superficial femoral artery. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2011;(24):52–53. (In Russ.)]

22. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487–497. DOI: 10.1056/NEJMr050100.

23. Neutel J, Smith D. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5(2):127–132. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2003.00495.x.

24. Fried T, Gillick M. Medical decision-making in the last six months of life: choices about limitation of care. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42:303–307. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1994.tb01756.x.

25. Переверзева К.Г., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. Приверженность лечению пациентов в отдалённом периоде наблюдения после перенесённого инфаркта миокарда (данные регистра РЕГАТА). *Кардиология*. 2020;60(10):66–72. [Pereverzeva KG, Yakushin SS, Loukianov MM, Drapkina OM. Adherence to the treatment of patients in the long-term supervision period after myocardial infarction (according to the REGATA register). *Kardiologiya*. 2020;60(10):66–72. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1264.

26. Katlic M. Principles of geriatric surgery. In: Rosenthal RA, Zenilman M, Katlic M. *Principles and practice of geriatric surgery*. New York, NY: Springer Science + Business Media; 2011. p. 235–251.

Сведения об авторах

Голощапов-Аксёнов Роман Сергеевич, докт. мед. наук, доц., каф. кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения, факультет непрерывного медицинского образования, Российский университет дружбы народов; mzm0-endovascular@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3085-7729>

Рукодайнный Олег Владимирович, канд. мед. наук, каф. организации здравоохранения, лекарственного обеспечения, медицинских технологий и гигиены, Российский университет дружбы народов; orukodaynyy@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-7189>

Волков Павел Сергеевич, сердечно-сосудистый хирург, отделение сосудистой хирургии, Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница “РЖД-Медицина”»; xirulk@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5120-6887>

Author details

Roman S. Goloshchapov-Aksenov, D.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Cardiology, Endovascular and Hybrid Methods of Diagnostics and Treatment, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia; mzm0-endovascular@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3085-7729>

Oleg V. Rukodaynyy, Cand.Sci. (Med.), Depart. of Health Organization, Pharmaceutical Provision, Medical Technologies and Hygiene, Peoples' Friendship University of Russia; orukodaynyy@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-7189>

Pavel S. Volkov, Cardiovascular Surgeon, Depart. of Vascular Surgery, Private Healthcare organization “Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”; xirulk@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5120-6887>

Структура приверженности к лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста с мягким когнитивным снижением и психопатологическими симптомами

О.П. Ковтун¹, А.П. Сиденкова^{1*}, Н.В. Изможерова¹, О.В. Сердюк²,
А.А. Вихарева¹, А.А. Мельник¹, А.В. Резайкин¹

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;

²Свердловская областная клиническая психиатрическая больница,
г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Актуальность. Высокое распространение додементных расстройств у лиц пожилого возраста, их неблагоприятный прогноз с высокой частотой перехода в слабоумие, полиморбидность с соматической патологией обуславливают необходимость адекватной коррекции всех имеющихся заболеваний, что повышает значение приверженности к лечению в связи с психическим состоянием пациентов.

Цель. Оценка структуры медикаментозного комплаенса у пациентов пожилого возраста с мягким когнитивным снижением и психопатологическими симптомами.

Материал и методы исследования. Проведено наблюдательное исследование 264 пациентов с диагнозом «Мягкое когнитивное снижение», средний возраст составил $68,5 \pm 1,4$ года, 17,6% мужчин и 83,3% женщин. Сформировано две группы исследования: с психопатологической симптоматикой (основная группа, $n=189$) и без психопатологических симптомов (группа сравнения, $n=75$). Методы исследования: клиничко-психопатологический, психометрический, статистический с использованием программы Statistica 7 for Windows. Применяли критерий согласия Пирсона, непараметрический t-критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ с расчётом коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты. Приверженность (комплаентность) участников исследования по отношению к общетерапевтическим рекомендациям представлена социальной, эмоциональной и поведенческой комплаентностью. Суммарный балл общего комплаенса в основной группе исследования составил $45,42 \pm 29,7$, в группе сравнения — $51,09 \pm 32,3$ балла ($p=0,031$). В основной группе исследования у половины участников (49,7%) определён низкий суммарный балл общей комплаентности, менее чем у половины участников по суммарному баллу определялся средний уровень общей комплаентности, лишь у 4,8% участников выявлена высокая комплаентность по отношению к терапевтическим рекомендациям. Нарастание гипотимии коррелирует с низкой общей, социальной и эмоциональной комплаентностью ($r=0,512$). Интенсивность ажитации и агрессии коррелирует с низкой поведенческой и эмоциональной комплаентностью ($r=0,589$). Статистически значимые корреляционные связи обнаружены между психотическими симптомами и малой поведенческой комплаентностью ($r=0,151$ и $r=0,145$ соответственно).

Вывод. Суммарные показатели медикаментозного комплаенса ниже у пациентов с аффективными и психотическими симптомами; нарастание аффективных, психотических, поведенческих расстройств у пациентов с мягким когнитивным снижением коррелирует с низкой общей, социальной, эмоциональной и поведенческой комплаентностью.

Ключевые слова: мягкое когнитивное снижение, додементные когнитивные расстройства, некогнитивные психопатологические симптомы, комплаенс, приверженность терапии.

Для цитирования: Ковтун О.П., Сиденкова А.П., Изможерова Н.В., Сердюк О.В., Вихарева А.А., Мельник А.А., Резайкин А.В. Структура приверженности к лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста с мягким когнитивным снижением и психопатологическими симптомами. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):44–53. DOI: 10.17816/KMJ2022-44.

*Для переписки: sidenkovs@mail.ru

Поступила 25.06.2021; принята в печать 09.11.2021;
опубликована 15.02.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: sidenkovs@mail.ru

Submitted 25.06.2021; accepted 09.11.2021;
published 15.02.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-44

Structure of the drug treatment adherence in elderly patients with mild cognitive impairment and psychopathological symptoms

O.P. Kovtun, A.P. Sidenkova^{1*}, N.V. Izmozherova¹, O.V. Serdyuk², A.A. Vikhareva¹, A.A. Melnik¹, A.V. Rezaikin¹¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;²Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Background. The high prevalence of pre-dementia cognitive impairment in the elderly, their poor prognosis with a frequent transition to dementia, polymorbidity with somatic pathology determine the need for adequate correction of all somatic diseases. This increases the importance of treatment adherence.

Aim. To assess the structure of drug treatment adherence in elderly patients with mild cognitive impairment (MCI) and psychopathological symptoms.

Material and methods. An observational study of 264 patients diagnosed with mild cognitive impairment was conducted. The average age was 68.5 ± 1.4 years. Of these, 17.6% were men, and 83.3% were women. The patients were divided into two groups: with psychopathological symptoms (main group, $n=189$) and without psychopathological symptoms (comparison group, $n=75$). Research methods used: clinical-psychopathological, psychometric, statistical by using Statistica 7 software for Windows OS. The Pearson's chi-squared test, the nonparametric Mann–Whitney U test, and the correlation analysis with calculation of Spearman's rank correlation coefficient (r) were used.

Results. The adherence (compliance) of the study participants in relation to general therapeutic recommendations is represented by social, emotional and behavioural compliance. The total score of general compliance in the main study group was 45.42 ± 29.7 , in the comparison group — 51.09 ± 32.3 points ($p=0.031$). In the main group, half of the participants (49.7%) had a low total score of general compliance, less than half of the participants had an average total score, only 4.8% of the participants showed high compliance with therapeutic recommendations. Increased depression correlates with low overall, social and emotional competence ($r=0.512$). Severe agitation and aggression correlate with low behavioural and emotional competence ($r=0.589$). Statistically significant correlations were found between psychotic symptoms and low behavioural compliance ($r=0.151$ and $r=0.145$).

Conclusion. The overall medication compliance rates are lower in patients with affective and psychotic symptoms; an increase in the number of affective, psychotic, behavioural disorders in patients with mild cognitive impairment correlates with low overall, social, emotional and behavioural compliance.

Keywords: mild cognitive impairment, compliance, drug treatment adherence, adherence to therapy.

For citation: Kovtun OP, Sidenkova AP, Izmozherova NV, Serdyuk OV, Vikhareva AA, Melnik AA, Rezaikin AV. Structure of the drug treatment adherence in elderly patients with mild cognitive impairment and psychopathological symptoms. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):44–53. DOI: 10.17816/KMJ2022-44.

Актуальность

Демографическая старость современного общества обуславливает активно возрастающий интерес исследователей к проблеме когнитивного снижения [1]. При этом количество публикаций по данной теме ежегодно экспоненциально растёт вслед за увеличивающимся интересом к деменции.

В настоящее время когнитивное расстройство позднего возраста понимают как феноменологически проявленное патологическое старение головного мозга [2]. Это позволяет рассматривать психические проявления старения мозга в клиническом континууме от додементного этапа к деменции. Такой подход актуализирует значение синдрома мягкого когнитивного снижения из-за высокой вероятности его трансформации в деменцию [1, 3].

Скорость развития деменции у людей с додементными когнитивными расстройствами воз-

растает при наличии коморбидной патологии (такой, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гиповитамины D и т.д.) [4–6], которую необходимо контролировать и сдерживать с помощью терапии. При этом у многих пациентов с когнитивным снижением есть некогнитивные психопатологические симптомы (аффективные, субпсихотические, поведенческие), которые усложняют структуру когнитивного синдрома и ухудшают его прогноз, в том числе за счёт коморбидных связей с соматическими факторами риска деменции [7].

С другой стороны, психопатологические симптомы, влияя на параметры психосоциального функционирования, часто сочетаются низкой готовностью пациентов следовать терапевтическим рекомендациям, внося свой вклад в ускорение когнитивного снижения [8], то есть низкая приверженность терапии оказывается

важным самостоятельным фактором, препятствующим коррекции когнитивного снижения.

По многочисленным данным, регулярный приём статинов, пероральных гипогликемических препаратов, коррекция веса уменьшают вероятность трансформации додементных когнитивных расстройств в деменцию у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ретинопатией, а своевременная коррекция артериальной гипертензии в среднем возрасте задерживает или останавливает когнитивное снижение в пожилом возрасте [9, 10]. Недаром направление «Предупреждение и снижение рисков развития деменции» выделено экспертами Всемирной организации здравоохранения в приоритетное направление борьбы с тяжёлыми когнитивными расстройствами, опережая направления «Диагностика, разработка биомаркёров, мониторинг заболевания» и «Медикаментозное и иное лечение» [11, 12].

Эффективность терапии, назначаемой для коррекции факторов риска когнитивного снижения, зависит не только от фармакологических свойств лекарственного средства, но и от комплаенса пациента, показатели которого среди пациентов с хроническими соматическими заболеваниями невелико [13]. По отдельным данным, распространённость нонкомплаенса среди пожилых пациентов общемедицинской сети достигает 30–60% [14, 15].

До настоящего времени отсутствует единое понимание явления «медикаментозный комплаенс». Некоторые авторы рассматривают его как количественно исчисляемое и поведенчески реализованное отражение лечебного взаимодействия, преломлённое через призму индивидуально-личностных особенностей пациента [16]. Другое определение комплаенса подразумевает некое внутреннее пространство больного, в пределах которого можно говорить о совпадении действий пациента с медицинскими рекомендациями [17].

По мнению А.С. Аведисовой, полный комплаенс — это «срединная точка на широком континууме степени приверженности больных к проводимой терапии (от полного или частичного сопротивления терапии до злоупотребления ею), которая является скорее желаемой целью...». «Нонкомплаенс к лечению, то есть всё, что меньше полного комплаенса, имеет много различных форм и нуждается в тщательном анализе и изучении» [13]. По мнению В.Д. Менделевича, медикаментозный комплаенс — сложная структура, которую составляют сенсорно-эмоциональный, логический, поведенческий компоненты [18]. Вне зависимости от

концептуальных различий в подходах к определению медикаментозного комплаенса, авторы единодушны в том, что на формирование медикаментозного комплаенса влияют разнообразные факторы, в том числе психопатологические симптомы, включённые в большой психопатологический синдром, и снижение познавательных функций [8, 13, 16, 18].

Таким образом, высокое распространение додементных расстройств, их неблагоприятный прогноз с высокой частотой перехода в слабоумие, полиморбидность с соматической патологией, которая является доказанным фактором риска формирования деменции, обуславливают необходимость адекватной коррекции всех имеющихся заболеваний, что повышает значение медикаментозного комплаенса и детерминирует необходимость изучения его структуры и связи с психическим состоянием пациентов.

Цель

Цель исследования — оценка структуры медикаментозного комплаенса у людей пожилого возраста с мягким когнитивным расстройством и психопатологическими симптомами.

Материал и методы исследования

Проведено наблюдательное исследование людей пожилого возраста (60–75 лет), находившихся под наблюдением в 2016–2019 гг. в Городской клинической больнице №6 и геронтологическом центре Свердловской областной клинической психиатрической больницы (г. Екатеринбург) с диагнозом «Мягкое когнитивное снижение» в соответствии с операциональными критериями синдрома мягкого когнитивного снижения. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1992) рубрика «Мягкое когнитивное снижение» отсутствует, наиболее близка к ней рубрика «Лёгкое когнитивное расстройство (F06.7)», предполагающая наличие чёткого этиологического фактора (инфекционного, травматического и др.) центрального или системного характера.

Для решения цели и задач исследования сформированы основная группа исследования и группа сравнения. Наличие психопатологических симптомов у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения, выявленных при настоящем обследовании, было критерием включения пациентов в основную группу исследования. Отсутствие психопатологических симптомов у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения позволило включить их в группу сравнения.

Таблица 1. Пол и возраст участников исследования

Группы исследования	Мужчины		Женщины		Медиана возраста (перцентиль), годы
	Абс.	%	Абс.	%	
Основная, n=189	30	15,9	159	84,1	69,0 (62,50÷73,00)
Сравнения, n=75	14	18,7	61	81,3	68,0 (61,00÷72,00)

Половозрастные характеристики участников групп исследования сопоставимы (табл. 1).

Применены клинико-психопатологический, психометрический, статистический методы исследования.

Для оценки когнитивного статуса использована Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE — от англ. Mini-Mental State Examination). Медианы итоговых баллов по шкале MMSE у пациентов основной группы и группы сравнения сопоставимы — 26,000 (26,000÷27,000) и 26,000 (26,000÷27,000); $p=0,623$.

Оценку психопатологических симптомов осуществляли в соответствии с результатами заполнения «Нейропсихологического опросника» (NPI — от англ. Neuropsychiatric).

Для оценки комплаентности заполняли опросник «Уровень комплаентности», позволивший выделить общую, социальную, поведенческую и эмоциональную комплаентность пациентов [19].

Расчёт статистических данных по полученным результатам осуществлён с помощью статистической компьютерной программы Statistica 7 for Windows. Количественные данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для оценки значимых различий качественных (параметрических) показателей применяли критерий согласия Пирсона χ^2 , для оценки статистически значимых различий количественных показателей, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали непараметрический t-критерий Манна-Уитни, точный метод Фишера с расчётом одно- и двустороннего варианта, для оценки статистически значимых различий изменений парных показателей применяли тесты Мак Нимара и Уилкоксона. Корреляционный анализ с расчётом коэффициентов корреляции Спирмена (r) позволил выявить корреляционные связи между показателями. При сравнении данных определяли достоверность различий между группами наблюдений p . Достоверность различий считали значимой при $p < 0,05$.

Рисунки выполнены с помощью Microsoft Excel и Microsoft Word.

На этапе планирования исследования проведена этическая экспертиза в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №3 от 27.11.2015).

Результаты

Применение клинико-психопатологического и психометрического методов позволило выявить психопатологические симптомы у пациентов основной группы исследования (табл. 2).

Среди пациентов основной группы по ведущему психопатологическому признаку выделены аффективная, психотическая, поведенческая подгруппы и подгруппа возбуждения. Вся психопатологическая симптоматика у пациентов основной группы проявлялась субклинически, её выявление оказалось возможным за счёт применения опросника NPI. Аффективная подгруппа включала субклинически выраженные депрессию/дисфорию, тревогу, апатию/равнодушие; психотическая — бредовые, галлюцинаторно-бредовые, галлюцинаторные синдромы, представленные субклинически; кластер возбуждения включал расторможенность, ажитацию/вербальную агрессию, раздражительность/неустойчивость настроения; поведенческий кластер — расстройство сна и поведения в ночное время, расстройство аппетита и пищевого поведения.

Подобное выделение психопатологических кластеров поддерживается рядом авторов. Оно позволяет с позиций дименсионального подхода оценить вклад психопатологических нарушений в динамику когнитивного расстройства. Названия психопатологических подгрупп (аффективная, психотическая, поведенческая, возбуждения), используемые в настоящей статье, носят характер условных обозначений (рис. 1).

Пациенты, участники настоящего исследования, наблюдались амбулаторно, посещали врача не реже 1 раза в 12 мес, получали при этом терапевтические рекомендации по основной (психопатологической) и сопутствующей (терапевтической патологии).

Уровни комплаентности участников настоящего исследования были представлены несколькими компонентами:

Таблица 2. Частота некогнитивных симптомов у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения в группах исследования (результаты заполнения опросника NPI).

Психопатологический симптом	Группы исследования				Критерий Пирсона χ^2
	Основная		Сравнения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Бред	68	36,0	0	0,0	0,000
Галлюцинации	12	6,3	0	0,0	0,000
Ажитация/агрессия	48	25,4	0	0,0	0,000
Депрессия/дисфория	77	40,7	0	0,0	0,000
Тревога	89	47,1	0	0,0	0,000
Апатия/равнодушие	52	27,5	0	0,0	0,000
Раздражительность/неустойчивость настроения	60	31,7	0	0,0	0,000
Расстройство сна и поведения в ночное время	95	50,3	0	0,0	0,000
Расстройство аппетита и пищевого поведения	68	36,0	0	0,0	0,000
Всего	189		75		—

Примечание: NPI (от англ. Neuropsychiatric Inventory) — нейropsychологический опросник.

**Рис. 1.** Распределение участников основной группы по некогнитивным подгруппам

— социальной комплаентностью как стремлением пациента соответствовать терапевтическим рекомендациям, детерминированным ориентацией на социальное одобрение;

— эмоциональной комплаентностью — готовностью соблюдать рекомендации вследствие повышенной впечатлительности и чувствительности;

— поведенческой комплаентностью — стремлением к точному следованию рекомендациям врача, направленным на преодоление болезни, воспринимаемой как препятствие.

Суммарный балл общего комплаенса в основной группе исследования составил $45,42 \pm 29,7$, в группе сравнения — $51,09 \pm 32,3$ балла ($p=0,031$). Расчёт экстенсивных показателей общего комплаенса в группах исследования позволил выделить пациентов с низким уровнем общей комплаентности (0–40 баллов), средним уровнем общей комплаентности (41–80 баллов) и высоким уровнем общей комплаентности (81–120 баллов) (рис. 2).

В основной группе исследования у половины участников определён низкий суммар-

**Рис. 2.** Распределение участников исследования по уровню комплаентности

ный балл общей комплаентности, менее чем у половины участников по суммарному баллу определялся средний уровень общей комплаентности, лишь у 4,8% участников выявлена высокая комплаентность по отношению к терапевтическим рекомендациям. Подавляющее большинство участников группы сравнения имеют средний уровень комплаентности, низкий уровень общей комплаентности выявлен лишь в трети случаев, высокая общая комплаентность — в 12,0% случаев, что значительно чаще, чем в основной группе ($p=0,041$).

Пациенты с общей низкой комплаентностью не соглашались с мнением врача в отношении

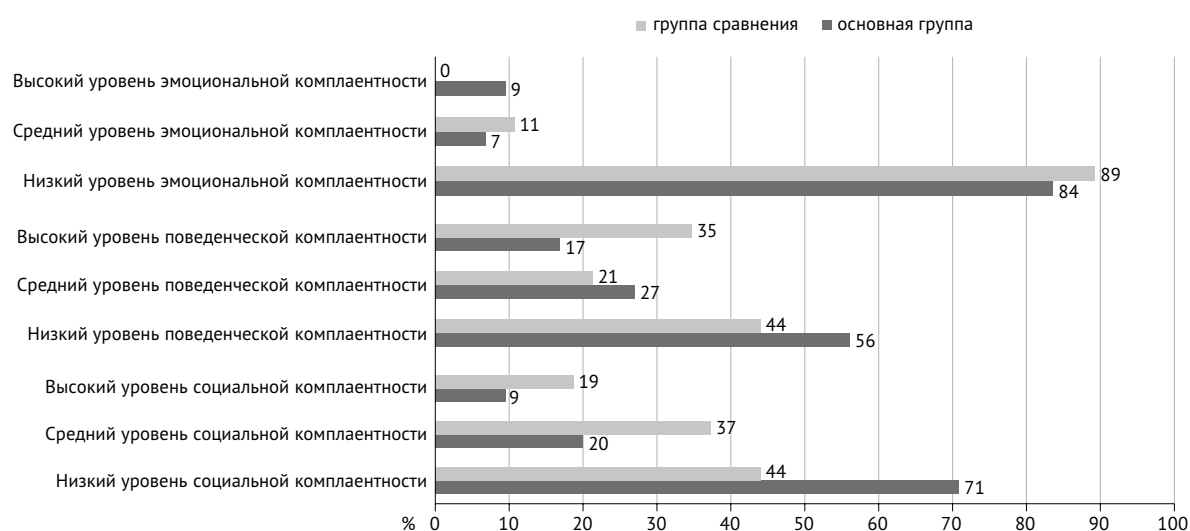


Рис. 3. Выраженность структурных компонентов комплаентности в группах исследования

диагноза, терапии основной и сопутствующей патологии, подвергали сомнению рекомендации, обесценивали их, склонны пренебрегать некоторыми аспектами рекомендованного лечения и потворствовать своим желаниям, предпочитая не прилагать усилий по выполнению врачебных рекомендаций.

Пациенты с высоким суммарным баллом общей комплаентности были готовы справляться с болезнью, ориентировались на достижение выздоровления, добросовестно выполняли рекомендации врача, соблюдали режим.

Поскольку комплаентность многокомпонентна, в группах исследования проведена оценка её составляющих: социальной, эмоциональной и поведенческой (рис. 3). Суммарный показатель по каждому виду комплаентности: 0–15 баллов — низкий показатель комплаентности, 16–29 баллов — средневывраженный показатель комплаентности, 30–40 баллов — значительно выраженный показатель комплаентности. Чем выше эти показатели, тем сильнее, устойчивее и глубже комплаентность пациентов.

В основной группе чаще встречались пациенты с низкими уровнями всех компонентов комплаентности (социального, поведенческого, эмоционального), наиболее уязвимой оказалась эмоциональная комплаентность этих больных. Причём частота низкой, средней и высокой комплаентности имела статистически значимые различия ($p=0,031$).

В группе сравнения представителей с высоким уровнем поведенческой комплаентности больше, чем со средней. Пациенты с низким уровнем социальной комплаентности ориентировались на собственные решения, часто отменяя рекомендованную терапию, прерывая её,

не советуясь с врачом, в любой ситуации стремились иметь собственное мнение, часто конфронтирующее с мнением врача.

Незначительное количество участников исследования с высоким уровнем социальной комплаентности стремились к доверительным отношениям с врачом, опирались на его мнение, были зависимыми от него и нуждались в поддержке. Они были озабочены впечатлением, которое производили на окружающих, в частности на врача, который воспринимался ими как значимое лицо, склонны советоваться с врачом по поводу беспокойств и сомнений, возникающих в процессе лечения.

Пациенты с низким уровнем поведенческой комплаентности предпочитали действовать в соответствии со своими желаниями, а не совершать усилий по выполнению врачебных требований и рекомендаций. Участники с высоким уровнем поведенческой комплаентности стремились к точному соблюдению врачебных рекомендаций, направленных на преодоление болезни, воспринимаемой как препятствие, они ориентировались на достижение цели в ситуации болезни — выздоровление, добросовестно выполняли рекомендации врача, соблюдали режим, врача воспринимали как коллегу, надеясь, что вместе смогут победить болезнь.

Пациенты с низким уровнем эмоциональной комплаентности ориентировались на рациональные и логичные способы преодоления болезни, часто подвергали сомнению врачебные рекомендации, склонны недооценивать тяжесть заболевания, упуская при этом возможные последствия и осложнения. Люди с высоким уровнем эмоциональной комплаентности всячески

Таблица 3. Распределение пациентов основной группы исследования по выраженности социальной, поведенческой и эмоциональной комплаентности.

Комплаентность	Психопатологическая подгруппа							
	Аффективная		Психотическая		Возбуждения		Поведенческая	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Низкий уровень социальной комплаентности	69	69,7	60	80	4	57,1	0	0
Средний уровень социальной комплаентности	23	23,2	7	9,3	2	28,6	4	50,0
Высокий уровень социальной комплаентности	7	7,1	6	8	1	14,3	4	50,0
Низкий уровень поведенческой комплаентности	63	63,6	38	50,7	4	57,1	0	0
Средний уровень поведенческой комплаентности	24	24,2	25	33,3	0	0	3	37,5
Высокий уровень поведенческой комплаентности	12	12,1	12	16	3	42,9	5	62,5
Низкий уровень эмоциональной комплаентности	73	73,7	69	92	7	100,0	7	87,5
Средний уровень эмоциональной комплаентности	9	9,1	3	4	0	0,0	1	12,5
Высокий уровень эмоциональной комплаентности	17	17,2	1	1,3	0	0,0	0	0,0
Всего	99		75		7		8	

способствовали процессу лечения, при этом излишне беспокоились о последствиях или возможных неудачах лечения, оповещали врача о своих переживаниях, были склоны часто посещать врача и консультироваться в отношении любых изменений самочувствия.

Неоднородность психопатологической структуры основной группы детерминирует необходимость сравнительного анализа комплаентности у представителей аффективной, психотической, поведенческой подгрупп и подгруппы возбуждения (табл. 3).

В аффективной психопатологической подгруппе лица с низким уровнем социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентности встречались в подавляющем большинстве случаев. В психотической подгруппе выявлена та же тенденция. В подгруппе возбуждения эмоциональная комплаентность была представлена только низким уровнем (100,0%), поведенческая комплаентность низкого и высокого уровней встречалась приблизительно в равных долях, социальная комплаентность была представлена всеми уровнями, с наибольшей частотой низкого уровня. В поведенческой подгруппе социальная комплаентность в половинных долях представлена средневыраженным и высоким уровнями, чаще присутствовал высокий уровень поведенческой комплаентности, чаще

встречался низкий уровень эмоциональной комплаентности (табл. 4).

Сравнительный анализ расчёта медиан суммарных баллов видов комплаентности показал статистически значимое снижение показателей социальной, поведенческой и эмоциональной комплаентности в аффективной психопатологической подгруппе основной группы в сравнении с поведенческой подгруппой, подгруппой возбуждения и группой сравнения. У пациентов психотической подгруппы выявлено статистически значимое снижение по параметру социальной комплаентности в сравнении с аналогичным показателем поведенческой подгруппы, подгруппы возбуждения и группы сравнения. Показатели комплаентности поведенческой подгруппы превышали аналогичные показатели всех других психопатологических подгрупп и группы сравнения, а по параметрам поведенческой комплаентности опережения статистически значимы. Анализ различных видов комплаентности у пациентов с некогнитивными психопатологическими симптомами показал их неоднородность.

Для исследования взаимосвязи психопатологических симптомов, включённых в структуру синдрома умеренного когнитивного расстройства, и выраженности комплаенса применён корреляционный анализ (рассчитывали точный

Таблица 4. Выраженность социальной, поведенческой и эмоциональной комплаентности в психопатологических подгруппах основной группы и в группе сравнения (медиана)

Комплаентность	Психопатологическая подгруппа основной группы				Группа сравнения	p
	Аффективный	Психотический	Возбуждения	Поведенческий		
Социальная	10,0* (6,0÷18,0)	12,0* (8,9÷15,0)	15,0 (15,0÷40,0)	27,5 (23,0÷33,75)	18,0 (10,0÷25,0)	0,043
Поведенческая	15,0* (9,0÷17,0)	15,0 (15,0÷26,1)	15,0 (15,0÷40,0)	32,000* (26,5÷35,0)	18,0 (7,0÷30,0)	0,039
Эмоциональная	10,0* (8,0÷20,0)	12,0 (8,9÷14,0)	14,0 (12,0÷15,0)	12,0 (11,25÷14,0)	12,0 (10,0÷14,0)	0,047
Всего	99	75	7	8	75	—

Примечание: *p < 0,05, критерий Манна–Уитни

Таблица 5. Корреляционные связи некогнитивных психопатологических симптомов и показателей комплаенса (коэффициент корреляции Спирмена)

Психопатологический симптом	Показатели комплаенса, r			
	Общая комплаентность	Социальная комплаентность	Поведенческая комплаентность	Эмоциональная комплаентность
Бредовые идеи	0,032	0,023	0,153	–0,044
Галлюцинации	0,097	0,101	0,147*	–0,067
Ажитация/агрессия	–0,331**	–0,229**	–0,589**	–0,468**
Сниженное настроение/дисфория	–0,512**	–0,381**	–0,227**	–0,553**
Тревога	–0,086	–0,265**	–0,166*	0,179
Апатия	–0,290**	–0,191*	–0,135	–0,395**
Раздражительность/неустойчивость настроения	–0,347**	–0,423**	–0,287**	–0,467**
Расстройство аппетита и пищевого поведения	0,102	0,089	0,112	0,078
Нарушение ночного сна и поведения в ночное время	0,101	0,092	0,073	0,042

Примечание: p < 0,001; *слабая корреляционная связь; **средняя корреляционная связь.

коэффициент корреляции Спирмена для непараметрических показателей; табл. 5).

Исходя из корреляционных связей, наименее привержены терапии по показателю общей комплаентности лица со сниженным настроением, ажитацией, агрессией и аффективно неустойчивые.

Обсуждение

Проведённое наблюдательное исследование пациентов старшего возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения и психопатологическими расстройствами выявило различия в структуре медикаментозного комплаенса у пациентов с психопатологическими симптомами и без них. Обнаружено, что суммарные показатели медикаментозного комплаенса ниже у людей с психопатологическими симптомами, особенно аффективными и психотическими. В основной группе чаще встречались паци-

енты с низкими уровнями социальной, поведенческой и эмоциональной комплаентности, наиболее уязвимой оказалась эмоциональная комплаентность этих больных. В аффективной и психотической подгруппах пациенты с низким уровнем социальной, поведенческой и эмоциональной комплаентности встречались в подавляющем большинстве случаев и достоверно чаще, чем у людей с сопоставимым когнитивным статусом без психопатологических расстройств.

Анализ заполнения опросника «Уровни комплаентности» выявил неоднородность групп исследования по показателям комплаентности и позволил выделить подгруппы с низкой, средневыраженной и высокой комплаентностью. Статистически подтверждено, что при снижении общей, социальной, поведенческой и эмоциональной комплаентности нарастает выраженность психопатологических расстройств:

ажитации/агрессии, снижения настроения/дисфории, раздражительности/неустойчивости настроения. Нарастание апатии коррелирует с низкой общей, социальной и эмоциональной комплаентностью. Интенсивность тревоги коррелирует с низкой поведенческой и эмоциональной комплаентностью. Статистически значимые корреляционные связи обнаружены между психотическими симптомами (бредом и галлюцинациями) и малой поведенческой комплаентностью.

Выводы

1. Медикаментозный комплаенс у пациентов старшего возраста с додементными когнитивными расстройствами неоднороден по структуре.

2. Готовность пациентов старшего возраста с мягким когнитивным снижением следовать терапевтическим рекомендациям по психофармакотерапии и соматической терапии ниже у людей с тревожными, депрессивными и психотическими симптомами, выраженными субклинически, чем у пациентов с сопоставимым когнитивным снижением без психопродуктивной симптоматики.

3. Нарастание аффективных, психотических, поведенческих расстройств у пациентов с мягким когнитивным снижением коррелирует с низкой общей, социальной, эмоциональной и поведенческой комплаентностью.

Участие авторов. А.П.С. и Н.В.И. — разработка дизайна исследования, участие в наборе материала, обсуждение результатов, написание статьи; О.П.К., О.В.С. и А.А.В. — разработка дизайна исследования, обсуждение результатов, написание статьи; А.А.М. и А.В.Р. — участие в наборе материала, статистическая обработка данных, обсуждение результатов, написание статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, Bakardjian H, Benali H, Bertram L, Blennow K, Broich K, Cavado E, Crutch S, Dartigues JF, Duyckaerts C, Epelbaum S, Frisoni GB, Gauthier S, Genthon R, Gouw AA, Habert MO, Holtzman DM, Kivipelto M, Lista S, Molinuevo JL, O'Bryant SE, Rabinovici GD, Rowe C, Salloway S, Schneider LS, Sperling R, Teichmann M, Carrillo MC, Cummings J, Jack CR Jr; Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC,

USA. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016;12(3):292–323. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.02.002.

2. Мякотных В.С., Остапчук Е.С., Мещанинов В.Н., Сиденкова А.П., Боровкова Т.А., Тоггашов М.Н., Щербakov Д.Л. *Патологическое старение: основные «мишени», возраст-ассоциированные заболевания, гендерные особенности, геропрофилактика*. М.: Новый формат; 2021. 342 с. [Myakotnykh VS, Ostapchuk ES, Meshchaninov VN, Sidenkova AP, Borovkova TA, Toggashov MN, Shcherbakov DL. *Patologicheskoe starenie: osnovnye «misheni», vozrast-assotsiirovannye zabolevaniya, gendernye osobennosti, geroprofilaktika*. (Pathological aging: main “targets”, age-associated diseases, gender characteristics, geroprophylaxis.) Moskva: Novyj format; 2021. 342 p. (In Russ.)]

3. Reinhardt MM, Cohen CI. Late-life psychosis: diagnosis and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(2):1. DOI: 10.1007/s11920-014-0542-0.

4. Сиденкова А.П. Динамический анализ социально-психологических факторов комплаенса длительной противодementia терапии. *Психиатрия*. 2016;(1):27–33. [Sidenkova AP. Dynamic analysis of psychosocial factors of compliance for a long therapy of dementia. *Psikhiatriya*. 2016;(1):27–33. (In Russ.)]

5. Kamaradova D, Latalova K, Prasko J, Kubinek R, Vrbova K, Mainerova B, Cinculova A, Ociskova M, Holubova M, Smoldasova J, Tichackova A. Connection between self-stigma, adherence to treatment, and discontinuation of medication. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1289–1298. DOI: 10.2147/PPA.S99136.

6. Rosa MA, Marcolin MA, Elkins H. Evaluation of the factors interfering with drug treatment compliance among Brazilian patients with schizophrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2005;27(3):178–184. DOI: 10.1590/S1516-44462005000300005.

7. Сердюк О.В., Сиденкова А.П., Хилук Д.А. Клинико-динамические особенности и прогностическое значение психопатологических симптомов при синдроме мягкого когнитивного снижения. *Психиатрия*. 2021;19(2):17–29. [Serdyuk OV, Sidenkova AP, Khiliuk DA. Clinical and Dynamic Features and Prognostic Value of Non-Cognitive Psychopathological Symptoms in Mild Cognitive Impairment (MCI). *Psikhiatriya*. 2021;19(2):17–29. (In Russ.)] DOI: 10.30629/2618-6667-2021-19-2-17-28.

8. Лутова Н.Б. Комплаенс и психопатологическая симптоматика. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2012;(3):59–65. [Lutova NB. Compliance and psychopathological symptoms. *VM Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2012;(3):59–65. (In Russ.)]

9. Ma F, Wu T, Miao R, Xiao YY, Zhang W, Huang G. Conversion of mild cognitive impairment to dementia among subjects with diabetes: a population-based study of incidence and risk factors with five years of follow-up. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(4):1441–1449. DOI: 10.3233/JAD-141566.

10. Coca A, Monteagudo E, Doménech M, Camafort M, Sierra C. Can the treatment of hypertension in the middle-aged prevent dementia in the elderly? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(2):97–104. DOI: 10.1007/s40292-016-0144-5.

11. *GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014*. WHO; 2014. 302 p.

12. Wu L, Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep*. 2017;7:41317. DOI: 10.1038/srep41317.

13. Аведисова А.С. Проблемы длительной терапии хронических заболеваний: комплаенс — отказ от терапии — мотивация к лечению. *Эффективная фармако-терапия*. 2012;(48):64–70. [Avedisova AS. The problems of long-term therapy of chronic diseases: compliance — refusal of therapy — motivation for treatment. 2012;(48):64–70. (In Russ.)]

14. Nelson AM, Wood SD, Brown S, Alafuzoff I, Bigio EH. *Improving patient satisfaction now: how to earn patient and payer loyalty*. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers Inc.; 1997. 342 p.

15. Cerkoney KA, Hart LK. The relationship between the health belief model and compliance of persons with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1980;3(5):594–598. DOI: 10.2337/diacare.3.5.594.

16. Сиденкова А.П., Изможерова Н.В., Сердюк О.В., Коврижных И.В., Сайфуллина А.М., Гарифуллина Э.Р. Теоретические аспекты проблемы комплаенса. *Уральский медицинский журнал*. 2019;(14):5–12. [Sidenkova AP, Izmozherova NV, Serdyuk OV, Kovrizhnykh IV,

Saifullina AM, Garifullina ER. Theoretical aspects of the compliance problem.. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2019;(14):5–12. (In Russ.)] DOI: 10.25694/URMJ.2019.14.05.

17. Anderson RM. Patient empowerment and the traditional medical model. A case of irreconcilable differences? *Diabetes Care*. 1995;18(3):412–415. DOI: 10.2337/diacare.18.3.412.

18. Менделевич В.Д. *Клиническая и медицинская психология*. Практическое руководство. М.: МЕД-пресс; 1988. 592 с. [Mendelevich VD. *Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya*. Prakticheskoe rukovodstvo. (Clinical and medical psychology. Practical guide.) Moscow: MEDpress; 1988. 592 p. (In Russ.)]

19. Кадыров Р.В., Асриян О.Б., Ковальчук С.А. *Опросник «Уровень комплаентности»* Владивосток: Мор. гос. ун-т; 2014. 74 с. [Kadyrov RV, Asriyan OB, Koval'chuk SA. *Oprosnik "Uroven' komplaentnosti"*. (Questionnaire "Compliance level"). Vladivostok: Por. gos. un-t; 2014. 74 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Ковтун Ольга Петровна, чл.-кор. РАН, докт. мед. наук, проф., ректор, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; kovtun@usma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Сиденкова Алёна Петровна, докт. мед. наук, доц., зав. каф., каф. психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; sidenkovs@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>

Изможерова Надежда Владимировна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; nadezhda_izm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Сердюк Олег Викторович, врач-психиатр, ГАУЗ «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница»; ovs1303@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9536-0329>

Вихарева Анна Андреевна, асс., каф. фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; anna1993vi@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>

Мельник Алёна Александровна, ординатор, каф. психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; alena.melnik.94@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-6603>

Резайкин Алексей Васильевич, канд. мед. наук, доц., каф. медицинской физики, информатики и математики, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; alexrez@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8665-5299>

Author details

Olga P. Kovtun, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, D.Sc. (Med.), Prof., Rector, Ural State Medical University; kovtun@usma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Alena P. Sidenkova, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Head, Depart. of Psychiatry, Psychotherapy and Narcology, Ural State Medical University; sidenkovs@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>

Nadezhda V. Izmozherova, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Head, Depart. of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University; nadezhda_izm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Oleg V. Serdyuk, MD, psychiatrist, Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital; ovs1303@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9536-0329>

Anna A. Vikhareva, MD, Assistant, Depart. of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University; anna1993vi@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>

Alena A. Melnik, MD, Assistant, Depart. of Psychiatry, Psychotherapy and Narcology, Ural State Medical University; alena.melnik.94@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-6603>

Alexey V. Rezaikin, MD, Assoc. Prof., Depart. of Medical Physics, Informatics and Mathematics, Ural State Medical University; alexrez@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8665-5299>

Особенности восстановления синусового ритма у пациентов с неклапанной пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий и перенесённой инфекцией COVID-19 на фоне железодефицитной анемии

М.Х. Валеев^{1*}, Н.Р. Хасанов²

¹Пестречинская центральная районная больница, с. Пестрецы, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. В настоящее время в литературе нет убедительных данных о влиянии сниженного уровня гемоглобина на восстановление ритма у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий. Актуальным является изучение особенностей восстановления ритма у пациентов с анемией и фибрилляцией предсердий при инфекции COVID-19.

Цель. Изучение влияния железодефицитной анемии на скорость восстановления синусового ритма и необходимую для этого дозу амиодарона у пациентов с неклапанной пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий и перенесённой инфекцией COVID-19.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 63 пациента в возрасте от 53 до 94 лет (средний возраст 60,8±10,9 года): 26 (41,3%) мужчин и 37 (58,7%) женщин. Пациенты были разделены на группы по наличию железодефицитной анемии и стадии поражения лёгких по данным компьютерной томографии. Критерии включения: пароксизмальная/персистирующая форма неклапанной фибрилляции предсердий, перенесённая COVID-инфекция (согласно документации). Учитывали анамнестические и лабораторно-инструментальные показатели, лечение. Статистический анализ проведён в программе Statistica 13.3. Данные выражены в виде $M \pm \sigma$ или $Me [Q_1; Q_3]$. Для оценки достоверности различий применяли критерии Стьюдента, Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Для сравнения номинальных данных использованы χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, критерий Фишера. Связь между параметрами оценивали с помощью корреляции Пирсона или Спирмена. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На восстановление ритма пациентам с нормальным уровнем гемоглобина понадобилось 10 [4; 13] ч, с анемией — 5,5 [2; 10] ч ($p=0,044$). У пациентов с COVID-19-пневмонией выявлена прямая корреляция между степенью поражения лёгких и дозой амиодарона ($r=0,33$, $p < 0,05$), а также временем восстановления синусового ритма ($r=0,48$, $p < 0,05$).

Вывод. Наличие железодефицитной анемии у пациентов с перенесённой COVID-инфекцией и неклапанной фибрилляцией предсердий ассоциировано с меньшим временем и меньшей дозой амиодарона, необходимыми для успешного восстановления синусового ритма, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина; у пациентов с большей выраженностью поражения лёгких COVID-инфекцией для восстановления синусового ритма необходимы больше времени и бо́льшая доза амиодарона.

Ключевые слова: COVID-19-пневмония, анемия, фибрилляция предсердий, кардиоверсия.

Для цитирования: Валеев М.Х., Хасанов Н.Р. Особенности восстановления синусового ритма у пациентов с неклапанной пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий и перенесённой инфекцией COVID-19 на фоне железодефицитной анемии. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):54–62. DOI: 10.17816/KMJ2022-54.

*Для переписки: vmh89@mail.ru

Поступила 27.09.2021; принята в печать 01.11.2021;
опубликована 15.02.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: vmh89@mail.ru

Submitted 27.09.2021; accepted 01.11.2021;
published 15.02.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-54

Features of sinus rhythm restoration in patients with paroxysmal and persistent non-valvular atrial fibrillation and previous COVID-19 infection in iron-deficiency anaemiaM.Kh. Valeev^{1*}, N.R. Khasanov²¹Pestrechinsky Central District Hospital, Pestretsy, Russia;²Kazan State Medical University, Kazan, Russia**Abstract**

Background. Currently, there are conclusive data in the literature on the effect of reduced haemoglobin concentration on sinus rhythm restoration in patients with nonvalvular atrial fibrillation. It is relevant to study the features of rhythm restoration in patients with anaemia and atrial fibrillation in COVID-19 infection.

Aim. To study the effects of iron-deficiency anaemia on sinus rhythm restoration rate and the dose of amiodarone required for this in patients with paroxysmal and persistent non-valvular atrial fibrillation and previous COVID-19 infection.

Methods. The study included 63 patients aged between 53 and 94 years (mean age 60.8±10.9 years): 26 men (41.3%) and 37 women (58.7%). The patients were divided into groups according to the presence of anaemia and computed tomography staging (CT severity score) of lung damage. Criteria for inclusion: paroxysmal or persistent non-valvular atrial fibrillation; previous COVID-infection (according to the documents, medical records). We took into account medical histories, laboratory and instrumental findings, as well as treatment. The statistical analysis was performed by using the Statistica 13.3 software. The obtained data were presented as $M \pm \sigma$ or $Me [Q_1; Q_3]$. The differences between the indicators were assessed using Student's t test, the Mann–Whitney U test and the Kruskal–Wallis H test. Nominal variables were compared by using Pearson's χ^2 test with Yates correction or Fisher's criterion. The relationship between the parameters was assessed using the Pearson's or Spearman's correlation coefficient. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. The patients with normal haemoglobin concentration restored sinus rhythm for 10 [4; 13] hours and the patients with iron-deficiency anaemia — for 5.5 [2; 10] hours ($p=0.044$). In patients with COVID-19 pneumonia, we found a direct correlation between the degree of lung damage and the dose of amiodarone ($r=0.33$, $p < 0.05$), as well as the time of sinus rhythm restoration ($r=0.48$, $p < 0.05$).

Conclusion. The presence of iron-deficiency anaemia in patients with previous COVID-19 infection and paroxysmal and persistent non-valvular atrial fibrillation is associated with a shorter time and a lower dose of amiodarone required for successful sinus rhythm restoration in comparison to patients with normal haemoglobin concentration; in patients with more severe lung damage caused by COVID-19 pneumonia, it takes more time and a large dose of amiodarone for sinus rhythm restoration.

Keywords: COVID-19 pneumonia, anemia, atrial fibrillation, cardioversion.

For citation: Valeev MKh, Khasanov NR. Features of sinus rhythm restoration in patients with paroxysmal and persistent non-valvular atrial fibrillation and previous COVID-19 infection in iron-deficiency anaemia. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):54–62. DOI: 10.17816/KMJ2022-54.

Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее распространённым формам нарушения ритма сердца и встречается в общей популяции в 1–2% случаев, причём с возрастом заболеваемость данной патологией растёт [1]. Пароксизмы ФП составляют более 1/3 всех госпитализаций по поводу нарушений ритма [2]. Известно, что стаз крови в левом предсердии при ФП ведёт к гиперкоагуляции и повышению риска тромботических осложнений — системных тромбоэмболий, ишемического инсульта. Согласно современным подходам к ведению пациентов с ФП, предпочтительно восстановление синусового ритма [3].

Более 200 млн человек во всём мире перенесли новую коронавирусную инфекцию

COVID-19 [4]. Хотя первичные симптомы COVID-19 в подавляющем большинстве случаев могут иметь респираторный характер, в нескольких исследованиях указали на внелёгочные эффекты вируса [4–6]. Это явление, вероятно, возникает из-за кумулятивного эффекта гипервоспалительной реакции организма и повсеместного присутствия в основных органах клеточного рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа, который вирус SARS-CoV-2 использует для входа в клетки [7].

Из всех систем, которые могут быть затронуты вирусом, возможно, наиболее распространённые внелёгочные осложнения могут развиваться в сердечно-сосудистой системе, с такими осложнениями, как повреждение миокарда, кар-

диомиопатия, острый коронарный синдром, кардиогенный шок, острое лёгочное сердце, тромботические осложнения и аритмии [8].

Наджелудочковые аритмии — наиболее часто встречающиеся аритмии у пациентов с COVID-19 [9]. Согласно достаточно крупному исследованию, включавшему 517 пациентов с COVID-19-пневмонией, аритмии различного генеза были обнаружены у 20,5% пациентов. Наиболее частой формой была ФП: 10% случаев [10].

Метаболизм железа и анемия могут играть важную роль в синдроме полиорганной дисфункции при COVID-19. К примеру, согласно данным М.Н. Копиной и Ю.Г. Гаевского (2013), у 30,2% пациентов с железодефицитной анемией выявлен латентный гиперкоагуляционный синдром [11]. Метаанализ Е.Р. Taneri и соавт. (2020) включал 189 уникальных исследований с данными 57 563 пациентов с COVID-19 [12]. Среди поступивших в реанимацию уровень гемоглобина был ниже у пациентов старшего возраста. Более тяжёлое течение пневмонии зарегистрировано среди пациентов с более низким уровнем гемоглобина.

Учитывая гиперкоагуляционный фон как при ФП, так и при COVID-19, остро встаёт вопрос о необходимости скорейшего восстановления синусового ритма. Препаратом выбора, согласно последним рекомендациям по лечению пациентов с ФП, служит амиодарон [1]. Однако на данный момент в доступной литературе нет убедительных данных о влиянии сниженного уровня гемоглобина на восстановление ритма у пациентов с неклапанной формой ФП. Таким образом, представляется актуальным изучение особенностей восстановления ритма у пациентов с анемией и ФП при инфекции COVID-19.

Цель

Изучение влияния железодефицитной анемии на скорость восстановления синусового ритма и необходимую для этого дозу амиодарона у пациентов с неклапанной пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий и перенесённой инфекцией COVID-19.

Материал и методы исследования

В наблюдательном исследовании приняли участие 63 пациента в возрасте от 53 до 94 лет (средний возраст $60,5 \pm 11,1$ года), госпитализированных в отделение кардиологии медсанчасти Казанского государственного федерального университета с эпизодом ФП. Среди включённых пациентов были 26 (41,3%) муж-

чин и 37 (58,7%) женщин. Все пациенты ранее перенесли новую коронавирусную инфекцию с разными сроками давности.

Диагноз ФП был установлен согласно действующим рекомендациям Российского кардиологического общества по данным анамнеза, объективного исследования и электрокардиографии [1]. Из 63 пациентов у 56 (88,9%) человек была пароксизмальная ФП, у 7 (11,1%) — персистирующая форма. У 30 пациентов (первая группа) уровень гемоглобина и сывороточного железа был в пределах нормы ($136,6 \pm 9,4$ г/л и $19,15$ [16,5; 22,3] мкмоль/л соответственно), вторую группу составили 33 пациента с признаками анемии (показатели гемоглобина у мужчин менее 130 г/л, у женщин — менее 120 г/л). Средний уровень гемоглобина во второй группе составил $102,9 \pm 8,07$ г/л, сывороточного железа — $8,4$ [7,7; 9] мкмоль/л.

Были определены следующие критерии включения в исследование:

- пароксизмальная или персистирующая форма неклапанной ФП;
- медикаментозная кардиоверсия амиодароном;
- перенесённая новая коронавирусная инфекция;
- подписанное пациентом, информированное согласие.

Критерии не включения в исследование:

- инфаркт миокарда, перенесённый не ранее 1 мес до включения в исследование;
- инсульт в течение последних 6 мес;
- онкологические заболевания в активной стадии;
- гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия.

Критерии исключения из исследования:

- развитие серьёзного сердечно-сосудистого события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт);
- отзыв пациентом информированного согласия.

У всех пациентов были собраны данные анамнеза, включая перенесённые заболевания, наличие симптомов ФП на момент осмотра и их длительность (часы), наличие ранее зарегистрированных пароксизмов ФП и время с момента последнего эпизода до госпитализации (в месяцах), давность перенесённой COVID до момента поступления в стационар (в месяцах). Перенесённая инфекция COVID-19 была установлена по представленной выписке.

При наличии COVID-пневмонии регистрировали степень тяжести поражения лёгких по

данным предоставленных медицинских документов. Информация о поражении лёгких отсутствовала у 14 пациентов, у 8 пациентов по данным рентгеновской компьютерной томографии не было выявлено поражение лёгких, у 41 пациента определено поражение лёгких КТ 1–4.

Рассчитывали риск инсульта и системных эмболий по шкале CHA2DS2-Vasc¹ в баллах.

Всем пациентам был рассчитан индекс массы тела (кг/м²), проведены следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови (уровни глюкозы, креатинина, мочевины, калия), анализ крови на определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ, мЕД/л) и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, нг/мл).

Всем пациентам проводили эхокардиографию с определением объёма левого предсердия, конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечного систолического размера (КСР) ЛЖ, фракции выброса ЛЖ, систолического давления в лёгочной артерии, массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), признаков диастолической дисфункции ЛЖ.

Для восстановления синусового ритма пациентам внутривенно капельно вводили амиодарон из расчёта 5 мг/кг, при необходимости суточная доза могла быть увеличена максимально до 15 мг/кг. Мы учитывали дозу амиодарона, использованную для фармакологической кардиоверсии, и время от начала введения амиодарона до восстановления синусового ритма (часы).

Статистический анализ проведён с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft, Inc). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные были представлены в виде средних арифметических величин и их стандартных отклонений ($M \pm \sigma$). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы, 25% и 75% квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$). При сравнении средних величин в нормально распределённых совокупностях количественных данных рассчитывали t-критерий Стьюдента, а в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использо-

вали U-критерий Манна–Уитни. Статистическую значимость различий количественных показателей при ненормальном распределении оценивали с помощью критерия Краскела–Уоллиса.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, использовали коэффициент корреляции Пирсона, при отсутствии нормального распределения — ранговую корреляцию Спирмена. При значении коэффициента корреляции $\leq 0,19$ корреляционная связь была очень слабой, при значении $0,20–0,29$ — слабой, при $0,30–0,49$ — умеренной, при $0,50–0,69$ — средней, при значении $>0,70$ — сильной. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса либо точного критерия Фишера. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Результаты

Среди 63 пациентов, включённых в исследование, у большинства во время пароксизма ФП были те или иные жалобы, и только у 6 (9,5%) человек ФП носила бессимптомный характер. Всем пациентам был определён риск развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA2DS2-VASc. Сумма баллов <2 была определена у 16 (61,5%), ≥ 2 баллов — у 10 (38,5%) мужчин; сумма баллов <3 была у 2 (64,9%), ≥ 3 баллов — у 13 (35,1%) женщин.

У 19 (30,2%) человек отмечен нормальный индекс массы тела, у 35 (55,6%) пациентов был избыточный вес, ожирение 1-й степени — у 6 (9,5%) человек, 2-й степени — у 2 (3,2%), 3-й степени — у 1 (1,6%) человека.

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что в первой группе сахарным диабетом 2-го типа (СД2) страдали 12 (40%) пациентов, артериальной гипертензией — 22 (73,3%) пациента, 5 (16,7%) пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда, 6 (20%) пациентов — острое нарушение мозгового кровообращения. Во второй группе СД2 зарегистрирован у 17 пациентов (51,5%, $p > 0,05$), артериальная гипертензия — у 29 человек (87,9%, $p > 0,05$), инфаркт миокарда перенесли 7 человек (21,2%, $p > 0,05$), острое нарушение мозгового кровообращения — 5 пациентов (15,2%, $p > 0,05$). Частота СД2, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в группах не различалась.

¹ CHA2DS2-Vasc — шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Таблица 1. Клинические и лабораторные показатели в группах пациентов

Параметры	Первая группа (n=30)	Вторая группа (n=33)	p
Возраст, годы	58,6±11,2	62,9±11,1	>0,05
Давность перенесённой инфекции COVID-19, мес	3 [2; 4]	3 [2; 5]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	26,2 [24,7; 27,4]	25,6 [24,8; 27,5]	>0,05
Гемоглобин, г/л	136,6±9,4	102,9±8,07	0,001
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,82±0,6	3,83±0,5	0,001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	256,9±57,4	256,5±60,9	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,74 [5,17; 7,2]	6,1 [5,34; 7,5]	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	67,8±19,7	69±15,4	>0,05
Мочевина, ммоль/л	5,96 [4,8; 7]	5,88 [4,5; 6,9]	>0,05
Калий, ммоль/л	4,14±0,26	4,1±0,42	>0,05
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	2,06 [1,19; 3,32]	1,65 [0,8; 3,24]	>0,05
NT-proBNP при поступлении, нг/мл	171,5 [120; 300]	356 [130; 546]	0,022
NT-proBNP через 1 мес, нг/мл	77,5 [60; 97]	112 [80; 211]	0,011
Сывороточное железо, мкмоль/л	8,1±1,2	7,9±1,13	>0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид.

На момент поступления обследованных в стационар давность заболевания COVID-19 составила от 1 до 9 мес (медиана 3 [2; 4] мес). Различий между первой и второй группами выявлено не было ($p > 0,05$). Вместе с тем, при сравнении данных эхокардиографии и лабораторных показателей установлено, что ММЛЖ, сывороточный уровень NT-proBNP как при поступлении, так и через месяц после восстановления ритма во второй группе были достоверно выше, чем в первой (табл. 1, 2).

Следует отметить, что диастолическая дисфункция ЛЖ чаще встречалась во второй группе — 18 (54,5%) пациентов, тогда как в первой группе была выявлена лишь у 8 человек (26,7%, $p = 0,047$).

Всем пациентам при поступлении проводили фармакологическую кардиоверсию внутривенным введением амиодарона. Синусовый ритм был восстановлен у 56 человек. Большинство пациентов, у которых не удалось восстановить ритм, оказались в первой группе (6 пациентов, 20%) и только 1 (3,03%) человек — во второй группе ($p = 0,04$).

Кроме того, нами было обнаружено, что доза амиодарона, приведшая к успешному восстановлению синусового ритма, в группе пациентов с анемией была ниже. В первой группе медиана применённой дозы амиодарона составила 600 [450; 800] мг, во второй — 450 [300; 600] мг ($p = 0,018$). Аналогичные результаты получены и в отношении времени от начала введения амиодарона до восстановления синусового ритма. В первой группе медиана време-

Таблица 2. Эхокардиографические параметры у пациентов в группах исследования

Параметры	Первая группа (n=30)	Вторая группа (n=33)	p
ММЛЖ, г	123,1±20,9	141,5±39,1	0,025
Объём ЛП, мл	71,5 [63; 75]	75 [60; 90]	>0,05
ФВ ЛЖ, %	59,5 [57; 62]	58 [56; 61]	>0,05
КДР ЛЖ, см	5,04±0,44	4,95±0,52	>0,05
КСР ЛЖ, см	3,3 [3,2; 3,7]	3,4 [3; 3,7]	>0,05
СДЛА, мм рт.ст.	31 [28; 37]	32 [29; 38]	>0,05

Примечание: ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии.

ни составила 10 [4; 13] ч, во второй — 5,5 [2; 10] ч ($p = 0,044$).

Корреляционный анализ продемонстрировал прямую умеренную связь между уровнем гемоглобина и применённой дозой амиодарона ($r = 0,38$, $p = 0,004$), а также временем, необходимым для восстановления синусового ритма ($r = 0,35$, $p = 0,008$), у всех включённых в исследование пациентов. Время восстановления ритма прямо коррелировало и с возрастом пациентов ($r = 0,39$, $p = 0,003$), а доза амиодарона обратно коррелировала с КСР ЛЖ ($r = -0,36$, $p = 0,007$). Весьма интересной представляется выявленная обратная корреляция времени восстановления ритма и дозы амиодарона с давностью перенесённой инфекции COVID-19

Таблица 3. Клинические и лабораторно-инструментальные параметры пациентов с различной степенью поражения лёгких

Параметры	Первая подгруппа (КТ 1, n=16)	Вторая подгруппа (КТ 2, n=18)	Третья подгруппа (КТ 3 и КТ 4, n=7)	Уровень достоверности
NT-proBNP при поступлении, нг/мл	187,5 [145,5; 370]	343 [130; 440]	120 [100; 580]	$p > 0,05$
NT-proBNP через 1 мес, нг/мл	101,5 [62; 211,5]	94,5 [69; 178]	65 [64; 165]	$p > 0,05$
Гемоглобин, г/л	103,5 [97,5; 125]	110,5 [98; 137]	112 [101; 131]	$p > 0,05$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,91 [3,66; 4,41]	4,1 [3,56; 4,76]	4,21 [3,26; 5,22]	$p > 0,05$
ТТГ, мМЕ/л	3,1 [1,69; 4,01]	2,13 [0,6; 5,7]	0,9 [0,5; 1,1]	$p=0,06$
ММЛЖ, г	113 [106; 153,5]	132,5 [110; 152]	155 [125; 176]	$p > 0,05$
КДР ЛЖ, см	4,8 [4,6; 5,15]	5,2 [4,6; 5,4]	4,9 [4,7; 5,1]	$p > 0,05$
КСР ЛЖ, см	3,3 [3,2; 3,55]	3,65 [2,9; 3,7]	3,3 [3,1; 3,7]	$p > 0,05$
Объём ЛП, мл	71 [59,5; 79,5]	71,5 [63; 90]	74 [65; 93]	$p > 0,05$
СДЛА, мм рт.ст.	30 [27,5; 37]	30,5 [28; 42]	37 [30; 44]	$p > 0,05$
Доза амиодарона, мг	450 [150; 450]	600 [300; 600]	600 [550; 600]	$p_{1-3}=0,04$
Время восстановления ритма, ч	3 [2; 5]	7 [3; 12]	10 [8; 10]	$p_{1-3}=0,04$

Примечание: КТ 1–4 — степень поражения лёгких по данным компьютерной томографии; NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид; ТТГ — тиреотропный гормон; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; КДР — конечный диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; КСР — конечный систолический размер; ЛП — левое предсердие; СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии.

($r=-0,31$, $p=0,022$ и $r=-0,3$, $p=0,025$ соответственно).

В первой группе была определена прямая корреляция времени восстановления синусового ритма с возрастом пациентов ($r=0,6$, $p=0,02$). Кроме того, выявлена корреляция возраста с индексом массы тела ($r=-0,43$, $p=0,02$) и ММЛЖ ($r=0,4$, $p=0,03$). Во второй группе отмечена обратная корреляция между дозой амиодарона и КСР ЛЖ ($r=-0,45$, $p=0,009$). Помимо этого, была установлена прямая корреляция между содержанием эритроцитов в крови и такими эхокардиографическими параметрами, как КСР ЛЖ и КДР ЛЖ ($r=0,42$, $p=0,02$ и $r=0,44$, $p=0,01$ соответственно), и обратная корреляция между уровнями гемоглобина и ТТГ ($r=-0,38$, $p=0,03$).

Пациенты, перенёсшие пневмонию на фоне COVID-19, были разделены на три подгруппы по степени выраженности поражения лёгких. В первую группу вошли 16 пациентов с КТ 1, во вторую группу — 18 пациентов с КТ 2. Поскольку объём поражения КТ 4 был только у 1 пациента, третью группу составили 7 пациентов с КТ 3 и КТ 4. Данные лабораторных и эхокардиографических параметров, а также применённой дозы амиодарона и времени до восстановления синусового ритма представлены в табл. 3.

Нами было выявлено, что между первой и третьей подгруппами пациентов существу-

ет статистически достоверное различие таких параметров, как время восстановления синусового ритма и эффективная доза амиодарона, необходимая для восстановления синусового ритма. Корреляционный анализ показал, что у пациентов, перенёсших пневмонию на фоне COVID-19, есть прямая умеренная связь между степенью поражения лёгких по данным компьютерной томографии и дозой амиодарона ($r=0,33$, $p < 0,05$), а также временем восстановления синусового ритма ($r=0,48$, $p < 0,05$). Кроме того, следует отметить тенденцию к наименьшему уровню ТТГ среди пациентов с наибольшим поражением лёгких.

Пациенты первой подгруппы заявляли об отсутствии повторных эпизодов аритмии за время наблюдения (12 мес). В то же время почти все пациенты второй и третьей подгрупп отмечали повторные пароксизмы ФП в течение этого периода. Наиболее короткий срок удержания синусового ритма зафиксирован в третьей подгруппе ($p=0,02$).

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что анемия у пациентов с ФП после перенесённой инфекции COVID-19 вносит свой вклад в эффективность фармакологической кардиоверсии. Проведённые ранее исследования показали, что новая коронавирусная инфекция способна влиять на функционирование практи-

чески всех органов и систем человека даже после клинического выздоровления [7].

Как показало наше исследование, у пациентов с ФП и анемией, перенёвших COVID-19, было повышено содержание NT-proBNP при поступлении. Немаловажно то обстоятельство, что даже через 1 мес после кардиоверсии в этой группе пациентов уровень N-терминального предшественника NT-proBNP оставался выше, чем в группе без анемии. Выявленные изменения NT-proBNP служат индикатором более выраженной миокардиальной дисфункции, что может значительно ухудшать прогноз у данной категории пациентов.

Проведённая эхокардиография показала большую медиану ММЛЖ во второй группе. Наши данные хорошо соотносятся с результатами, полученными зарубежными авторами, — анемия, даже в отсутствие других сердечно-сосудистых факторов, способствует увеличению массы миокарда за счёт компенсаторного увеличения его сократительной способности [13]. Очевидно, что этот процесс в последующем может привести к развитию диастолической дисфункции [14]. И действительно, во второй группе доля пациентов с диастолической дисфункцией оказалась достоверно выше, чем в первой группе.

Для нас актуальным был вопрос влияния сопутствующих состояний у пациентов с ФП на время восстановления синусового ритма и необходимую дозу антиаритмического препарата. Так, во второй группе ритм восстанавливался достоверно чаще, быстрее и требовал меньшую дозу амиодарона.

Корреляционный анализ всей исследуемой когорты показал, что доза амиодарона, достаточная для эффективной кардиоверсии, и время восстановления синусового ритма связаны с уровнем гемоглобина: чем он ниже, тем меньшая доза амиодарона необходима и тем быстрее восстанавливается ритм. В научной литературе нами не обнаружено публикаций, посвящённых этому вопросу. Очевидно, что по нашим результатам наличие анемии у пациентов с ФП, перенёвших инфекцию COVID-19, может не только нести хорошо известный риск ухудшения дальнейшего прогноза, но и оказывать благоприятное влияние на эффективность неотложной помощи при эпизоде аритмии, что, на первый взгляд, выглядит парадоксально.

Нами также обнаружено, что с увеличением возраста пациента увеличивается и время, необходимое для восстановления синусового ритма при фармакологической кардиоверсии. С возрастом были ассоциированы и некото-

рые параметры эхокардиографии. Чем старше был пациент в первой группе, тем выше были ММЛЖ и расчётное систолическое давление в лёгочной артерии. Однако во второй группе значение возраста нивелируется, а на первый план выходят показатели крови. К примеру, снижение количества эритроцитов сопровождается уменьшением КДР ЛЖ и КСР ЛЖ, что в отсутствие симптомов сердечной недостаточности можно рассматривать как компенсаторный механизм, о котором упомянуто выше [13]. Снижение концентрации гемоглобина в исследованной нами когорте пациентов коррелирует с повышением уровня ТТГ. Действительно, метаболизм ТТГ косвенно может влиять на дефицит железа и приводить к анемии. В то же время, существуют исследования, свидетельствующие об обратном эффекте, когда имеющаяся анемия с течением времени способствовала развитию гипотиреоза [15].

Всех исследуемых пациентов, помимо ФП, объединяло наличие перенесённой инфекции COVID-19. Результаты нашего исследования показали роль давности перенесённой новой коронавирусной инфекции при восстановлении синусового ритма. Чем меньше времени прошло с момента заболевания, тем в большей дозе амиодарона нуждается пациент для купирования эпизода ФП. Возможно, это связано с тем, что при COVID-19 нередко происходит вовлечение миокарда с развитием миокардита, а на этом фоне воспалительная ткань способствует увеличению эффективного рефрактерного периода и, как следствие, повышению дозы препарата. Полученные нами данные свидетельствуют о влиянии объёма поражения лёгких на медикаментозную кардиоверсию. Однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения с участием большего количества исследуемых пациентов.

Выводы

1. Наличие железодефицитной анемии у пациентов с перенесённой инфекцией COVID-19 и неклапанной фибрилляцией предсердий ассоциировано с меньшим временем и меньшей дозой амиодарона, необходимыми для успешного восстановления синусового ритма, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина.

2. У пациентов с большей выраженностью поражения лёгких COVID-инфекцией для восстановления синусового ритма необходимы больше времени и большая доза амиодарона.

Участие авторов. М.Х.В. — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, предложение обсуж-

дения и выводов по работе; Н.Р.Х. — научное руководство, коррекция основных разделов статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Ограничения исследования. В исследование было включено небольшое количество пациентов. Уточнение значения анемии при кардиоверсии у пациентов с пароксизмальной и персистирующими формами фибрилляции предсердий, перенёвших COVID-19, требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумьева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV, Davtyan KV, Drapkina OM, Kropacheva ES, Kuchinskaya EA, Lajovich LYu, Mironov NYu, Mishina IE, Panchenko EP, Revishvili AS, Rzaev FG, Tatarsky BA, Utsumueva MD, Shakhmatova OO, Shlevkov NB, Shpektor AV, Andreev DA, Artyukhina EA, Barbarash OL, Galyavich AS, Duplyakov DV, Zenin SA, Lebedev DS, Mikhailov EN, Novikova NA, Popov SV, Filatov AG, Shlyakhto EV, Shubik YuV. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
2. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О., Свиридова А.Ю., Мельник Н.В. Патофизиология и принципы лечения фибрилляции предсердий. *Русский медицинский журнал*. 2011;(14):877–883. [Shilov M, Mel'nik MV, Osiya AO, Sviridova AYU, Mel'nik NV. Pathophysiology and principles of treatment of atrial fibrillation. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;(14):877–883. (In Russ.)]
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
4. Desai AD, Boursiquot BC, Melki L, Wan EY. Management of arrhythmias associated with COVID-19. *Curr Cardiol Rep*. 2020;23(1):2. DOI: 10.1007/s11886-020-01434-7.
5. Liu J, Liu S. The management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2020;92(9):1484–1490. DOI: 10.1002/jmv.25965.
6. Blain H, Rolland Y, Benetos A, Giacosa N, Albrand M, Miot S, Bousquet J. Atypical clinical presentation of COVID-19 infection in residents of a long-term care facility. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(6):1085–1088. DOI: 10.1007/s41999-020-00352-9.
7. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 (07.05.2021). https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19 (дата обращения: 01.07.2021). [Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 11 (07.05.2021). https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19 (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]
8. Manolis A, Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(8):451–460. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.08.002.
9. Romiti GF, Corica B, Lip GYH, Proietti M. Prevalence and impact of atrial fibrillation in hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10(11):2490. DOI: 10.3390/jcm10112490.
10. García-Granja PE, Veras C, Aparisi A, Amat-Santos IJ, Catalá P, Marcos M, Cabezon G, Candela J, Gil JF, Uribarri A, Revilla A, Carrasco M, Gómez I, San Román JA. Atrial fibrillation in patients with SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(2):58–63. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.01.003.
11. Копина М.Н., Гаевский Ю.Г. Гиперкоагуляционные нарушения гемостаза у больных впервые выявленной железодефицитной анемией. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2013;1(71):21–24. [Kopina MN, Gaevskij YuG. Hypercoagulation disorders of hemostasis in patients with newly diagnosed iron deficiency anemia. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im Yaroslava Mudrogo*. 2013;1(71):21–24. (In Russ.)]
12. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguidin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, Salvador DJr, Groothof D, Minder B, Kopp-Heim D, Hautz WE, Eisenga MF, Franco OH, Glisic M, Muka T. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(8):763–773. DOI: 10.1007/s10654-020-00678-5.
13. Cho JJ, Mun YC, Kwon KH, Shin GJ. Effect of anemia correction on left ventricular structure and filling pressure in anemic patients without overt heart disease. *Korean J Intern Med*. 2014;29(4):445–453. DOI: 10.3904/kjim.2014.29.4.445.
14. Sutil-Vega M, Rizzo M, Martínez-Rubio A. Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography*. 2019;36(3):585–594. DOI: 10.1111/echo.14271.
15. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В. Гематологические нарушения при субклиническом гипотиреозе и их динамика в процессе заместительной терапии. *Клиническая медицина*. 2013;91(9):29–33. [Nekrasova TA, Strongin LG, Ledentsova OV. Hematological disturbances in subclinical hypothyroidism and their dynamics during substitution therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;91(9):29–33. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Валеев Марат Хазибович, главный врач ГАУЗ Пестречинская ЦРБ, врач-терапевт, кардиолог; vmh89@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0570-0220>

Хасанов Нияз Рустемович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ybzp@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7760-0763>

Author details

Marat K. Valeev, MD, Director, Central regional hospital in Pestrechinsky region, Russia; vmh89@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0570-0220>

Niyaz R. Khasanov, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Head, Depart. of propaedeutics of internal diseases named after Prof. S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, Russia; ybzp@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7760-0763>

Динамическая оценка иммуноферментного состава ротовой жидкости у детей с физиологической окклюзией и аномалиями зубочелюстной системы

И.В. Косолапова^{1*}, Е.В. Дорохов¹, Р.В. Лесников²

¹Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия;

²Воронежская детская клиническая стоматологическая
поликлиника №2, г. Воронеж, Россия

Реферат

Актуальность. Понимание динамики изменения иммуноферментного состава ротовой жидкости на различных этапах лечения позволяет врачу грамотно составить план лечения, прогнозировать его сроки, предупредить развитие осложнений.

Цель. Динамическая оценка иммуноферментного состава ротовой жидкости у детей с физиологической окклюзией и аномалиями зубочелюстной системы.

Материал и методы исследования. Группы исследования составили 125 детей в возрасте 6–12 лет с аномалиями зубочелюстной системы, получающих лечение пластиночным и капповым ортодонтическими аппаратами, и 42 ребёнка с физиологической окклюзией зубных рядов. Проводили количественное определение общих иммуноглобулинов G, A, M и секреторного иммуноглобулина A ротовой жидкости до начала лечения, через 3 и 6 мес. Статистический анализ осуществлён с использованием программ IBM SPSS Statistics 20, StatTech v. 1.2.0. Применяли критерии Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова, Краскела–Уоллиса, Данна с поправкой Холма, Фридмана, Уилкоксона с поправкой Холма.

Результаты. У пациентов с аномалиями зубочелюстной системы обнаружена выраженная динамика увеличения содержания в ротовой жидкости секреторного иммуноглобулина A, общего иммуноглобулина A в ходе лечения капповым аппаратом и выраженная динамика увеличения содержания общего иммуноглобулина M в процессе терапии пластиночным аппаратом. У детей с физиологической окклюзией происходит динамическое уменьшение содержания секреторного иммуноглобулина A через 6 мес после начала наблюдения. Эти изменения свидетельствуют о развитии защитного механизма специфического иммунного ответа полости рта при использовании ортодонтических аппаратов.

Вывод. В результате динамической оценки иммуноферментного состава ротовой жидкости у детей с физиологической окклюзией произошло уменьшение содержания секреторного иммуноглобулина A; у детей с аномалиями зубочелюстной системы обнаружено изменение содержания секреторного иммуноглобулина A, общих иммуноглобулинов A и M.

Ключевые слова: иммуноферментный состав ротовой жидкости, аномалии зубочелюстной системы, физиологическая окклюзия.

Для цитирования: Косолапова И.В., Дорохов Е.В., Лесников Р.В. Динамическая оценка иммуноферментного состава ротовой жидкости у детей с физиологической окклюзией и аномалиями зубочелюстной системы. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):63–68. DOI: 10.17816/KMJ2022-63.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-63

Dynamic assessment of the enzyme immunoassay composition of the oral fluid in children with physiological occlusion and anomalies of the dentition

I.V. Kosolapova^{1*}, E.V. Dorokhov¹, R.V. Lesnikov²

*Для переписки: irenecherry@yandex.ru

Поступила 15.11.2021; принята в печать 14.12.2021;
опубликована 15.02.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: irenecherry@yandex.ru

Submitted 15.11.2021; accepted 14.12.2021;
published 15.02.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia;

²Voronezh Children's Clinical Dental Clinic No. 2, Voronezh, Russia

Abstract

Background. Understanding the dynamics of changes in the immunoenzyme composition of the oral fluid at various stages of treatment will allow the doctor to correctly draw up a treatment plan, predict its timing, and prevent the development of complications.

Aim. Dynamic assessment of the enzyme immunoassay composition of the oral fluid in children with physiological occlusion and anomalies of the dentoalveolar system.

Material and methods. The study groups consisted of 125 children aged 6–12 years with anomalies of the dentoalveolar system receiving treatment with plate and mouth guard orthodontic appliances, and 42 children with physiological occlusion of the dentition. Quantitative determination of total immunoglobulins G, A, M and secretory immunoglobulin A of the oral fluid was carried out before the start of treatment, after 3 and 6 months. Statistical analysis was carried out using IBM SPSS Statistics 20, StatTech v. 1.2.0. Shapiro–Wilk, Kolmogorov–Smirnov, Kruskal–Wallis, Dunn with Holm correction, Friedman, Wilcoxon with Holm correction were used.

Results. In patients with anomalies of the dentoalveolar system, a pronounced increase in the content of secretory immunoglobulin A, total immunoglobulin A in the oral fluid during treatment with a kappa apparatus and a pronounced increase in the content of total immunoglobulin M during therapy with a plate apparatus were found. In children with physiological occlusion, there is a dynamic decrease in the content of secretory immunoglobulin A 6 months after the start of observation. These changes indicate the development of a protective mechanism of a specific immune response of the oral cavity when using orthodontic appliances.

Conclusion. As a result of a dynamic assessment of the enzyme immunoassay composition of the oral fluid in children with physiological occlusion, there was a decrease in the content of secretory immunoglobulin A; in children with anomalies of the dentition, a change in the content of secretory immunoglobulin A, total immunoglobulins A and M was found.

Keywords: enzyme immunoassay composition of the oral fluid, anomalies of the dentoalveolar system, physiological occlusion.

For citation: Kosolapova IV., Dorokhov EV., Lesnikov RV. Dynamic assessment of the enzyme immunoassay composition of the oral fluid in children with physiological occlusion and anomalies of the dentition. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):63–68. DOI: 10.17816/KMJ2022-63.

Актуальность

Иммунная система слизистой оболочки служит одним из наиболее важных факторов защитной реакции полости рта. Иммуноглобулины представляют собой специфические факторы местного иммунного ответа, главный представитель которых в ротовой жидкости — секреторный иммуноглобулин А (sIgA), другие классы общих иммуноглобулинов G, A, M (IgG, IgA, IgM) встречаются значительно реже.

Период сменного прикуса — этап активной перестройки функциональных параметров челюстно-лицевой области, которые могут отражаться на изменении иммунной системы слизистой оболочки полости рта, однако подобных динамических исследований на настоящий момент недостаточно [1].

Особый интерес представляет изменение содержания иммуноглобулинов ротовой жидкости у детей с аномалиями зубочелюстной системы в период ортодонтической коррекции. Она в большинстве случаев представляет собой применение съёмной и несъёмной аппаратуры для устранения возникших окклюзионных нару-

шений. Ортодонтическая конструкция воспринимается иммунной системой полости рта как инородный объект, что приводит к изменению иммуноферментного состава ротовой жидкости [2, 3]. Понимание динамики изменения иммуноферментного состава ротовой жидкости на различных этапах лечения позволит врачу грамотно выстроить план лечения, спрогнозировать его сроки, своевременно предупредить развитие осложнений. Однако подобных исследований на настоящий момент крайне мало [4, 5].

Цель

Цель исследования — динамическая оценка иммуноферментного состава ротовой жидкости у детей с физиологической окклюзией и аномалиями зубочелюстной системы.

Материал и методы исследования

Группы исследования составили 125 пациентов детской клинической стоматологической поликлиники №2 г. Воронежа в возрасте 6–12 лет с аномалиями зубочелюстной системы, получающих лечение пластиночным (первая группа)

Таблица 1. Анализ динамики изменения концентрации sIgA, IgA, IgM, IgG в ротовой жидкости у детей с аномалиями зубочелюстной системы и с физиологической окклюзией (Me, Q₁–Q₃)

Параметр	Группа	Этапы наблюдения		
		До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес
sIgA, мкг/мл	Контрольная	14,3 [13,1–26,6]	11,4 [10,2–16]	10,2 [10–24]*#
	Первая	15,7 [13,6–22,2]	25,3 [21,6–26,5]*^	18,5 [12,2–18,9]^#
	Вторая	19,7 [18,1–27,8]	71,8 [70,3–72,8]*^&	33,9 [32,8–37,1]**&
IgA, мкг/мл	Контрольная	65,7 [60–144,9]	73,4 [97–245,6]	76 [65–78]
	Первая	64,8 [63,6–104,7]	151 [65,4–161]*^	70,8 [70,6–70,9]^#
	Вторая	69,3 [62,1–99,1]	298,5 [293,3–299,8]*^&	117,3 [111,1–127,2]**#&
IgM, мкг/мл	Контрольная	12,9 [7,9–35,9]	10,4 [8,6–19,2]	18,3 [15–20]
	Первая	10,7 [7,3–14,1]	13,8 [9,6–18,1]*^	29,3 [28,1–31,4]**#^
	Вторая	9,9 [9,1–12,9]	21,5 [20,3–22,6]*&	14,4 [11,4–15,9]**#&
IgG, мкг/мл	Контрольная	10,1 [9–16,8]	13 [11,3–16,4]	11,1 [10,1–19,3]
	Первая	13,4 [12,5–24,9]	13,5 [11,7–16,8]^	12,1 [9,1–17,2]^
	Вторая	13,5 [12,6–13,9]	31,7 [29,2–34,5]*^&	43,1 [31,6–44,8]**&

Примечание: * $p < 0,05$ — по сравнению с показателями до лечения; # $p < 0,05$ — по сравнению с показателями через 3 мес; ^ $p < 0,05$ — по сравнению с показателями контрольной группы; & $p < 0,05$ — по сравнению с показателями первой группы; Ig — иммуноглобулин; sIg — секреторный Ig.

и капповым (вторая группа) ортодонтическими аппаратами. Контрольную группу составили 42 ребёнка с физиологической окклюзией зубных рядов. Проведено когортное продольное проспективное исследование в 2018–2020 гг. Программа исследований одобрена этическим комитетом Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко (протокол №2 от 30 октября 2018 г.).

На подготовительном этапе пациенты и их родители были ознакомлены с целью и детальным описанием процедуры исследования. Динамическое наблюдение пациентов проводили каждые 3 мес: до начала лечения, через 3 и через 6 мес. На всех этапах у пациентов натошак в утренние часы осуществляли сбор ротовой жидкости в одноразовые пробирки. Количественное определение IgG, IgA, IgM и sIgA ротовой жидкости выполняли методом «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Multiskan Go (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Статистический анализ осуществлён с использованием программ IBM SPSS Statistics 20, StatTech v. 1.2.0 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Необходимое количество исследуемых было определено по формуле

Лера для относительных величин (при заданной мощности исследования 80%). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁–Q₃). Сравнение трёх и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении трёх и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Уилкоксона с поправкой Холма.

Результаты и обсуждение

Был проведён анализ динамики изменения концентрации sIgA, IgA, IgM, IgG в ротовой жидкости у детей с аномалиями зубочелюстной системы и с физиологической окклюзией в период сменного прикуса (табл. 1).

Проведённый анализ показал, что при оценке динамики изменения концентрации sIgA среди пациентов с аномалиями зубочелюстной системы через 3 мес обнаружено статистически значимое увеличение содержания sIgA у пациентов первой и второй групп ($p = 0,023$ и $p = 0,008$ соответственно) с развитием через 6 мес компенсаторной реакции и статистически значимое

($p=0,009$ и $p=0,011$) снижение концентрации sIgA в обеих группах.

Такая динамика может быть связана с основными функциями sIgA: при ухудшении гигиенического состояния полости рта происходят его внедрение в зубную бляшку и пелликулу, уменьшение фиксации микроорганизмов и ускорение их фагоцитоза нейтрофилами [6–8]. Вследствие применения ортодонтических конструкций ухудшается гигиеническое состояние полости рта, и активируется местная иммунная реакция ротовой полости. Для развития адаптационных механизмов и гигиенических навыков ухода за полостью рта в новых условиях необходимо время. Их формирование происходит через 6 мес лечения.

У пациентов контрольной группы обнаружено статистически значимое ($p=0,017$) уменьшение количества sIgA через 6 мес, что может быть связано с усилением воспалительных процессов слизистой оболочки вследствие смены прикуса [9] и требует наблюдения со стороны родителей и врача.

Значение количественного содержания sIgA при изначально сопоставимых показателях через 3 мес у пациентов первой и второй групп достоверно выше ($p=0,027$; $p=0,016$), чем у контрольной группы; через 6 мес у пациентов первой группы — достоверно выше ($p=0,006$), чем у контрольной группы. Это свидетельствует об ухудшении гигиенического состояния полости рта в период пользования ортодонтическими конструкциями и активации местного иммунитета полости рта.

В результате анализа динамики изменения концентрации IgA среди пациентов с аномалиями зубочелюстной системы через 3 мес обнаружено статистически значимое ($p=0,018$) увеличение содержания IgA у пациентов первой и второй групп с последующим статистически значимым ($p=0,031$) снижением через 6 мес.

Согласно литературным данным, IgA поступает в ротовую жидкость из сыворотки крови в результате трансудации через воспалённую или повреждённую слизистую оболочку [10]. Мы предполагаем причину обнаруженной динамики в высокой степени травматизации слизистой оболочки элементами ортодонтических конструкций, которая была частично устранена в результате коррекции протеза на контрольных посещениях стоматолога. Статистически значимое ($p=0,019$) более высокое содержание IgA через 3 мес у пациентов второй группы по сравнению с первой мы связываем с более высокой защитной реакцией полости рта и особенностями адаптации слизистой оболочки

полости рта к капповому аппарату. У пациентов контрольной группы нами не были выявлены статистически значимые изменения ($p=0,131$) общего IgA, что может быть связано с отсутствием систематического повреждения слизистой оболочки полости рта.

При оценке динамики изменения концентрации IgM среди пациентов с аномалиями зубочелюстной системы через 3 и 6 мес обнаружено статистически значимое ($p=0,016$; $p=0,023$) увеличение содержания IgM в ротовой жидкости у пациентов первой группы; достоверное ($p=0,031$) увеличение через 3 мес, а затем статистически значимое ($p=0,036$) снижение через 6 мес содержания IgM у пациентов второй группы.

Известно, что IgM в наименьшей степени способны проникать в ротовую жидкость, но могут попадать в полость рта с током крови [10]. Обнаруженную динамику мы также связываем с фактом травматизации слизистой оболочки полости рта и попаданием IgM в полость рта с током крови. У пациентов контрольной группы не были выявлены статистически значимые изменения ($p=0,233$) при оценке динамики концентрации общего IgM, что может быть связано с отсутствием систематического повреждения слизистой оболочки полости рта.

При оценке изменения концентрации общего IgG обнаружено статистически значимое ($p=0,015$) увеличение его содержания в ротовой жидкости у пациентов второй группы. Согласно литературным данным, обнаружение IgG в ротовой жидкости связано с поступлением в полость рта полиморфноядерных лейкоцитов. Их основным источником служит десневая жидкость, и установлено, что их количество резко увеличивается при воспалении пародонта, что характерно для патогенеза пародонтита [11]. Обнаруженная динамика может быть связана с воздействием каппового аппарата и началом развития пародонтопатии, что требует особого внимания со стороны стоматолога. У пациентов контрольной группы при оценке концентрации общего IgM не были выявлены статистически значимые изменения ($p=0,122$).

Полученные нами данные согласуются с исследованием O.I. Godovantes и соавт., в котором авторы выявили повышение уровня sIgA у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы и объяснили это защитно-компенсаторным механизмом специфического иммунного ответа полости рта [12].

Кроме того, наши результаты частично согласуются с исследованием Е.А. Киселёвой, обнаружившей снижение sIgA в нестимулиро-

ванной смешанной слюне у пациентов с воспалительным процессом пародонта и увеличение содержания общих IgA и IgG, что автор связывает с компенсаторной иммунологической реакцией [13].

Таким образом, необходимость наблюдения за динамикой изменения концентрации sIgA, IgA, IgM и IgG в ротовой жидкости у детей с аномалиями зубочелюстной системы и физиологической окклюзией не вызывает сомнений. Новизной обладает сравнение изменения концентрации иммуноферментного состава ротовой жидкости у детей с аномалиями зубочелюстной во время лечения различными ортодонтическими аппаратами.

Перспективное направление дальнейших исследований — определение иммунологической реакции полости рта на более поздних этапах ортодонтической коррекции, а также на другие виды лечебных конструкций, что позволит врачу грамотно выстроить план лечения и спрогнозировать его срок. Нарушение местного иммунитета полости рта может негативно сказаться на результатах и сроках ортодонтического лечения.

Выводы

1. В результате динамической оценки иммуноферментного состава ротовой жидкости у детей с физиологической окклюзией выявлено уменьшение содержания секреторного иммуноглобулина А.

2. У детей с аномалиями зубочелюстной системы обнаружено изменение содержания секреторного иммуноглобулина А, общих иммуноглобулинов А и М.

Участие авторов. И.В.К. — сбор и обработка материалов, написание текста; Е.В.Д. — дизайн исследования, написание текста; Р.В.Л. — анализ полученных данных, написание текста

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере в рамках предоставления гранта на выполнение научно-исследовательских работ программой «УМНИК».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косолапова И.В., Дорохов Е.В., Коваленко М.Э. Функциональные особенности жевательной мускулатуры у детей с физиологической окклюзией. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2021;11(2):34–39. [Kosolapova IV, Dorokhov EV, Kovalenko ME. Functional features of chewing muscle in children with physiological occlusion. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny.* 2021;11(2):34–39. (In Russ.)] DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-34-39.

2. Jha A, Singh R, Jha S, Singh S, Chawla R, Prakash A. Comparative evaluation of salivary immunoglobulin A levels between pedodontic subjects. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(4):2052–2055. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_967_19.

3. Уварова А.А., Харке В.В. Нормализация тонуса мышц орофациальной области с помощью физиотерапии при ортолечении. В сб.: *Молодёжная наука как фактор и ресурс опережающего развития.* Петрозаводск: Международный центр научного партнёрства «Новая Наука»; 2021. с. 347–350. [Uvarova AA, Harke VV. Normalization of tonus mushts orofacial oblast with phomotherapy assistance in ortholecheni. In: *Molodezhnaya nauka kak faktor i resurs operezhayushchego razvitiya.* Petrozavodsk: Mezhdunarodnyy tsentr nauchnogo partnerstva “Novaya Nauka”; 2021. p. 347–350. (In Russ.)] DOI: 10.46916/27052021-4-978-5-00174-244-9.

4. Худорошков Ю.Г., Ишмурзин П.В., Данилова М.А., Рогожников Г.И. Прогнозирование тонуса крыловидных мышц при зубочелюстных аномалиях, ассоциированных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. *Российский журнал биомеханики.* 2017;(4):339–350. [Khudoroshkov YuG, Ishmurzin PV, Danilova MA, Rogozhnikov GI. Prognosis of pterygoid muscles tonus in occlusion abnormalities associated with temporomandibular joint disfunction. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki.* 2017;(4):339–350. (In Russ.)] DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2017.4.01.

5. Gadotti I, Hicks K, Koscs E, Lynn B, Estrazulas J, Civitella F. Electromyography of the masticatory muscles during chewing in different head and neck postures — A pilot study. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2020;10(2):23–27. DOI: 10.1016/j.jobcr.2020.02.002.

6. Darren DC, Ollie YY, Iris XY, Walter YL. Acquired salivary pellicle and oral diseases: A literature review. *J Dent Sci.* 2021;16(1):523–529. DOI: 10.1016/j.jds.2020.10.007.

7. Demori I, Piccinno T, Saverino D, Luzzo E, Ottoboni S, Serpico D, Chiera M, Giuria R. Effects of winter sea bathing on psychoneuroendocrinological parameters. *Explore.* 2021;17(2):122–126. DOI: 10.1016/j.explore.2020.02.004.

8. Keaney LC, Kilding AE, Merien F, Shaw DM, Borotkanics R, Dulson DK. Household illness is the strongest predictor of upper respiratory tract symptom risk in elite rugby union players. *J Sci Med Sport.* 2021;24(5):430–434. DOI: 10.1016/j.jsams.2020.10.011.

9. Bel'skaya LV, Solomatin DV. Influence of surface tension on the characteristics of FTIR spectra on the example of saliva. *J Mol Liq.* 2021;335:116173. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.116173.

10. Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Показатели секреторного иммунитета слюны у пациентов с различными заболеваниями слюнных желез. *Человек и его здоровье.* 2015;(1):40–47. [Malyshev ME, Lobeyko VV, Iordanishvili AK. Indicators of saliva secretory immunity in patients with various diseases of salivary glands. *Chelovek i ego zdorove.* 2015;(1):40–47. (In Russ.)]

11. Островский О.В., Храмов В.А., Попова Т.А. *Биохимия полости рта.* Учебное пособие. Волгоград: Издательство ВолГМУ; 2010. 184 p. [Ostrovskij OV, Hramov VA, Popova TA. *Biokhimiya polosti rta.* Uchebnoe posobie. Volgograd: Izdatel'stvo VolGMU. 2010. 184 p. (In Russ.)]

12. Godovantes OI, Kitsak TS, Vitkovsky OO, Kuzniak LV, Godovantes OS, Chaikovska NM, Fedoniuk LYa. The influence of diffuse nontoxic goiter on the state of protective mechanisms of the oral cavity in children. *J Med Life*. 2020;13(1):21–25. PMID: 32341696.

13. Мун С.А., Киселёва Е.А. Определение иммуно-

глобулинов ротовой жидкости при хроническом воспалительном процессе в пародонте. *Медицина в Кузбассе*. 2005;(4):135–137. [Mun SA, Kiseleva EA. Opredelenie immunoglobulinov rotovoj zhidkosti pri hronicheskom vospalitel'nom processe v parodonte. *Meditcina v Kuzbasse*. 2005;(4):135–137. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Косолапова Ирина Владимировна, асс., каф. нормальной физиологии, ФГБОУ ВО Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; irenecherry@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9779-7882>

Дорохов Евгений Владимирович, канд. мед. наук, доц., зав. каф., каф. нормальной физиологии, ФГБОУ ВО Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; dorofov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2096-411X>

Лесников Роман Владимирович, канд. мед. н., глав. врач БУЗ ВО «Воронежская детская клиническая стоматологическая поликлиника №2»; sop@vsmaburdenko.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8296-107X>

Author details

Irina V. Kosolapova, Assistant, Depart. of normal Physiology, Voronezh State Medical University, Russia; irenecherry@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9779-7882>

Evgenij V. Dorohov, Cand.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Depart. of Physiology, Voronezh State Medical University, Russia; dorofov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2096-411X>

Roman V. Lesnikov, Cand.Sci. (Med.), Chief Medical Officer “Voronezh Children's Clinical Dental Clinic No. 2”, Russia; sop@vsmaburdenko.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8296-107X>

Вариантная морфометрическая анатомия устья левого ушка сердца

А.А. Якимов^{1,2*}, А.А. Гапонов¹

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;

²Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Актуальность. Знание вариантов формы и размеров устья левого ушка сердца, а также взаимосвязи его размеров с количеством долей левого ушка, размерами его шейки, левого предсердно-желудочкового отверстия и левого фиброзного кольца и расстоянием до него, а также с габаритными размерами сердца важно для персонификации стратегии при установке окклюдеров и выполнении клипирования устья ушка с целью профилактики тромбоэмболических осложнений.

Цель. Определить варианты формы и размеров устья левого ушка сердца и проанализировать зависимость этих размеров от количества долей ушка, размеров сердца, диаметров левого предсердно-желудочкового отверстия и расстояния от устья до левого фиброзного кольца.

Материал и методы исследования. Изучены 37 фиксированных в 10% формалине препаратов сердца взрослых людей, умерших от причин, не связанных с болезнями сердца. Морфометрию выполняли штангенциркулем ШЦЦ-1-200, кронциркулем и угломером 4УМ. Применяли непараметрический дисперсионный, корреляционный, однофакторный регрессионный анализ, метод кросс-табуляции. Результаты представляли в виде среднего значения и его стандартного отклонения. Значимость различий оценивали U-критерием Манна–Уитни.

Результаты. Левое ушко сердца в 16,2% случаев было однодолевым, в 62,2% двухдолевым, в 18,9% трёхдолевым. Длина устья составила $12,7 \pm 4,03$ мм, ширина $9,5 \pm 3,62$ мм. Устья овальной формы встречались в 3,1 раза чаще, чем круглые (28/37 и 9/37, $p=0,0027$). В 17 случаях из 28 овальные устья располагались преимущественно горизонтально, в 9 — преимущественно вертикально, в 1 случае — косо. Вертикально ориентированные устья по сравнению с другими группами были значимо длиннее и несколько шире. Количество долей ушка не было надёжным предиктором формы устья ($p=0,055$). Зависимость между размерами устья ушка, вариантами его формы и расстоянием до левого предсердно-желудочкового отверстия не обнаружена. Значения длины и ширины устья формировали корреляционные пары между собой ($R_s=0,68$), а также с диаметрами левого фиброзного кольца. Длина устья коррелировала с длиной желудочкового комплекса ($R_s=0,47$) и шириной сердца ($R_s=0,53$), значения ширины устья из трёх габаритных размеров сердца формировали корреляционную пару только с шириной сердца ($R_s=0,4$). По мере увеличения длины и ширины желудочкового комплекса длина устья возрастала экспоненциально. Расстояние от устья ушка до левого предсердно-желудочкового отверстия не зависело ни от формы устья, ни от его ориентации.

Вывод. Форма устья левого ушка условно нормального сердца взрослого человека овальная, реже круглая, а размеры устья зависят от длины и ширины желудочкового комплекса сердца.

Ключевые слова: анатомия человека, сердце, левое предсердие, ушки сердца.

Для цитирования: Якимов А.А., Гапонов А.А. Вариантная морфометрическая анатомия устья левого ушка сердца. Казанский мед. ж. 2022;103(1):69–78. DOI: 10.17816/KMJ2022-69.

*Для переписки: ayakimov07@mail.ru

Поступила 20.08.2021; принята в печать 11.10.2021;
опубликована 15.02.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: ayakimov07@mail.ru

Submitted 20.08.2021; accepted 11.10.2021;
published 15.02.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-69

Anatomical and morphometric variation of the orifice of the left atrial appendageA.A. Iakimov^{1,2*}, A.A. Gaponov¹¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;²Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia**Abstract**

Background. Knowledge of the anatomical variations of the shape and size of the left atrial appendage orifice, along with the relationship of its size with the number of left atrial appendage lobes, the size of its neck, the left atrioventricular orifice, the left atrioventricular fibrous ring and the distance to it, as well as with the overall dimensions of the heart is important in personalized surgical planning for the installation of occluder device and left atrial appendage clipping to prevent thromboembolic complications.

Aim. To identify anatomical variations in the shape and size of the left atrial appendage orifice and analyze the dependence of these parameters on the number of left atrial appendage lobes, cardiac dimensions, mitral orifice area and the distance from the orifice to the left atrioventricular fibrous ring.

Material and methods. We studied 37 heart specimens fixed in 10% formalin in adults who died of non-cardiac causes. Morphometry was performed by an ShTsTs-1-200 digital calliper, drawing needle calliper and 4UM goniometer. We used nonparametric analysis of variance, Spearman correlation coefficient (Rs), univariate regression analysis, cross-tabulation analysis. The results are presented as the mean and standard deviation. The significance of differences was assessed by using the Mann–Whitney U-test.

Results. The left atrial appendage was single-lobed in 16.2% of cases, two-lobed in 62.2%, and three-lobed in 18.9%. The length of the orifice was 12.7 ± 4.03 mm, and the width was 9.5 ± 3.62 mm. The elliptical shaped orifices were 3.1 times more common than round ones (28/37 and 9/37, $p=0.0027$). In 17 of 28, oval orifices were located predominantly horizontally, in nine predominantly vertical, in one case obliquely. Vertically oriented orifices were significantly longer and slightly wider compared with others. The number of the left atrial appendage lobes was not a reliable predictor for the orifice shape ($p=0.055$). The size of the appendage orifice, variants of its shape and the distance to the left atrioventricular opening were unrelated to each other. The length and width of the orifice were correlated with each other (R_s 0.68) and correlated with the diameters of the left atrioventricular fibrous ring size. The orifice length correlated with the length of the ventricular complex (R_s 0.47) and heart width (R_s 0.53). The orifice width correlated only with the heart width (R_s 0.4) but not with other dimensions. As the length and width of the ventricular complex increased, the orifice length increased exponentially. The distance from the left atrial appendage orifice to the left atrioventricular opening did not depend on either the orifice shape or its orientation.

Conclusion. In a normal human adult heart, the shape of the left atrial appendage orifice was oval, less often round, and the size of the orifice depends on the length and the width of the ventricles.

Keywords: human anatomy, heart, left atrium, atrial auricle, atrial appendage.

For citation: Iakimov AA, Gaponov AA. Anatomical and morphometric variation of the orifice of the left atrial appendage. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):69–78. DOI: 10.17816/KMJ2022-69.

Актуальность

Левое предсердие (ЛП) — камера сердца, которая изучена в наименьшей степени [1], однако анализ литературы показал, что в последнее десятилетие интерес к анатомии ЛП существенно возрос. В частности, увеличилось количество публикаций, посвящённых размерам ЛП, анатомии устьев лёгочных вен и левого ушка сердца (ЛУС) [2].

ЛУС — дополнительная полость ЛП. В отличие от правого ушка сердца ЛУС имеет в большинстве случаев хорошо выраженные устье и шейку, а также характеризуется различными вариантами формы. Хорошо изучено строение стенки ЛУС, есть данные о его размерах [1, 3–7], при этом исследования устья ЛУС представлены единичными публикация-

ми [8–10]. Клиническое значение исследований устья ЛУС обусловлено его анатомическими особенностями и состоит в том, что ЛУС нередко становится местом образования тромбов и источником тромбоэмболий большого круга кровообращения [11].

В литературе по нормальной анатомии нет данных о количественных соотношениях размеров устья ЛУС с соседними структурами сердца. Лишь в единичных источниках встречаются сведения о возрастной изменчивости параметров ЛУС, коррелятивных связях между размерами ЛУС и сердца [3]. Между тем, такие данные необходимы для формирования «цифровой платформы, характеризующей нормативные показатели строения тела человека на различных уровнях его организации», что

предусмотрено паспортом специальности «анатомия человека». Морфометрические исследования типовой и вариантной анатомии внутрисердечных структур позволят расширить представление о локальной конституции сердца и совершенствовать критерии его нормального строения.

С точки зрения клиницистов знание вариантов формы и размеров устья ЛУС, а также взаимосвязи его размеров с количеством долей ЛУС, размерами его шейки, левого предсердно-желудочкового отверстия и левого фиброзного кольца (ЛФК) и расстоянием до него, а также с габаритными размерами сердца важно для персонификации стратегии при установке окклюдеров и выполнении клипирования устья ушка с целью профилактики тромбоэмболических осложнений [2, 11].

Цель

Цель исследования — определить варианты формы и нормативные (референсные) значения размеров устья ЛУС и проанализировать зависимость этих размеров от количества долей ушка, габаритных размеров сердца, диаметров левого предсердно-желудочкового отверстия и расстояния от устья ушка до ЛФК.

Дизайн исследования — обсервационное, нерандомизированное. *Метод выборки* — сплошной. Исследование выполняли на базе кафедры анатомии человека Уральского государственного медицинского университета в период с февраля по июль 2021 г.

Материал и методы исследования

Препараты сердца (n=37) принадлежали умершим, тела которых не были востребованы для захоронения; возможность получения информированного согласия отсутствовала. При работе с секционным материалом учитывали требования ст. 5 ФЗ №8 «О погребении и похоронном деле» от 12.01.1996 (с изменениями, в действующей редакции).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол №8 от 20 ноября 2020 г.).

Критерии включения в исследование:

- 1) типичное левостороннее положение сердца;
- 2) внешне обычно сформированное сердце;
- 3) конкордантное соотношение камер сердца и присердечных сосудов;
- 4) масса сердца 250–400 г.

Критерии ограничения:

- 1) возраст умерших младше 18 и старше 90 лет;

- 2) заболевание сердца в структуре патологоанатомического диагноза как основное, конкурирующее заболевание или осложнение основного заболевания;

- 3) выявление при вскрытии желудочков сердца макроскопических признаков осложнений ишемической болезни сердца, кардиомиопатий, заболеваний предсердно-желудочковых клапанов, признаков перенесённых операций на сердце;

- 4) повреждение или деформация ЛУС или его устья, в том числе вскрытие ЛУС при подозрении на тромбоэмболию из него при криптогенном инсульте;

- 5) нетипичное количество устьев лёгочных вен в стенке ЛП.

Препараты промывали в проточной воде, удаляли посмертные сгустки, фиксировали погружением в 10% формалин так, чтобы камеры сердца были максимально заполнены фиксатором.

Измеряли три габаритных размера сердца: длину желудочкового комплекса (от верхушки сердца до крайней правой точки луковички аорты в венечной борозде), ширину сердца (наибольшее расстояние между лёгочными поверхностями сердца тотчас ниже венечной борозды и параллельно ей), переднезадний размер сердца (наибольшее расстояние между грудно-рёберной и диафрагмальной поверхностями сердца на том же уровне перпендикулярно ширине).

Определяли количество долей ушка. Границей между долями считали вырезку на нижнем крае ЛУС, глубина которой была не менее 1/3 ширины ушка в месте локализации вырезки (рис. 1).

Если вырезок не было, ушко считали однодолевым. Далее срезали заднюю стенку («крышу») и частично нижнюю стенку ЛП. Стенки ЛП названы так, как они ориентированы у живого человека, находящегося в ортоградном положении. Измеряли наибольший и наименьший диаметры устья ЛУС (далее — его длину и ширину), кратчайшее расстояние от устья ЛУС до ЛФК, а также наибольший и наименьший диаметры левого предсердно-желудочкового отверстия.

Если длина устья превышала его ширину в 1,25 раза и более, устье считали овальным, при меньшем соотношении — круглым. Если длинная ось устья была параллельна условной межкомиссуральной линии (наибольшему диаметру) левого предсердно-желудочкового отверстия или отклонялась от неё не более чем на 20°, положение устья считали горизонтальным.



Рис. 1. Варианты формы левого ушка сердца: А — однодолевое; Б — двухдолевое; В — трёхдолевое. Вырезки, расположенные на нижнем крае (чёрный пунктир) и разделяющие ушко на доли, показаны стрелками

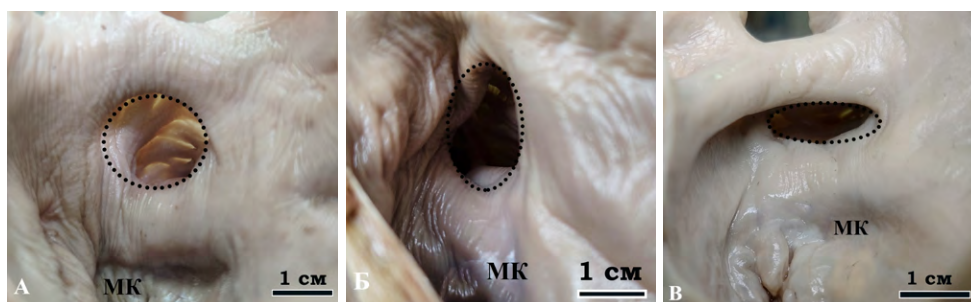


Рис. 2. Варианты формы устья левого ушка сердца (чёрный пунктир): А — круглое; Б — овальное, вертикально расположенное; В — овальное, горизонтально расположенное; МК — митральный клапан

Если угол между этой осью и межкомиссуральной линией варьировал от 70 до 110°, считали, что устье находится вертикально.

Использовали угломер 4УМ (МИК PRO, но-ниус 10', точность 1°). Для измерений линейных величин применяли чертёжный кронциркуль и электронный штангенциркуль ШЦЦ-1-200 0,01 (Челябинск, ЧИЗ; поверка 2018 г.). При морфометрии внутрисердечных структур иглы ножек кронциркуля размещали на точках морфометрии, после извлечения кронциркуля из ЛП штангенциркулем измеряли расстояния между концами игл (погрешность измерения 0,03 мм по ШЦЦ-1-200).

В программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США) оценивали распределение значений по W-критерию Шапиро–Уилка. Для дисперсионного анализа использовали H-критерий Краскела–Уоллиса, далее для парных сравнений — U-критерий Манна–Уитни. Результаты представляли в виде среднего значения, его стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианы (Me) и крайних значений. Определяли коэффициент корреляции Спирмена (R_s), выполняли однофакторный регрессионный анализ. Для анализа значимости различий частоты качественных признаков использовали метод кросс-табуляции. Уровень значимости α принимали равным 0,05.

Результаты

Ширина сердца составила $99,8 \pm 10,57$ мм (Me 98 мм), переднезадний размер — $60,5 \pm 10,87$ мм (Me 61,2 мм), длина желудочкового комплекса — $100,1 \pm 11,04$ мм (Me 100,9 мм). ЛУС могло быть однодолевым (6 из 37, 16,2%), трёхдолевым (7 из 37, 18,9%), но чаще всего состояло из двух долей (23 из 37, 62,2%; см. рис. 1). Двухдолевые ушки в 20 случаях из 23 прилегали к поверхности сердца, то есть располагались горизонтально, и лишь на 3 препаратах были ориентированы вертикально.

Овальные устья ЛУС встречались в 3,1 раза чаще, чем круглые (28 из 37 и 9 из 37, $p=0,0027$). В 17 случаях из 28 овальные устья были расположены преимущественно горизонтально, в 9 — преимущественно вертикально, в 1 случае — косо (рис. 2). Вертикально ориентированные устья по сравнению с другими группами были значительно длиннее (табл. 1), а также несколько шире ($U=41,0$; $p=0,059$), чем горизонтально ориентированные устья.

Методом кросс-табуляции показано, что устья овальной формы были более характерны для двухдолевых ушек, чем для однодолевых или трёхдолевых ($p=0,055$). При анализе размеров устья ушка установлено, что значения ширины устья трёхдолевых ушек по сравнению

Таблица 1. Значения размеров устья левого ушка сердца при разной форме устья и разной ориентации его длинной оси

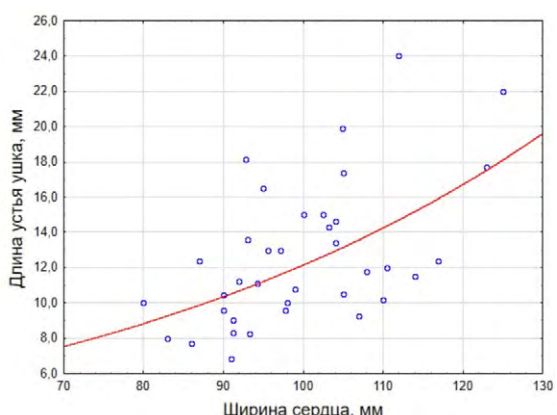
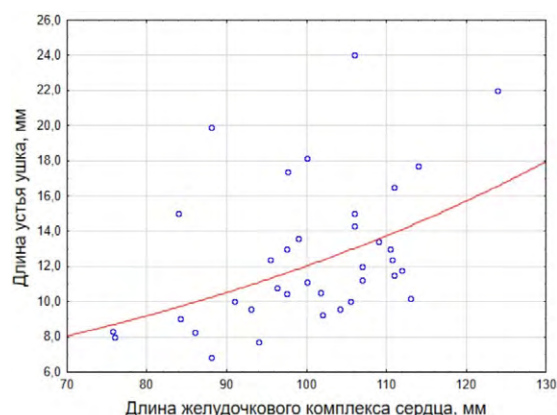
Размер устья, мм; статистический параметр		Овальное горизонтально расположенное устье	Овальное вертикально расположенное устье	Круглое устье	H; p
Ширина	M (SD)	9,25 (4,05)	10,9 (3,83)	9,0 (2,56)	2,89; 0,24
	Me	7,65	10,0	8,45	
Длина	M (SD)	12,7 (4,08)	15,3* (4,08)	10,1* (2,46)	9,65; 0,008
	Me	11,2	14,3	9,8	

Примечание: *различия значимы при величине U-критерия Манна–Уитни 10,0; $p=0,005$; M (SD) — среднее значение и его стандартное отклонение; Me — медиана; H — критерий Краскела–Уоллиса; p — уровень значимости.

Таблица 2. Значения размеров устья левого ушка в сердцах с разным количеством долей этого ушка

Размер устья, мм; статистический параметр		Количество долей ушка			Объединённое значение выборки
		одна	две	три	
Ширина	M (SD)	7,3 (1,49)	9,1 (2,91)	12,9 (5,13)	9,5 (3,62)
	Me	6,77*	8,0	12,0*	8,0
Длина	M (SD)	10,3 (3,03)	12,4 (3,36)	15,7 (5,63)	12,7 (4,03)
	Me	8,94	11,5	14,6	11,8

Примечание: *различия значимы при величине U-критерия Манна–Уитни 5,0; $p=0,027$; M (SD) — среднее значение и его стандартное отклонение; Me — медиана.

**Рис. 3.** Зависимость длины устья левого ушка сердца от длины желудочкового комплекса и ширины сердца

с аналогичным параметром однодолевых ушек были в 1,8 раза больше ($H=6,82$, $p=0,033$; $U=5,0$, $p=0,027$). Между значениями длин устьев ушек с разным количеством долей статистически значимых различий не выявлено (табл. 2).

Значения длины и ширины устья ЛУС формировали корреляционную пару между собой ($R_s=0,68$). Кроме того, длина устья ЛУС коррелировала с длиной желудочкового комплекса ($R_s=0,47$) и шириной сердца ($R_s=0,53$), значения ширины устья из трёх габаритных размеров сердца формировали корреляционную пару только с шириной сердца ($R_s=0,4$). По мере увеличения длины и ширины желудочкового комплекса длина устья ЛУС возрастала экспоненциально (рис. 3). Зависимость длины устья ЛУС от размеров сердца можно описать следующими уравнениями.

$$(1) L=3,1525 \times e^{(0,0134X_1)},$$

$$(2) L=2,4634 \times e^{(0,016X_2)},$$

где L — длина устья ушка; X_1 — длина желудочкового комплекса; X_2 — ширина сердца.

Расстояние от устья ЛУС до ЛФК варьировало от 4,33 до 20 мм ($11,7 \pm 3,02$ мм). Устья оваль-

ной и круглой формы находились на одинаковом расстоянии от ЛФК ($U=110$, $p=0,49$), при этом положение устья (горизонтальное или вертикальное) не имело значения ($H=0,49$; $p=0,77$). Малый и большой диаметры ЛФК были равны соответственно $19,9\pm 4,45$ мм (Ме 18,9 мм) и $29,8\pm 5,54$ мм (Ме 29 мм). Между обоими диаметрами ЛФК и обоими размерами устья ЛУС выявлена прямая корреляция средней силы ($R_s=0,36-0,53$).

Обсуждение

Проводя исследование, мы хотели ответить на вопросы о том, каков диапазон изменчивости размеров устья ушка, а также существуют ли какие-то варианты формы и положения этого устья, которые можно было бы определить, исходя из объективных морфометрических параметров. Полученные данные позволили утверждать — такие варианты существуют.

Конкретизирована степень изменчивости длины и ширины устья ушка. Установлено, что длина устья превышала его ширину в 1,3–1,5 раза. По данным литературы, длина и ширина устьев овальной формы были равны $14,23\pm 4,2$ и $11,66\pm 3,5$ мм соответственно, а диаметр круглых устьев составлял $14,56\pm 2,6$ мм [7]. По другим данным, диаметр устья ЛУС в среднем составлял $13,3\pm 0,2$ мм и варьировал от 9–10 до 15–18 мм [9, 12].

К. Piątek-Koziej и соавт. (2020) на 200 анатомических препаратах измерили диаметр устья ЛУС только в одном направлении (параллельно ЛФК), а также изучили анатомию участка стенки ЛП между устьем ЛУС и устьем левой нижней лёгочной вены и установили, что диаметр устья ЛУС зависел от рельефа этого перешейка. В группе сердец с левым латеральным гребнем в этом перешейке диаметр устья ЛУС составил $12,9\pm 4,6$ мм и был больше аналогичного диаметра в группе сердец без гребня ($11,6\pm 4,4$ мм, $p=0,032$). Значения длины устья ЛУС, полученные в настоящем исследовании, согласуются с данными этих работ [9, 10, 12].

По нашим данным, самое узкое устье имело ширину 5,6 мм, близкие к этому значения приведены К. Piątek-Koziej и соавт. (2020) (4,5 и 4,7 мм), S. Whiteman и соавт. (2019) (5,0 мм), M. Panyawongkhanti и соавт. (2020) (6,7 мм) [2, 7, 10].

Согласно С.С. Михайлову (1987), устье ЛУС с максимальным диаметром менее 10 мм встречалось в 4% случаев [5]. Длина самого большого устья, по нашим данным, была равна 24 мм. Это практически совпало с максимальным значением диаметра устья ЛУС,

которое M. Panyawongkhanti и соавт. (2020) получили при изучении секционного материала (23,9 мм), а P. Su и соавт. (2008) определили при измерении слепков ЛП (24,1 мм) [7, 8], но эти данные уступали значениям, которые были получены в работах J.A. Cabrera и соавт. (2008) и G. Nucifora и соавт. (2011) [13, 14].

При чреспищеводном исследовании ЛП длина устья ЛУС была равна $22,3\pm 4,5$ мм, ширина составила $16,5\pm 4,3$ мм [14]. При изучении условно нормальных секционных препаратов длина продольной оси устья ЛУС составила $24,5\pm 3,5$ мм (крайние значения 18,3–28,5 мм), длина поперечной оси была равна $19,4\pm 2,5$ мм (12,5–23,2 мм) [13]. Максимальный диаметр устья ЛУС мог достигать 31,7 мм [7] и даже 40 мм [2]. Диаметр устья составлял от 21 до 30 мм в 30% случаев, а на 2% препаратов находился в интервале от 30 до 40 мм [5]. Столь явные различия мы можем объяснить тем, что эти работы могли быть выполнены на неоднородных выборках, в которые входили препараты как с патологией сердца, так и без неё.

Из монографии Г.Н. Бородиной и соавт. (2012) известно о существовании коррелятивных связей между размерами сердца и его ушек. Доказано, что эти связи наиболее сильны в первом и втором периодах зрелого возраста [3]. В настоящем исследовании уточнено, что зависимость длины устья ЛУС от основных габаритных размеров сердца лучше всего описывается экспоненциальной функцией. Это значит, что даже небольшое увеличение длины и ширины желудочкового комплекса будет сопровождаться существенным увеличением устья ЛУС.

Увеличение массы и габаритных размеров сердца выше условно нормальных бывает проявлением многих патологических процессов. Как отметил С.С. Михайлов (1987), «у лиц, имевших заболевания сердца, устье ЛУС имеет несколько большие размеры» [5, с. 69]. Влияние патологии сердца, прежде всего фибрилляции предсердий, пороков сердца, гипертрофии и дилатации левого желудочка, на размеры ЛП и ЛУС показано в ряде работ [12–15].

J.A. Cabrera и соавт. (2008) сравнили больший и меньший диаметры устья ЛУС у пациентов со структурной патологией сердца ($n=7$) и без неё ($n=33$) и обнаружили, что оба диаметра увеличивались при патологии по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Малое количество наблюдений в группах и разнородная нозологическая структура патологии снижают ценность этих результатов [13].

W. Du и соавт. (2020) проанализировали размеры ЛП у 108 пациентов, которым выполнили

радиочастотную катетерную абляцию по поводу фибрилляции предсердий. Через 12 мес после вмешательства у 24 человек был отмечен рецидив аритмии. Обследование пациентов методами компьютерной томографии и ультразвуковым методом показало, что при рецидиве фибрилляции предсердий площадь устья и короткая ось устья ЛУС были значимо больше, чем у пациентов без рецидива [15]. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с теми, у кого эта патология отсутствовала, устья ЛУС обычно были более крупными и чаще имели круглую форму [14].

В настоящем исследовании выявлено, что для устьев ЛУС в условно нормальном сердце характерна скорее овальная, нежели круглая форма. К таким же выводам пришли А.Р. Stepanchuk и соавт. (2018) [9]. Исключительно овальная форма устья была выявлена при изучении как влажных, так и коррозионных препаратов [8, 12]. По другим данным, «форма отверстия ЛУС чаще щелевидная или овальная с большим вертикальным диаметром» [5, с. 68]. Мы не встречали устьев ЛУС, форму которых могли бы назвать щелевидной.

На секционном материале сердца людей 30–107 лет ($n=65$) круглые устья встречали в 44,6% случаев, овальные — в 55,4% [7]. Круглые устья, равно как устья овальной формы, горизонтальные и вертикальные, находились на одинаковом удалении от ЛФК. По данным D. Dudkiewicz и соавт. (2021), расстояние от устья ЛУС до ЛФК было равно $14,2\pm 4,8$ мм [16], что приблизительно в 1,2 раза превышало значение того же параметра, полученное в настоящем исследовании. Наши данные о средней величине и диапазоне вариации значений расстояния от устья ЛУС до ЛФК близки к результатам, приведённым в монографии С.С. Михайлова (1987). Согласно этому автору, указанное расстояние в 82,4% случаев составило 10–20 мм и зависело от длины сердца [5].

Устье ЛУС чаще овальное, но форма большинства окклюдеров округлая. Для персонализированного подбора окклюдеров, а также для разработки и установки окклюдеров типа «сэндвич» важно знать, как соотносятся анатомические характеристики устья с размерами шейки и количеством долей ЛУС [11]. Согласно полученным данным, устья овальной формы были более характерны для двухдолевых ЛУС, но уровень значимости ($p=0,055$) не позволяет утверждать, что количество долей ушка служит надёжным предиктором для определения формы его устья.

К. Słodowska и соавт. (2021) сравнили три варианта формы ЛУС, различавшиеся по коли-

честву и взаимному положению долей, и выявили различия между внешними размерами ЛУС, относившихся к разным вариантам. При этом ни форма, ни размеры устья ЛУС не были ассоциированы с каким-либо вариантом формы ЛУС [17], что согласуется с нашими результатами.

R. Kamiński и соавт. (2015) изучили 100 препаратов ЛУС людей 18–77 лет и выделили четыре варианта ушек, различавшихся по количеству долей и их направлению. Параметром, который эти исследователи определяли в устье ЛУС, был его наибольший диаметр. В большинстве случаев этот диаметр варьировал от 12 до 16 мм [6], что несколько больше результатов, полученных нами (см. табл. 2). Главной причиной этих различий мы склонны считать различия массы изученных препаратов: в работе [6] масса сердца могла достигать 490 г, что с высокой долей вероятности свидетельствовало о сердечной патологии.

Средние значения диаметра устья ЛУС варьировали от $14\pm 1,3$ мм у двухдолевых ушек с дистальной долей, обращённой вверх (тип 3), до $19,4\pm 4,2$ мм у двухдолевых ушек с дистальной долей, обращённой вниз (тип 1). Средние значения диаметра устья ушек, состоявших из трёх долей (типы 2 и 4), находились в пределах этого интервала [6]. Отсутствие в работе R. Kamiński и соавт. (2015) описания дизайна и процедуры статистической обработки полученных данных существенно снижает их достоверность и, в частности, не позволяет судить о взаимозависимости между формой ЛУС и размерами его устья.

Следует обратить внимание на выявленное в работе постоянство соотношений между размерами устья ЛУС и обоими диаметрами ЛФК. Публикаций, в которых содержалась бы информация о сопоставлении размеров этих структур, нам обнаружить не удалось. При реконструктивных операциях на митральном клапане целесообразно ориентироваться на эти соотношения как на морфометрический критерий гармоничности строения и, следовательно, анатомическую предпосылку оптимального функционирования органа. С позиций фундаментальной науки зависимости между размерами устья ЛУС и диаметрами ЛФК, как и корреляционные связи между размерами ЛУС, смежными морфометрическими параметрами и размерами сердца в целом, вероятно, можно считать проявлением общебиологического принципа координированного роста и развития анатомических образований, структурно и топографически соподчинённых и ха-

рактизирующихся единством происхождения, и потому можно рассматривать как объективные критерии нормального строения сердца.

Ограничения исследования

На всех этапах работы мы старались обеспечить максимальное соответствие исследования современным принципам доказательной морфологии. Тем не менее, считаем важным отметить ряд моментов, которые могут повлиять на интерпретацию результатов.

Изучены препараты, фиксированные в 10% водном растворе формалина. Фиксация неизбежно проявляется усадкой тканей. Это ограничение мы не считаем существенным, так как доказано, что уменьшение размеров макроанатомических структур сердца, обусловленное фиксацией, находится в пределах статистической погрешности [18].

Количество наблюдений в работе невелико. Это потребовало использования непараметрических критериев анализа данных, мощность которых меньше, чем у параметрических. Нельзя исключить, что при увеличении количества наблюдений будут получены другие результаты как за счёт уменьшения дисперсии значений относительно среднего, так и за счёт выявления тех фактически существующих различий, которые, возможно, в данной работе выявить не удалось. Мы считаем, что полученные результаты нужно рассматривать как предварительные. Сделанные выводы обоснованы, но пока не носят характер закономерностей.

Мы считали устье ЛУС круглым или овальным на основании соотношений его длины и ширины. Величина этого соотношения (1,25) была выбрана нами произвольно. Также произвольно были выбраны критерии (угловые значения), по которым мы считали устье овальной формы ориентированным горизонтально или вертикально. Очевидно, что изменение критериев повлекло бы за собой изменение результатов. Однако во всех известных нам работах эти параметры определяли субъективно. Настоящее исследование стало первым, где эти параметры определены при помощи объективных морфометрических критериев.

Пациенты, препараты которых вошли в исследование, находились на лечении и скончались в городских больницах общего профиля. По степени тяжести состояния эти пациенты, скорее всего, отличались от тех, кто был выписан как в связи с выздоровлением, так и в связи с ухудшением и переводом в медицинское учреждение более высокого уровня, а также от тех, кто находился с такой же патологией на

дому. Выводы, полученные в настоящей работе, касаются лишь определённого контингента пациентов.

Причиной смерти в 51,4% случаев была коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19). Поражения сердца регистрируют у 19% пациентов, госпитализированных с COVID-19 [19]. В литературе есть единичные данные о COVID-19-ассоциированном миокардите и ремоделировании правого желудочка [19]. В выборочную совокупность мы включали препараты только в тех случаях, когда по результатам обследования, выполненного в стандартном объёме, такие поражения были исключены, но есть вероятность, что какие-то патологические изменения не были обнаружены. Возможно, расширенный объём клинического, параклинического и патоморфологического исследования выявил бы фактически существующие повреждения миокарда. Ограничение, связанное с возможным влиянием COVID-19 на анатомические параметры ЛУС, мы не считаем существенным: известные COVID-19-ассоциированные поражения сердца не имеют прямой патогенетической связи с изменением размеров устья ушка. Тем не менее, изучение влияния COVID-19 на структурную организацию ЛП на всех уровнях, от молекулярного до органного, представляется перспективным.

Заключение

ЛУС может состоять из одной или нескольких долей, а форма устья ушка может быть круглой или овальной. ЛУС, состоящие из двух долей, встречаются чаще, чем однодолевые и трёхдолевые. Овальные устья встречаются в 3,1 раза чаще, чем круглые. Устье трёх долевого ушка в 1,8 раза шире, чем устье одно долевого ушка. Количество долей ушка не служит надёжным предиктором формы устья ушка. Зависимость между размерами устья ушка, вариантами его формы и расстоянием от устья до левого предсердно-желудочкового отверстия не обнаружена.

Выявлены корреляционные и регрессионные связи между размерами устья ушка, левого предсердно-желудочкового отверстия, длиной и шириной желудочкового комплекса сердца. Эти связи можно рассматривать как проявление общебиологического закона координированного роста и гармоничного строения органа и внутриорганных структур.

Полученные в работе количественные значения размеров устья ЛУС можно использовать как референсные параметры нормального строения сердца.

Участие авторов. А.А.Я. — руководство работой, разработка концепции и дизайна исследования, информационный поиск, анализ данных, написание текста статьи; А.А.Г. — информационный поиск, изготовление препаратов и фотографий, выполнение измерений, анализ данных.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с выполнением настоящего исследования.

Благодарность. Мы выражаем искреннюю признательность нашим коллегам-патологам за помощь при отборе материала для исследования. Авторы выражают признательность лаборанту Анастасии Игоревне Пасхиной за помощь при работе с анатомическими препаратами сердца, а также Марии Евгеньевне Носковой за внимательное прочтение текста статьи и конструктивные замечания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Евтушенко А.В., Каракозова Е.А., Маркевич А.В., Швырев А.А., Санькова И.В. Прикладные аспекты анатомического строения левого предсердия сердца человека. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(5):146–155. [Chaplygina EV, Kaplunova OA, Evtushenko AV, Karakozova EA, Markevich AV, Shvyrev AA, San'kova IV. Applied aspects of the anatomical structure of the human's heart left atrium. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(5):146–155. (In Russ.)]
2. Whiteman S, Saker E, Courant V, Salandy S, Gielecki J, Zurada A, Loukas M. An anatomical review of the left atrium. *Translational Research in Anatomy*. 2019;17:100052. DOI: 10.1016/j.tria.2019.100052.
3. Бородин Г.Н., Высоцкий Ю.А., Лебединский В.Ю. *Ушки сердца. Строение и функции*. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2012. 273 с. [Borodina GN, Vysotskiy YuA, Lebedinskiy VYu. *Ushki serdtsa. Stroenie i funktsii*. (Auricles of the heart. Structure and function.) Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2012. 273 p. (In Russ.)]
4. Бородин Г.Н., Лебединский В.Ю., Высоцкий Ю.А. Морфологические основы гемодинамики в ушках сердца. *Медицина и образование в Сибири*. 2014;(2):137–140. [Borodina GN, Lebedinskiy VYu, Vysotskiy YA. Morphological bases of haemodynamics in atrial auricles. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2014;(2):137–140. (In Russ.)]
5. Михайлов С.С. *Клиническая анатомия сердца*. М.: Медицина; 1987. с. 59–71. [Mikhaylov SS. *Klinicheskaya anatomiya serdtsa*. (Clinical anatomy of the heart.) Moscow: Meditsina; 1987. p. 59–71. (In Russ.)]
6. Kamiński R, Kosiński A, Brała M, Piwko G, Lewicka E, Dąbrowska-Kugacka A, Raczak G, Kozłowski D, Grzybiak M. Variability of the left atrial appendage in human hearts. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141901. DOI: 10.1371/journal.pone.0141901.
7. Panyawongkhanti M, Fuktonphan P, Chentanez V. Morphometric study of the left atrial appendage related to closure device deployment: a cadaveric study in Thai population. *Folia Morphol (Warsz)*. 2020;79(1):79–85. DOI: 10.5603/FM.a2019.0066.
8. Su P, McCarthy KP, Ho SY. Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations. *Heart*. 2008;94(9):1166–1170. DOI: 10.1136/hrt.2006.111989.
9. Stepanchuk AP, Royko NV, Fylenko BM, Pryshlyak AM. Morphofunctional purpose of human atrial auricles. *World of Medicine and Biology*. 2018;14(3):185–189. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-185-189.
10. Piątek-Koziej K, Hołda J, Tyrak K, Bolechała F, Strona M, Koziej M, Lis M, Jasińska KA, Hołda MK. Anatomy of the left atrial ridge (coumadin ridge) and possible clinical implications for cardiovascular imaging and invasive procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(1):220–226. DOI: 10.1111/jce.14307.
11. De Backer O, Arnous S, Ihlemann N, Vejlsstrup N, Jørgensen E, Pehrson S, Krieger TDW, Meier P, Søndergaard L, Franzen OW. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: an update. *Open Heart*. 2014;1(1):e000020. DOI: 10.1136/openhrt-2013-000020.
12. Степанчук А.П., Тихонова О.А., Солдатов А.К. Строение ушек сердца в норме и при комбинированном митральном пороке. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2012;1(2):149–153. [Stepanchuk AP, Tikhonova OA, Soldatov AK. The structure human heart auricles norm and combined mitral defect. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2012;1(2):149–153. (In Russ.)]
13. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Sánchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: A particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(3):356–362. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm606.
14. Nucifora G, Faletra FF, Regoli F, Pasotti E, Pedrazzini G, Moccetti T, Auricchio A. Evaluation of left atrial appendage with real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography: Implication for catheter based left atrial appendage closure. *Circulation*. 2011;4(5):514–523. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.963892.
15. Du W, Dai M, Wang M, Gong Q, Ye TQ, Wang H, Luo CD. Large left atrial appendage predicts the ablation outcome in hypertensive patients with atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2020;63:139–144. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.07.017.
16. Dudkiewicz D, Słodowska K, Jasińska KA, Dobrzynski H, Hołda MK. The clinical anatomy of the left atrial structures used as landmarks in ablation of arrhythmogenic substrates and cardiac invasive procedures. *Translational Research in Anatomy*. 2021;23(3):100102. DOI: 10.1016/j.tria.2020.100102.
17. Słodowska K, Szczepanek E, Dudkiewicz D, Hołda J, Bolechała F, Strona M, Lis M, Batko J, Koziej M, Hołda MK. Morphology of the left atrial appendage: Introduction of a new simplified shape-based classification system. *Heart, Lung and Circulation*. 2021;30(7):1014–1022. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.12.006.
18. Hołda MK, Klimek-Piotrowska W, Koziej M, Piatek K, Hołda J. Influence of different fixation protocols on the preservation and dimensions of cardiac tissue. *J Anat*. 2016;229(2):334–340. DOI: 10.1111/joa.12469.
19. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А., Демяшкин Г.А., Калинин Д.В., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Некрасова Т.П., Парамонова Н.Б., Пономарев А.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Семёнова Л.А., Тертычный А.С. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина*. 2020;6(2):8–30. [Kogan EA, Berezovsky YS, Protsenko DD, Bagdasaryan TR, Gretsov EM, Demura SA, Demyashkin GA, Kalinin DV, Kukleva AD, Kurilina EV, Nekrasova TP, Paramonova NB, Ponomarev AB, Radenska-Lopovok SG, Semyonova LA, Tertychny AS. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Sudebnaya meditsina*. 2020;6(2):8–30. (In Russ.)] DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30.

Сведения об авторах

Якимов Андрей Аркадьевич, канд. мед. наук, доц., каф. анатомии человека, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; каф. медицинской биохимии и биофизики, Уральский Федеральный университет; Ayakimov07@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8267-2895>

Гапонов Антон Александрович, асп., асс., каф. анатомии человека, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; gagaponov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-7537>

Author details

Andrei A. Iakimov, MD, Cand.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Human Anatomy, Ural State Medical University; Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Ural Federal University; Ayakimov07@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8267-2895>

Anton A. Gaponov, MD, Assistant, PhD stud., Depart. of Human Anatomy, Ural State Medical University; gagaponov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-7537>

Холестерин липопротеинов высокой плотности — друг или враг?

А.Ф. Мурзаханова^{1*}, В.Н. Ослопов¹, К.С. Сергиенко¹,
Е.В. Хазова¹, Ю.В. Ослопова²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет,
г. Казань, Россия

Реферат

В статье представлен обзор литературы по влиянию избытка и недостатка холестерина липопротеинов высокой плотности на профилактику и лечение сердечно-сосудистой патологии. Также описаны сведения о структуре, функции липопротеинов высокой плотности, их антиатерогенной роли и перспективе использования их различных подклассов в фармакотерапии дислипидемических состояний. Доказано, что пониженный уровень такого холестерина — предиктор сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время многие наблюдения подтверждают корреляцию между повышенным уровнем липопротеинов высокой плотности и смертностью от инфаркта миокарда и других острых сердечно-сосудистых состояний. В крупных исследованиях с использованием ингибиторов белка-переносчика сложного эфира холестерина и других препаратов удалось повысить уровень данного липопротеина, но это не снизило риск сердечно-сосудистых заболеваний, что в свою очередь подтверждает отсутствие положительных результатов от их использования как терапевтической мишени. Кроме того, установлено, что состав белка холестерина липопротеинов высокой плотности у здоровых и больных различается: у последних он становится «дисфункциональным», теряющим свои антиоксидантные и противовоспалительные свойства. Атеропротективная активность правильно функционирующего холестерина липопротеинов высокой плотности часто нарушается в клинических ситуациях, связанных с окислительным стрессом. В этих случаях он может претерпевать некоторые изменения, и даже если его количество находится в пределах нормы, его качество уже не то. Таким образом, необходим поиск лучшей терапевтической мишени, чем уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, так как в настоящее время данных клинических испытаний недостаточно, чтобы рекомендовать таргетную терапию липопротеинами высокой плотности.

Ключевые слова: холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, атеросклероз, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Мурзаханова А.Ф., Ослопов В.Н., Сергиенко К.С., Хазова Е.В., Ослопова Ю.В. Холестерин липопротеинов высокой плотности — друг или враг? *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):79–88. DOI: 10.17816/KMJ2022-79.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-79

High-density lipoprotein cholesterol — friend or enemy?

A.F. Murzakhanova^{1*}, V.N. Oslopov¹, K.S. Sergienko¹, E.V. Khazova¹, Yu.V. Oslopova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

The article provides a review of the literature on the effect of excess and deficiency of high-density lipoprotein cholesterol on the prevention and treatment of cardiovascular pathology. Information about high-density lipoproteins structure, function, antiatherogenic role and the prospect of using various high-density lipoproteins subclasses in the

*Для переписки: murzakhanova80@mail.ru
Поступила 06.04.2021; принята в печать 12.08.2021;
опубликована 15.02.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: murzakhanova80@mail.ru
Submitted 06.04.2021; accepted 12.08.2021;
published 15.02.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

pharmacotherapy of dyslipidemic conditions are also described. It is proven that a lowered level of such cholesterol is a predictor of cardiovascular disease. At the same time, many observations confirm the correlation between elevated high-density lipoprotein levels and mortality from myocardial infarction and other acute cardiovascular conditions. In large studies, the use of cholesterol ester transfer protein inhibitors and other drugs increased the level of high-density lipoprotein, but the unreduced risk of cardiovascular disease confirms the lack of positive results from the use as a therapeutic target. In addition, it was found that the composition of high-density lipoprotein cholesterol protein differs in healthy and diseased people: it becomes “dysfunctional”, losing its antioxidant and anti-inflammatory properties in diseased individuals. The atheroprotective activity of properly functioning high-density lipoprotein cholesterol is often impaired in clinical situations associated with oxidative stress. In these cases, high-density lipoproteins can have some changes, and even if the quantity is within the normal range, the quality is no longer the same. Thus, it is necessary to identify a better therapeutic target than high-density lipoprotein cholesterol levels, as there is currently insufficient clinical trial data to recommend targeted high-density lipoprotein therapy.

Keywords: cholesterol, high density lipoproteins, low density lipoproteins, atherosclerosis, myocardial infarction.

For citation: Murzakhanova AF, Oslopov VN, Sergienko KS, Khazova EV, Oslopova YuV. High-density lipoprotein cholesterol — friend or enemy? *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):79–88. DOI: 10.17816/KMJ2022-79.

Введение

Холестерин (ХС; др.-греч. *χολή* — жёлчь + *στερεός* — твёрдый), — органическое соединение, природный полициклический липофильный спирт. В крови он переносится липопротеинами — сложными белково-липидными комплексами, в составе которых могут быть фосфолипиды, свободные жирные кислоты, холестериды и нейтральные жиры.

Среди липопротеинов наиболее изучены липопротеины плазмы крови. По своим физическим свойствам они подразделяются на следующие фракции в зависимости от размера молекулы: липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины промежуточной плотности, липопротеины очень низкой плотности и хиломикроны [1].

Несмотря на многообразие показателей липидного обмена, клинические специалисты преимущественно акцентируют внимание на ЛПНП и ЛПВП, так как ЛПНП считают важными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в то время как ЛПВП хорошо известны в отношении их предполагаемой роли в обратном транспорте ХС и других атеропротективных функциях [2].

Структура и функции ЛПВП

ЛПВП образуют гетерогенный класс липопротеинов, различающихся по структуре, форме, размеру, плотности, метаболизму и свойствам. Они имеют высокий уровень белка относительно липидов, поэтому обладают максимальной среди липопротеинов плотностью, но при этом минимальным размером (8–11 нм в диаметре). В состав ЛПВП входят белок (до 55%), фосфолипиды (до 30%), ХС (около 10%) и триглицериды (5%).

Прототипная частица ЛПВП содержит 2–5 молекул аполипопротеина А-I (апоА-I) и приблизительно 100 молекул фосфатидилхолина или сфингомиелина. Кроме апоА-I, одним из основных белков ЛПВП является аполипопротеин А-II. Было высказано предположение, что эти аполипопротеины имеют различные метаболические свойства и, следовательно, могут иметь разный защитный потенциал [3]. Количественные изменения апоА-I и основных липидных составляющих ЛПВП (фосфатидилхолин, сфингомиелин, ХС и сложные эфиры ХС) вызывают значительную неоднородность ЛПВП по форме, плотности, размеру и заряду, что можно анализировать с помощью электронной микроскопии, ультрацентрифугирования, гель-фильтрации, электрофореза в полиакриламидном геле или спектроскопии ядерного магнитного резонанса и электрофореза в агарозном геле.

Неоднородность частиц ЛПВП определяется набором как белков, так и липидов в отдельной частице. Очень важно идентифицировать и охарактеризовать конкретные ЛПВП-частицы с точки зрения и белков, и липидов для выявления кардиозащитных свойств. Идентификацию проводят с помощью таких методов, как физическая изоляция, очистка, иммуноосаждение, химическое сшивание, совместное разделение и биоинформативные анализы. Определение того, какие белки и липиды локализуются в частицах ЛПВП, даст возможность использовать их в терапии для дальнейших исследований [4].

Чтобы облегчить применение ЛПВП в клинических исследованиях и для более понятного сообщения результатов было предложено их разделение на пять подклассов: очень маленькие, маленькие, средние, большие и очень большие ЛПВП [5].

ХС ЛПВП против ХС ЛПНП

Считают, что ХС ЛПНП «плохой», а ХС ЛПВП «хороший», но так ли это на самом деле?

ХС ЛПНП был определён как главный атерогенный липопротеин, и его центральную роль в развитии атеросклероза подтвердили многочисленные исследования [6–8]. И напротив, эпидемиологические, патологические и экспериментальные исследования продемонстрировали, что ХС ЛПВП участвует в снижении риска атеросклероза по множеству патофизиологических механизмов. Однако такую гипотезу усложняют гетерогенность и различная функциональность частиц ЛПВП в разного рода патофизиологических условиях [9].

Если роль ХС ЛПНП как фактора риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца убедительно доказана, то результаты исследований относительно триглицеридов и ХС ЛПВП весьма противоречивы [10].

Некоторые генетические данные подтверждают, что триглицериды влияют на риск развития ишемической болезни сердца, а причинно-следственная связь с ЛПВП остаётся менее изученной [11].

Общегеномные исследования показали, что множественные генетические локусы связаны с сывороточными уровнями ХС ЛПВП, но большинство этих локусов также сопряжено и с уровнями триглицеридов и ХС ЛПНП. Это значительно затрудняет оценку того, как связь уровней ХС ЛПВП с этими генами влияет на риск ССЗ [4].

Недостаток и избыток ЛПВП

Низкие уровни ХС ЛПВП в плазме крови связаны с повышенным риском развития ишемической болезни сердца. Частицы ЛПВП оказывают множество эффектов *in vitro* и *in vivo*, которые могут защищать артерии от различного рода воздействий и ускорять заживление повреждений. Несмотря на свои положительные функции, они ещё не нашли успешного применения в терапии. Одна из причин — сложность частиц ЛПВП, которые несут более 80 различных белков и более 200 видов липидов, а также несколько матричных рибонуклеиновых кислот (мРНК) и других потенциально биоактивных молекул. Эта физиологическая неоднородность дополнительно усиливается при воспалительных состояниях, увеличивающих риск ССЗ, сахарного диабета, хронических заболеваний почек и ревматических заболеваний [5].

На протяжении более четырёх десятилетий было признано, что повышенные уровни ХС ЛПВП в сыворотке крови связаны со сни-

жением риска ССЗ и их последствий. Многие проспективные обсервационные исследования, проведённые по всему миру, подтвердили обратную связь между ХС ЛПВП и сердечно-сосудистым риском у людей независимо от пола, расы или этнической принадлежности. Следовательно, предполагали, что в дальнейшем повышение уровня ХС ЛПВП посредством изменения образа жизни и фармакологического вмешательства снизит риск ССЗ. Исследования на животных подтверждают это предположение. Руководства по лечению липидов во всём мире способствовали признанию ХС ЛПВП в качестве терапевтической мишени, особенно для пациентов из группы высокого риска.

В ответ на множество вопросов и неточностей Национальная липидная ассоциация создала группу экспертов для оценки текущего статуса ХС ЛПВП как терапевтической цели, рассмотрения состояния знаний о структуре, составе и функциях частиц ЛПВП и определения роли ЛПВП в предотвращении или содействии атеросклеротическому заболеванию. Группа пришла к выводу: хотя низкий уровень ХС ЛПВП определяет пациентов с повышенным риском, и многие исследования показывают, что ЛПВП могут играть различные антиатерогенные роли, ХС ЛПВП в настоящее время не служит терапевтической мишенью. Атерогенные липопротеины (ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП) должны оставаться первичной и вторичной мишенями терапии у пациентов из группы риска, как описано в установленных руководствах [4].

Национальная липидная ассоциация подчёркивает, что необходимо продолжить изучение клинического значения низкого уровня ХС ЛПВП. Также следует увеличить разработку новых лекарств, предназначенных для регулирования уровней в сыворотке крови и функциональности частиц ЛПВП. На основе огромного количества фундаментальных научных и клинических исследований подтверждена необходимость изучения терапевтического эффекта ЛПВП [4].

Кроме того, данные, полученные в дальнейших исследованиях, показали, что связь между ХС ЛПВП и смертностью не является линейной при всех концентрациях ХС ЛПВП. Так, согласно сведениям CANHEART, корреляция между ХС ЛПВП и смертностью имеет U-образную форму, причём как высокий, так и низкий уровни ХС ЛПВП связаны с повышенным риском смертности от всех причин [12].

В рандомизированном исследовании Менделя рассматривали связь плазменного ХС ЛПВП

и риска развития инфаркта миокарда. Выяснилось, что некоторые генетические механизмы, повышающие уровень ХС ЛПВП в плазме крови, не снижают риск развития инфаркта миокарда. Эти данные ставят под сомнение концепцию о снижении риска инфаркта миокарда при повышении уровня ХС ЛПВП в плазме [13]. Носители аллеля LIPG 396Ser (частота 2,6%) имели более высокий уровень ХС ЛПВП (0,14 ммоль/л и выше, $p=8 \times 10^{-13}$), чем аналогичные уровни других липидных и нелипидных факторов риска для инфаркта миокарда по сравнению с неносителями. Ожидалось, что эта разница в ХС ЛПВП снизит риск инфаркта миокарда на 13% (отношение шансов 0,87, 95% доверительный интервал 0,84–0,91). Однако вследствие генетической оценки исследователи отметили отсутствие связи аллеля 396Ser с риском развития инфаркта миокарда [14].

Недавнее исследование Boekholdt и соавт. показало, что повышение уровня ХС ЛПВП не было связано с более низкой вероятностью серьёзных ССЗ, независимо от установленных факторов риска. Однако авторы сообщили о связи между повышенным уровнем апоА-I и снижением риска основных сердечно-сосудистых событий [15]. Эта научная работа не предоставила доказательств в поддержку значительной пользы от повышения уровня ХС ЛПВП, независимо от эффекта снижения ХС не-ЛПВП. Таким образом, это поставило под сомнение гипотезу о том, что липид-модифицирующая терапия должна быть направлена на повышение уровня ХС ЛПВП.

С другой стороны, были разработки, показывающие связь повышения уровня апоА-I со снижением сердечно-сосудистого риска независимо установленных факторов риска, что подкрепляет обоснование использования апоА-I в качестве мишени для лечения атеросклероза [3]. В связи с вышесказанным можно сделать вывод, что более важно определение уровня не липопротеинов, а Апо-белков, входящих в их состав.

Исследования, связанные с ХС ЛПВП

Несмотря на значительные достижения в области сосудистой медицины, ССЗ остаются ведущей причиной смерти во всём мире [16]. Предполагали, что повышение уровня ЛПВП с помощью терапевтических средств станет главным решением данной проблемы. Тем не менее, вопреки ожиданиям, с помощью фармакологического повышения уровня ЛПВП пока не удалось снизить риск ССЗ [4].

В настоящее время благодаря общедоступности статинов и их широкому применению

цель снижения уровня ЛПНП выполнена. Однако достижение второй цели — повышения уровня ЛПВП — кажется более сложной задачей. Три основных вещества, на которых возлагали надежду в повышении уровня ЛПВП с целью снижения ССЗ и смертности, — ниацин, фибраты и недавно разработанные ингибиторы белка-переносчика сложного эфира ХС (СЕТР — от англ. cholesteryl ester transfer protein). Исследование HPS2-Thrive показало, что добавление ниацина в терапию, снижающую уровень ХС ЛПНП на основе статинов, значительно снизило риск серьёзных сосудистых заболеваний, но это увеличило частоту побочных эффектов: желудочно-кишечных осложнений, кровотечений, заболеваний опорно-двигательного аппарата, повышенной частоты сахарного диабета [17, 18].

Было показано, что фибраты последовательно снижают частоту некоторых ССЗ, но только у пациентов с высоким уровнем триглицеридов в сыворотке крови и низким уровнем ХС ЛПВП [19]. Фибраты, в отличие от ингибиторов СЕТР, повышали содержание ХС ЛПВП в основном за счёт стимуляции синтеза апоА-I [19]. В классе ингибиторов СЕТР были изучены три агента: анацетрапиб, дальцетрапиб и торцетрапиб. Два исследования перспективного торцетрапиба были прекращены преждевременно из-за нежелательных явлений в группах лечения, одно исследование с участием дальцетрапиба также было прекращено из-за отсутствия эффекта [20]. Большинство попыток уменьшить частоту ССЗ или смертность за счёт повышения уровня ХС ЛПВП с использованием этих трёх классов препаратов, помимо статинов, были пока безуспешны [21].

В США, Нидерландах, Канаде и Франции было проведено рандомизированное исследование по влиянию препарата CER-001 на атерому. Для оценки коронарного атеросклероза до начала лечения и после последней инфузии использовали внутрисосудистую ультрасонографию и количественную коронарную ангиографию. В исследовании участвовали 507 пациентов. Некоторые из них получали 6 еженедельных инфузий плацебо 3 мг/кг, 6 мг/кг, а оставшиеся — препарат CER-001 в дозе 12 мг/кг.

CER-001 представляет собой сконструированные имитирующие частицы липопротеинов пре-β-ЛПВП и состоит из рекомбинантных человеческих апоА-I и двух фосфолипидов. Ранее было показано, что это лекарственное средство быстро мобилизует большое количество ХС в фракцию ЛПВП после его внутривенного введения.

Результаты измерения общего объема атеромы (средние значения) составили 22,71; 23,13; 21,50 и 23,05 мм³ с плацебо и CER-001 3; 6 и 12 мг/кг соответственно. То есть не было выявлено существенного различия в эффектах препарата и плацебо [22].

Грегори и соавт. провели исследование с препаратом дальцетрапиб [23]. Данное лекарственное средство — ингибитор белка-переносчика сложного эфира ХС. Его применение приводит к повышению уровня ХС ЛПВП и, как предполагают, снижает частоту возникновения ССЗ. Дальцетрапиб в дозе 600 мг в день или плацебо случайным образом были назначены 15 871 пациенту с острым коронарным синдромом. Во время рандомизации средний уровень ХС ЛПВП составлял 42 мг/дл (1,1 ммоль/л), а средний уровень ХС ЛПНП — 76 мг/дл (2,0 ммоль/л). В ходе исследования уровень ХС ЛПВП увеличился с исходного уровня на 4–11% в группе плацебо и на 31–40% в группе дальцетрапиба. Дальцетрапиб оказывал минимальное влияние на уровень ХС ЛПНП.

Пациенты находились под наблюдением в среднем в течение 31 мес. По сравнению с плацебо дальцетрапиб не уменьшал риск повторного возникновения ССЗ и не оказал значительного влияния на здоровье человека или общую смертность. Таким образом, у пациентов, которые недавно перенесли острый коронарный синдром, дальцетрапиб повышал уровень ХС ЛПВП, но не снижал риск повторных сердечно-сосудистых событий [23].

В исследовании dal-OUTCOMES терапия дальцетрапибом привела к повышению уровня ХС ЛПВП, но это не способствовало уменьшению риска основных ССЗ [23]. В нескольких рандомизированных клинических испытаниях прямое введение миметиков ЛПВП повысило уровень ХС ЛПВП в плазме крови, но не замедлило прогрессирование атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. Таким образом, в настоящее время нет доказательств, полученных в рандомизированных исследованиях, которые бы подтверждали, что повышение уровня ХС ЛПВП в плазме крови способствует уменьшению риска ССЗ атеросклеротического генеза. Неизвестно, будет ли терапия, влияющая на функцию частиц ЛПВП, уменьшать риск ССЗ [24].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании препарата эвацетрапиб, который является ингибитором белка-переносчика эфиров ХС, участвовали 12 092 пациента, у которых было хотя бы одно из следующих состояний:

острый коронарный синдром в течение предыдущих 5–30 дней, цереброваскулярная атеросклеротическая болезнь, заболевание периферических артерий, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца. Пациенты были случайным образом распределены на приём эвацетрапиба в дозе 130 мг или соответствующего плацебо, вводимого ежедневно, в дополнение к стандартной медикаментозной терапии.

Первичной конечной точкой эффективности было появление ССЗ: инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Через 3 мес отмечено снижение среднего уровня ХС ЛПНП на 31,1% при приеме данного препарата против 6,0% увеличения с плацебо и на 133,2% увеличение среднего уровня ХС ЛПВП зарегистрировано при приеме препарата по сравнению с увеличением на 1,6% при приеме плацебо.

После 1363 из запланированных 1670 проявлений ССЗ совет по мониторингу безопасности рекомендовал досрочно прекратить испытание из-за недостаточной эффективности. В среднем после 26 мес приема эвацетрапиба или плацебо ССЗ наступили у 12,9% пациентов в группе эвацетрапиба и у 12,8% пациентов в группе плацебо (отношение рисков 1,01; 95% доверительный интервал 0,91–1,11; $p=0,91$). Хотя ингибитор белка-переносчика сложного эфира ХС эвацетрапиб оказывал благоприятное воздействие на установленные липидные биомаркеры, лечение эвацетрапибом не приводило к более низкой частоте ССЗ у пациентов с высоким риском ССЗ [25].

В дополнение к текущим испытаниям анацетрапиба и эвацетрапиба ведутся исследования с новыми агентами, в которых будут дополнительно исследовать эффект повышения ЛПВП: инфузии ЛПВП, миметики ЛПВП, новые ингибиторы СЕТР, агонисты X-рецепторов печени, агонисты фарнезопидных X-рецепторов, RVX-208 [4].

Пригодность ЛПВП в качестве терапевтической цели всё чаще подвергают сомнению. Это важная предпосылка для поиска биомаркеров, которые будут лучше отражать функциональность ЛПВП, чем уровни ХС ЛПВП или апоА-I в плазме крови, и смогут служить ориентиром как для разработки антиатерогенных препаратов, так и для клинического ведения пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [5].

Виды ХС ЛПВП

И ЛПНП, и ЛПВП неоднородны по своей при-

роде, включая различные субфракции в зависимости от метода выделения (≥ 7 подвидов ЛПНП и 10 подвидов ЛПВП) [2].

Система ЛПВП Liporprint может различать до 10 субфракций ЛПВП, ЛПВП1-ЛПВП10. Однако, согласно интерпретации системы ЛПВП Liporprint, эти 10 субфракций ЛПВП делятся на три подкласса семейства ЛПВП, выраженные так:

- 1) большой подкласс ЛПВП, включающий 1–3 субфракции;
- 2) промежуточный подкласс ЛПВП (4–7 субфракций);
- 3) малый подкласс ЛПВП (субфракции 8–10).

Субпопуляции частиц ЛПВП содержат абсолютно разное количество свободного ХС и молекул холестерина эстера на частицу. Большие частицы содержат в несколько раз больше молекул ХС, чем маленькие частицы, действительно бедные ХС [4].

Основываясь на этой интерпретации, большой класс ЛПВП считают «защитником» артерий и действительно «хорошим» ХС ЛПВП в спектре липопротеинов ЛПВП [26]. Промежуточный класс ЛПВП также считают благоприятным видом, а уже малые ЛПВП составляют атерогенную часть этого семейства. Количественное определение малых ЛПВП может сыграть важную роль в выявлении пациентов, подверженных риску ССЗ [26].

В ряде исследований показано, что крупные частицы обладают менее высокой атеропротективной активностью, чем мелкие плотные ЛПВП, но есть и работы, в которых, напротив, продемонстрировали, что мелкие плотные ЛПВП даже могут проявлять проатерогенные свойства, увеличивая риск развития атеросклероза [27]. Было высказано предположение о том, что важную роль в детерминации атеропротективного действия ЛПВП в большей степени играет их функциональная активность, сопряжённая с особенностями спектра ЛПВП [28, 29].

В исследовании A. Garcia-Rios и соавт. подчёркнуто, что мелкие ЛПВП при определённых условиях могут терять кардиопротективные свойства и проявлять атерогенность [2]. Было показано, что у здоровых доноров они демонстрируют сильный атеропротективный эффект, включающий антиоксидантную и противовоспалительную активность, а в условиях атерогенной дислипидемии эти свойства отсутствуют [30]. В исследовании A. Pirillo и соавт. мелкие ЛПВП демонстрировали прямую связь с наличием и тяжестью атеросклеротическо-

го поражения, в то время как крупные ЛПВП имели обратную связь с наличием и степенью тяжести ишемической болезни сердца [31]. В данном исследовании на фоне терапии никотиновой кислотой происходило уменьшение количества подфракций мелких ЛПВП и повышение концентрации крупных подфракций ЛПВП. И напротив, в случае комбинированной терапии статинами и никотиновой кислотой наблюдалось увеличение содержания мелких ЛПВП и уменьшение промежуточных ЛПВП, обладающих максимальным антиатерогенным потенциалом [32].

Таким образом, среди подгрупп ЛПВП малые ЛПВП у здоровых людей обладают мощным атеропротективным действием, включая повышенный потенциал оттока ХС и более сильное антиоксидантное, а также противовоспалительное действие [30]. Однако в таких условиях, как атерогенная дислипидемия, свойства малых ЛПВП могут быть совершенно другими. В клиническом исследовании малые ЛПВП были связаны с наличием и тяжестью атеросклеротического поражения, в то время как большие ЛПВП отрицательно коррелировали с ишемической болезнью сердца, тяжестью и прогрессированием данной болезни [31].

Несмотря на наличие исследований, доказывающих атерогенный потенциал малых ЛПВП и антиатерогенный потенциал крупных ЛПВП, их авторы пришли к противоречивым выводам относительно эффективности подклассов ЛПВП, дифференцированных по размеру [33, 34]. Иногда связь сердечно-сосудистого риска с размером подклассов ЛПВП весьма противоречива: значимая связь с риском ССЗ была обнаружена как для малых ЛПВП в одних исследованиях [34], так и для средних ЛПВП [33, 35] или больших ЛПВП [33, 34] в других.

Дисфункциональные ЛПВП

Выражение «дисфункциональный ЛПВП» было предложено в литературе для описания ЛПВП, теряющих антиоксидантные и противовоспалительные свойства, то есть основные функции. Недавние наблюдения подтвердили, что атеропротективная активность правильно функционирующего ХС ЛПВП часто нарушается в клинических ситуациях, связанных с окислительным стрессом. Представленный обзор закладывает основу для нового подхода к пониманию того, как функциональные свойства ЛПВП помогают снизить риск ССЗ [3].

В некоторых клинических ситуациях возможен высокий уровень ХС ЛПВП. В этих случаях ХС ЛПВП может претерпевать некоторые

изменения, и даже если его количество находится в пределах нормы, его качество меняется [3].

Однако, несмотря на интерес многих практикующих врачей, пока неясно может ли концепция дисфункционального ЛПВП улучшить клиническую практику, поэтому очень важно определить, предоставляют ли показатели дисфункциональных ЛПВП клинически полезную информацию [4].

Дисфункции включают снижение активности или способности ЛПВП вызывать отток ХС из макрофагов и других клеток, подавлять окисление липидов в ЛПНП и клеточных мембранах, а также уменьшать высвобождение и экспрессию цитокинов маркеров активации клеточной поверхности макрофагами или дендритными клетками. В основе молекулярных изменений лежат три основных типа дисфункции ЛПВП [5]:

- 1) изменения состава белковой части (протеома);
- 2) посттрансляционные модификации белков;
- 3) изменения липидной части и других грузовых молекул.

Несмотря на то обстоятельство, что молекулярная основа дисфункциональных ЛПВП плохо изучена в обеих моделях (и на животных, и на людях), крайне важно разработать стандартизированные, высокопроизводительные тесты, которые могут оценить функцию ЛПВП и применяться в исследованиях на людях. Такие анализы — при применении в больших и разнообразных популяциях — должны определять, связаны ли новые показатели ЛПВП с потерей функции и представляет ли дисфункция клинически полезную информацию [4].

Заключение

Уже более 50 лет известен низкий уровень ХС ЛПВП как независимый маркер повышенного сердечно-сосудистого риска, но, несмотря на большой рост знаний о структуре, функции и метаболизме ЛПВП, его повышение было неэффективно для профилактики и лечения атеросклероза. В свете представленной информации можно сделать вывод, что существует необходимость в поиске лучшей терапевтической мишени, чем уровень ХС ЛПВП [5].

В настоящее время данных клинических испытаний недостаточно, чтобы рекомендовать таргетную терапию ЛПВП. Однако можно с уверенностью сказать, что всякое «чересчур» никогда не приводит к положительным результатам, то есть критически низкий уровень ХС ЛПВП, так же как и высокий, не принесёт паци-

енту излечения от его заболеваний, в частности от сердечно-сосудистой патологии [12].

Консенсусное заявление Национальной ассоциации по изучению липидов не рекомендует фармакологическое вмешательство при низком уровне ХС ЛПВП, учитывая отсутствие положительных результатов рандомизированных проспективных исследований [4].

Необходимо более полно определить и охарактеризовать большое количество белков, ферментов, апопротеинов, биоактивных липидов, фосфолипидов, жирных кислот и мРНК в составе ЛПВП и их влияние на функциональность ЛПВП. Без этой информации будет сложно понять, как и почему ЛПВП «защищает» или «вредит» в зависимости от клинических обстоятельств. Также существует потребность в установлении наиболее информативных клинических измерений частиц/субфракций ЛПВП, чтобы улучшить оценку риска ССЗ, разработать методы лечения, которые могут повлиять на содержание специфических компонентов ЛПВП, обладающих атеропротективными свойствами, более чётко установить влияние конкретных методов лечения на повышение или функциональность ЛПВП, или на то и другое [4].

При большем понимании станет возможным сделать следующее: выявить и фармакологически повысить субпопуляции ЛПВП, которые обладают желаемыми атеропротективными свойствами; провести клинические тесты для оценки ЛПВП или его компонентов, идентифицирующие людей с повышенным риском атеросклеротического заболеваний сосудов [4].

Участие авторов. В.Н.О. — руководитель работы; А.Ф.М. и К.С.С. — сбор и обработка материала, написание текста; Е.В.Х. и Ю.В.О — сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Birner-Gruenberger R, Schittmayer M, Holzer M, Marsche G. Understanding high-density lipoprotein function in disease: recent advances in proteomics unravel the complexity of its composition and biology. *Prog Lipid Res.* 2014;56:36–46. DOI: 10.1016/j.plipres.2014.07.003.
2. Garcia-Rios A, Nikolic D, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Rizzo M, Hoogeveen RC. LDL and HDL subfractions, dysfunctional HDL: treatment options. *Curr Pharm Des.* 2014;20(40):6249–6255. DOI: 10.2174/1381612820666140620154014.

3. Nessler K, Windak A, Grzybczak R, Nessler MB, Si-niarski A, Gajos G. High-density lipoprotein (HDL) cholesterol — more complicated than we think? *Ann Agric Environ Med.* 2018;25(3):517–526. DOI: 10.26444/aaem/92350.
4. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, Boden WE, Chap-man MJ, Cuchel M, D'Agostino SrRB, Davidson MH, David-son WS, Heinecke JW, Karas RH, Kontush A, Krauss RM, Rader DJ. High-density lipoproteins: a consensus state-ment from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2013;7(5):484–525. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.08.001.
5. Annema W, von Eckardstein A. High-density lipopro-teins. Multifunctional but vulnerable protections from athe-rosclerosis. *Circ J.* 2013;77(10):2432–2448. DOI: 10.1253/circj. cj-13-1025.
6. Xiao C, Dash S, Morgantini C. Pharmacological targe-ting of the atherogenic dyslipidemia complex: The next fron-tier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes.* 2016;65(7):1767–1778. DOI: 10.2337/db16-0046.
7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Pack-ard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schun-kert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Sluis B, Taskinen M-R, Tok-gözoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
8. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams SrKA, Flack JM. Ef-fect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2631–2639. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.017.
9. Krychtiuk KA, Kastl SP, Pfaffenberger S, Pongratz T, Hofbauer SL, Wannerth A, Katsaros KM, Goliasch G, Gas-par L, Huber K, Maurer G, Dostal E, Oravec S, Wojta J, Speidl WS. Small high-density lipoprotein is associated with monocyte subsets in stable coronary artery disease. *Athe-rosclerosis.* 2014;237(2):589–596. DOI: 10.1016/j.atherosclero-sis.2014.10.015.
10. Кошельская О.А., Суслowa Т.Е., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю., Журавлёва О.А., Харитоновa О.А., Вин-ницкая И.В. Метаболические, воспалительные и визуаль-ные биомаркёры в оценке анатомического стеноза коро-нарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кар-диологии.* 2020;16(1):4–9. [Koshelskaya OA, Suslova TE, Kologrivova IV, Margolis NY, Zhuravleva OA, Kharitonova OA, Vinnitskaya IV. Metabolic, inflammatory and ima-ging biomarkers in evaluation of coronary arteries anatomi-cal stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2020;16(1):4–9. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2020-01-01.
11. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB consor-tium; Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almo-guera B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Far-rall M, Wilson JG, Rich SS, Bakker PI, Lange LA, Smith GD, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimäki M, Lawlor DA, Dud-bridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2015;36(9):539–550. DOI: 10.1093/eur heartj/ehv571.
12. Dennis TK, David AA, Helen G., Maria K, Geof-frey L, Peter CA, Gillian LB, William H, Cynthia AJ, Doug-las SL, Harindra CW, John TW, Jack VT. High-densi-ty lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions. The CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(19):2073–2083. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.038.
13. Gozhenko AI, Kovalevskaya LA, Kotyuzhinskaya SG, Vasyuk VL, Zukow W. Atherosclerosis: new achieve-ments and failures. *Journal of Health Sciences.* 2014;04(04): 101–114. DOI: 10.5281/zenodo.10763.
14. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Fri-ke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hólm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, New-ton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart AF, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berg-er K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett M, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki M, Perola M, Havu-linna A, Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, Bak-ker P, Klungel OH, Maitland-van der Zee A, Peters B, Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer V, Elbers CC, On-land-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren W, Boer J, Schouw Y, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Wil-ler C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohl-ke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Die-mert P, Willenborg C, König IR, Fischer MR, Hengsten-berg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, Eddine El, Mokhtari N, Rubin D, Schrezenmeir J, Schreiber S, Schäfer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boer-winkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melan-der O, Mannucci PM, Ardisino D, Siscovick D, Elosua R, Ste-fansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL chole-sterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomi-sation study. *Lancet.* 2012;380(9841):572–580. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2.
15. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, Mora S, Pedersen TR, Larosa JC, Welch K, Amarengo P, Demic-co DA, Tonkin AM, Sullivan DR, Kirby A, Colhoun HM, Hitman GA, Betteridge DJ, Durrington PN, Clearfield MB, Downs JR, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in rela-tion to risk of cardiovascular events among statin-treated pa-tients: a meta-analysis. *Circulation.* 2013;128(14):1504–1512. DOI: CIRCULATIONAHA.113.002670.
16. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2013;34(39):3028–3034. DOI: 10.1093/eurheartj/ eht356.
17. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wal-lendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371(3):203–212. DOI: 10.1056/NEJM oal300955.
18. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk pa-

tients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1279–1291. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd055.

19. Mooradian AD, Haas MJ. Targeting high-density lipoproteins: increasing *de novo* production versus decreasing clearance. *Drugs*. 2015;75(7):713–722. DOI: 10.1007/s40265-015-0390-1.

20. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M., Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif J, Wright RS, dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089–2099. DOI: 10.1056/NEJMoal206797.

21. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014;349:g4379. DOI: 10.1136/bmj.g4379.

22. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, Dasseux J, Fayad ZA, Guertin M, Kastelein JJ, Keyserling C, Klepp H, Koenig W, L'Allier PL, Lespérance J, Luscher TF, Paolini JF, Tawakol A, Waters DD, for the Can Hdl Infusions Significantly Quicken Atherosclerosis Regression (CHI-SQUARE) Investigators. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2014;35(46):3277–3286. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu171.

23. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif J, Wright RS, dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089–2099. DOI: 10.1056/NEJMoal206797.

24. Франкоис М., Баигент Ц., Цатапано А.Л., Коскинас К.Ц., Цасула М., Бадимон Л., Чапман М.Дж., Бацкер Г.Г., Делгадо В., Ференце Б.А., Грахам Дж.М., Халлидей А., Ландмессер У., Михайлова Б., Педерсен Т.Р., Риццарди Г., Ричтер Д.Дж., Сабатине М.С., Таскинен М., Токгозоглу Л., Виклунд О. 2019. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):121–193. [François M, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham JM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian journal of cardiology*. 2020;25(5):121–193. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826.

25. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlan E, Wolski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE, ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1933–1942. DOI: 10.1056/NEJMoal609581.

26. Oravec S, Dostal E, Dukát A, Gavorník P, Kucera M, Gruber K. HDL subfractions analysis: a new laboratory dia-

gnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(4):502–509. PMID: 21876506.

27. Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В., Гаврилова Н.Е., Бойцов С.А. Использование Липопринт-системы для исследования субфракционного спектра липопротеинов сыворотки крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(5):271–275. [Ozerova IN, Metelskaya VA, Perova NV, Gavrilova NE, Boytsov SA. The application of lipoprint-system for analysis of sub-fractional spectrum of lipoproteins of blood serum. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(5):271–275. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2016-5-271-275.

28. Krychtiuk KA, Kastl SP, Pfaffenberger S, Pongratz T, Hofbauer SL, Wonerth A, Katsaros KM, Goliasch G, Gaspar L, Huber K, Maurer G, Dostal E, Oravec S, Wojta J, Speidl WS. Small high-density lipoprotein is associated with monocyte subsets in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):589–596. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.015.

29. DeGoma EM, Rader DJ. High-density lipoprotein particle number: a better measure to quantify high-density lipoprotein? *JACC*. 2012;60(6):517–520. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.058.

30. Babintseva YD, Camont L, Chapman J, Lhomme M, Karagodin VP, Kontush A, Orekhov AN. The biological activity of high-density lipoprotein fractions and their role in the development of cardiovascular diseases. *Ter Arkh*. 2016;88(9):111–118. DOI: 10.17116/terarkh201689111-118.

31. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. High-density lipoprotein subfractions — what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013;124(2):116–125. DOI: 10.1159/000346463.

32. Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В., Артемьева Н.В., Матчин Ю.Г., Байда С.М., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. *Кардиологический вестник*. 2014;(1):68–76. [Utchina EA, Afanas'eva OI, Ezhov MV, Artemieva NV, Matchin YuG, Baida SM, Adamova IYu, Pokrovsky S. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Kardiologicheskii vestnik*. 2014;(1):68–76. (In Russ.)]

33. Wurtz P, Raiko JR, Magnussen CG, Soininen P, Kangas AJ, Tynkkynen T, Thomson R, Laatikainen R, Savolainen MJ, Laurikka J, Kuukasjärvi P, Tarkka M, Karhunen PJ, Jula A, Viikari JS, Kähönen M, Lehtimäki T, Juonala M, Ala-Korpela M, Raitakari OT. High-throughput quantification of circulating metabolites improves prediction of subclinical atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012;33:2307–2316. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs020.

34. Berger JS, McGinn AP, Howard BV, Kuller L, Manson JE, Otvos J, Curb JD, Eaton CB, Kaplan RC, Lynch JK, Rosenbaum DM, Wassertheil-Smoller S. Lipid and lipoprotein biomarkers and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Stroke*. 2012;43:958–966. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.641324.

35. Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, Cui R, Tanigawa T, Sankai T, Ishikawa Y, Sato S, Hitsumoto S, Iso H, CIRCIS Investigators. High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: The Circulatory Risk in Communities Study. *Stroke*. 2013;44:327–333. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.674812.

Сведения об авторах

Мурзаханова Аделя Фанисовна, студ., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; murzakhanova80@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0888-2955>

Ослопов Владимир Николаевич, докт. мед. наук, проф., каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; kpvbol@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2901-0694>

Сергиенко Константин Станиславович, студ., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; kostya_s99@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2942-6174>

Хазова Елена Владимировна, канд. мед. наук, доц., каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; hazova_elena@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8050-2892>

Ослопова Юлия Владимировна, канд. мед. наук, доц., каф. фундаментальных основ клинической медицины, Институт фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; oslopovajul@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9752-8703>

Author details

Adela F. Murzakhanova, stud., Kazan State Medical University, Russia; murzakhanova80@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0888-2955>

Vladimir N. Oslopov, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Depart. of propaedeutics of internal diseases named after Prof. S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, Russia; voslopov1845@gmail.com; SCOPUS Author ID: 6602523658

Konstantin S. Sergienko, stud., Kazan State Medical University, Russia; kostya_s99@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2942-6174>

Elena V. Khazova, MD, Cand.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of propaedeutics of internal diseases named after Prof. S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, Russia; hazova_elena@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8050-2892>

Julia V. Oslopova, MD, Cand.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of the Fundamentals of Clinical Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia; oslopovajul@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9752-8703>

Возмещение дефектов вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава

М.Ю. Удинцева*, Е.А. Волокитина, С.М. Кутепов

Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Реконструкция вертлужной впадины — необходимое условие увеличения выживаемости и правильного функционирования имплантата. Вопрос о способе возмещения костного дефицита остаётся одним из наиболее сложных и дискуссионных в ортопедии. Целью работы был анализ подходов к решению проблемы возмещения дефектов ацетабулярной области при эндопротезировании тазобедренного сустава. В работе даны ключевые аспекты анатомии и рентгенанатомии вертлужной впадины. Рассмотрены современные модификации вертлужных компонентов эндопротезов, их преимущества и недостатки, способы возмещения костного дефицита в ацетабулярной области остеозамещающими материалами. Освещён вопрос использования технологий 3D-печати, а также взаимодействие между врачами и специалистами других направлений в этой области. В настоящее время продолжается активный поиск материалов, способных служить альтернативой собственной кости, а также способов облегчить конструкции и снизить негативное воздействие имплантата на костную ткань пациента. Использование аддитивных технологий представляется наиболее перспективным направлением, позволяющим применить индивидуальный подход к каждому клиническому случаю, однако оно доступно только в специализированных центрах и сопряжено со значительными материальными, техническими и юридическими сложностями. Стабильной фиксации вертлужного компонента, согласно данным литературы, достигают при условии восстановления ротационного центра тазобедренного сустава в истинной вертлужной области, создания нормальных анатомических взаимоотношений в области тазобедренного сустава и адекватного восполнения костных дефектов.

Ключевые слова: вертлужная впадина, эндопротезирование, костный дефект, обзор.

Для цитирования: Удинцева М.Ю., Волокитина Е.А., Кутепов С.М. Возмещение дефектов вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):89–99. DOI: 10.17816/KMJ2022-89.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-89

Compensation of acetabular defects in hip arthroplasty

M.Yu. Udintseva*, E.A. Volokitina, S.M. Kutepov
Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Acetabular reconstruction is a necessary condition for improving the survival rate and proper functioning of the implant. The issue of compensation for bone loss remains one of the most difficult and controversial in orthopaedics. The article aimed to analyze approaches to the problem of management of acetabular defects in hip replacement. The paper presents the key features of the anatomy and radiological anatomy of the acetabulum. Modern modifications of acetabular components of an endoprosthesis, their advantages and disadvantages, as well as ways to compensate for acetabular bone loss with bone substitute materials are considered. The review highlights the use of 3D printing technologies, the interaction between physicians and other experts in this field. Currently, an active search for materials, alternatives to autogenous bone, as well as ways to facilitate the design and reduce the negative impact of the implant on the patient's bone tissue continues. The use of additive technologies seems to be the most promising direction that allows applying an individual approach to each clinical case, but it is available only in specialized

*Для переписки: izmodenova96@gmail.com

Поступила 29.07.2021; принята в печать 16.09.2021;
опубликована 15.02.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: izmodenova96@gmail.com

Submitted 29.07.2021; accepted 16.09.2021;
published 15.02.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

centres and is associated with significant material, technical and legal difficulties. Stable fixation of the acetabular component, according to the literature, is achieved under the condition of restoration of hip rotation centre in the native acetabulum area, restoration of normal anatomical relations in the hip joint and adequate replacement of bone loss.

Keywords: acetabulum, arthroplasty, bone defect, review.

For citation: Udintseva MYu, Volokitina EA, Kutepov SM. Compensation of acetabular defects in hip arthroplasty. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):89–99. DOI: 10.17816/KMJ2022-89.

Ревизионное эндопротезирование вертлужного компонента в сложных случаях продолжает оставаться дискуссионным аспектом современной травматологии. Возмещение костного дефицита ацетабулярной области позволяет достичь стабильности чашки эндопротеза, анатомически правильного взаимоотношения компонентов, восстановления ротационного центра сустава, что снижает риск повторных ревизий [1, 2].

Разработан широкий спектр различных материалов и методик восстановления костного дефицита вертлужной области. Сохраняют актуальность аутопластика, аллотрансплантаты. Также широко распространены полусферические чашки с пористой остеоинтегративной поверхностью, дополнительно фиксируемые к кости винтами. Постепенно внедряются в практику специализированные устройства: гемисферические чашки большого диаметра (jumbo cup), вертлужные компоненты овальной формы (oblong/bilobed cup), изделия из трабекулярного металла, кейджи (специальные вставки между воспринимающим костным ложем и вертлужным компонентом протеза), защищающие от протрузии, а также трёхфланцевые вертлужные компоненты, изготовленные с помощью аддитивных технологий [3, 4]. В каждом случае выбор остаётся за врачом в зависимости от клинической ситуации, так как все представленные способы имеют достоинства и недостатки.

Аутологичная кость и аллотрансплантаты могут быстро подвергаться резорбции, что вызовет нестабильность компонентов [5, 6]. Нерезорбируемые материалы в случае обширных дефектов, таких как IIIA и IIIB по Paprosky, более предпочтительны, так как создают более стабильную фиксацию. Как правило, недостаток этой категории материалов — высокий модуль упругости, что может привести к лизису ткани воспринимающего костного ложа [7].

Использование аддитивных технологий позволяет создать индивидуальные керамические конструкции для восполнения костных дефектов, в том числе и в наацетабулярной области. Применение таких технологий упростит операцию, так как даст возможность использовать

стандартный тазовый компонент, без массивных опорных конструкций (кольцо Бур-Шнайндера, кольцо Мюллера), позволит сократить количество металлических элементов в организме и предотвратить возможные негативные реакции на металл, а также за счёт сформированной микроструктуры имплантата создаст оптимальные условия для остеоинтеграции [8].

Целью работы был анализ подходов к решению проблемы замещения дефектов вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава.

В данной работе проанализированы литературные источники за последние 10 лет по ключевым словам «acetabular revision» и «acetabular defect». Поиск проводили в базе PubMed и электронной библиотеке eLIBRARY. Анализ подвергали только полнотекстовые статьи. По запросам «дефекты вертлужной впадины» и «ревизия вертлужного компонента» за указанный период времени было обнаружено 954 публикации, содержащих информацию о дефектах при ревизионном эндопротезировании, в 348 публикациях были представлены данные о вариантах восполнения дефектов вертлужной впадины. Из представленных публикаций было отобрано 58 источников, содержащих, по мнению авторского коллектива, наиболее полную, актуальную и вызывающую доверие информацию.

Для принятия клинического решения относительно выбора ацетабулярного компонента эндопротеза и остеозамещающего материала необходима оценка типа и степени тяжести дефекта вертлужной впадины по различным классификациям, что требует знания анатомии и рентгенологической анатомии вертлужной впадины [9].

Особенности анатомии вертлужной области. Ряд авторов различают четыре колонны стабильности вертлужной впадины: наружную — крыша вертлужной впадины; внутреннюю, составляющую дно вертлужной впадины; переднюю, образованную лобковой костью, и заднюю, образованную седалищной костью [10].

Толщина дна вертлужной впадины в среднем составляет $3,6 \pm 0,4$ мм. Передняя стенка имеет

толщину $7,6 \pm 0,3$ мм, этот показатель варьирует от 4,0 до 15,0 мм. Толщина задней и нижней стенок впадины — от 4,0 до 21,0 мм [2].

Крыша вертлужной впадины и вертлужная ямка существенно различаются по толщине кортикального слоя. В области ямки он составляет всего 1 мм, тогда как в области крыши утолщается до нескольких миллиметров [11]. Наибольшая толщина компактного вещества — в области полулунной поверхности, так как это самая нагружаемая часть впадины. Передний край вертлужной впадины является продолжением нижнего края верхней ветви лонной кости. Он чётко прослеживается по направлению к верхнему краю вертлужной впадины.

Рентгенанатомические критерии вертлужной области. Для определения нормального положения головки бедренной кости необходимо опустить перпендикуляр от края вертлужной впадины. Нормальное положение головки — кнутри от перпендикуляра. Крыша вертлужной впадины в норме ориентирована горизонтально. Проекция переднего и заднего краёв впадины в норме не накладываются друг на друга. Дно вертлужной впадины определяет полукруг. Оно состоит из ямки и крыши. «Фигура слезы» рентгенологически определяет переднюю часть тела седалищной кости и дно вертлужной впадины. Латеральный контур «фигуры слезы» одновременно является дном вертлужной впадины в области её ямки. Он переходит в крышу вертлужной впадины, которая соответствует суставной поверхности [12].

Для проведения детального анализа дефектов определяют четыре различных сектора: крышу впадины, переднюю колонну, заднюю колонну и медиальную стенку. Для учёта дефектов, которые выходят за пределы определённых секторов вокруг вертлужной впадины, дополнительно учитывают потерю объёма костной ткани в подвздошной, лобковой и седалищной костях, где это применимо [13]. Пороговые значения 15 и 25% были применены для определения клинически значимой массы от некротической потери костной массы или потери костной массы, вызванной неточностями измерений. В сочетании с предположением о том, что задняя колонна имеет решающее значение для стабильности имплантата, был определён порог более 15% в задней части и порог более 25% в краниальной, передней и медиальной частях для выявления клинически значимой потери костной массы [14].

Морфологические исследования. S. Кооб и соавт. провели анализ потери костной мас-

сы в различных отделах вертлужной впадины у пациентов, подвергшихся реэндопротезированию тазобедренного сустава. Наибольшая относительная потеря объёма костной ткани была обнаружена в медиальной стенке с медианными и процентильными значениями 72,8 (50,6; 95,0)%. Овальность составила 1,3 (1,1; 1,4), боковой угол между центром и краем — $30,4^\circ$ (21,5°; $40,4^\circ$), а общая миграция имплантатов составила 25,3 (14,8; 32,7) мм [15].

Кроме того, была обнаружена корреляция между миграцией имплантата в краниальном направлении и относительной потерей объёма костной ткани в крыше впадины ($R=0,74$), а также овальностью ($R=0,67$). Авторы исследования изучали взаимосвязь между нарушением медиальной стенки вертлужной впадины и осложнениями, связанными с вертлужным компонентом после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава в когорте больных, которым было позволено сразу же полностью нагружать сустав. Медиальный дефект рассматривали как выпячивание вертлужной впадины за линию Kohler. В этой когорте были рентгенологические признаки повреждения медиальной стенки вертлужной впадины у четверти пациентов. Однако рентгенологически определяемое повреждение медиальной стенки не коррелировало с повышенным риском вторичной миграции, вывиха, перелома или боли. Ни одна из ревизионных операций не проводилась в исследуемой группе, и все они ограничивались бедренным компонентом [16].

Это согласуется с результатами биомеханических исследований [17], которые показали нестабильность вертлужных компонентов, имплантированных трупам с медиальным дефектом, только при нагрузках, превышающих физиологические пороги. Известно, что силы контакта тазобедренного сустава в вертлужной впадине 75-килограммового человека колеблются от 1543 до 2116 Н при рутинной деятельности. В биомеханическом трупном исследовании сообщали о переломах вертлужной впадины после тотального эндопротезирования со средней нагрузкой 4221 Н в группе с дефектом медиальной стенки 2 см. Следовательно, существует большой запас прочности между рутинными нагрузкой *in vivo* и точкой перелома.

Однако было также показано, что пиковые контактные усилия могут возрастать до 3600 Н у пациента с нарушенными паттернами походки и до 5300–6400 Н при спотыкании. Эти значения, конечно, могут поставить под угрозу вертлужную стенку и привести к перело-

му. Ходьба с костылями может значительно снизить частоту спотыкания у этих пациентов и, тем самым, ограничить риск возникновения пиковых сил, действующих на вертлужный компонент, — независимо от того, независимо от того, разрешено пациенту полностью нагружать оперированную конечность или нет.

Действительно, из сложных первичных и ревизионных операций на тазобедренном суставе известно, что намеренное нарушение медиальной стенки с помощью «техники медиального протрузирования» не коррелирует с осложнениями, связанными с вертлужным компонентом. Было проведено интересное исследование [18], где объёмные модели помогали грамотно спланировать сложное вмешательство. С помощью 3D-моделей исследователи могли не только проверить дефекты вертлужной впадины и классифицировать их, но и чётко спланировать способ реконструкции вертлужной впадины и стабильной фиксации компонентов при ревизии.

Систематизация дефектов вертлужной впадины. Классификации дефектов вертлужной впадины разработаны для адекватного предоперационного планирования и определения хирургической тактики. Классификации также дают возможность сравнить результаты применения различных методик при одинаковом типе дефекта.

В основу классификаций положены различные принципы. Чаще всего на сегодняшний день применяют классификацию W.G. Paprosky [19]. В основу классификации положены четыре базовых рентгенологических признака, каждый из которых отражает тяжесть поражения одного из отделов впадины. Визуализация линии Kohler указывает на состояние медиальной стенки и передней колонны стабильности вертлужной впадины. «Фигура слезы», кроме состояния медиальной стенки, отражает состояние задней и нижней частей передней колонны. Лизис седалищной кости указывает на повреждение задней стенки и задней колонны. При повреждении купола впадины происходит вертикальная миграция чашки эндопротеза [20, 21].

Данная классификация нуждается в дополнении современными данными компьютерно-томографического (КТ) исследования, позволяющего повысить точность визуализации для подготовки персонифицированных имплантатов при использовании технологий 3D-моделирования дефектов. Необходимы также дополнительные сведения об ограниченном или неограниченном характере дефекта и стабильности тазового кольца [22, 23].

Классификации Американской академии хирургов-ортопедов (AAOS, 2017) [20] и А.Е. Gross (1993) в модификации К.А. Saleh (2001) [13] также базируются на анатомических ориентирах. Они позволяют более точно охарактеризовать локализацию и характер дефекта, чем классификация W.G. Paprosky (1994) [19, 24], но не отражают его тяжести. В основе классификаций А.Е. Gross (1993) [14] и М.С. Parry (2010) [22] лежит объём потери костной ткани. Классификацию А.Е. Gross (1993) можно применить только непосредственно во время операции. Эта классификация была разработана для обоснования применения различных аллотрансплантатов.

Эндопротезирование тазобедренного сустава при травме вертлужной впадины. Одна из распространённых причин возникновения дефектов костной ткани вертлужной впадины — травма. По различным данным, частота переломов вертлужной впадины составляет от 2 до 24% всех переломов таза. В 60–80% случаев перелом возникает вследствие дорожно-транспортных происшествий, в 20–40% обусловлен кататравмой [25, 26]. Переломы вертлужной впадины бывают следствием высокоэнергетической травмы у молодых пациентов и низкоэнергетического воздействия у пациентов пожилого возраста. Показания к хирургическому лечению — переломы вертлужной впадины со смещением отломков и многоплоскостные переломы, затрагивающие нагружаемую часть впадины, переломы задней стенки, наличие внутрисуставных фрагментов, дисконгруэнтность в суставе, вдавление участка суставной поверхности [27, 28].

Существует несколько подходов к хирургическому лечению переломов вертлужной впадины. Единого мнения и чётких показаний к тому или иному подходу нет. Ключевую роль здесь играют возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, влияющей на скорость регенерации кости, характер перелома, качество костной ткани. На основе этих факторов определяют прогноз и отдают предпочтение тому или иному методу. Выбор предстоит сделать между открытой репозицией с внутренней фиксацией, первичным эндопротезированием тазобедренного сустава в ранние сроки или комбинацией этих методов [27, 29].

Применение исключительно открытой репозиции и внутренней фиксации предпочтительно у молодых пациентов. Тотальное эндопротезирование служит методом выбора у пожилых пациентов. При этом в большинстве случаев необходимо применение цемента, аугментов,

опорных колец или кейджей для возмещения костного дефицита и достижения стабильности вертлужного компонента. Многие авторы склоняются к тому, что оптимальным вариантом следует признать сочетание открытой репозиции и внутренней фиксации пластинами или винтами с эндопротезированием тазобедренного сустава. Это позволяет значительно снизить риск осложнений и количество повторных операций, особенно у пожилых [26–30].

При ревизионном протезировании вертлужного компонента применяют как цементные, так и бесцементные чашки, а также антипротрузионные кольца. Наиболее предпочтительны чашки с фиксацией *pressfit* и дополнительной фиксацией с помощью винтов, так как они демонстрируют хорошую выживаемость на средних и отдалённых сроках наблюдения. Было показано, что успешная остеоинтеграция вертлужного компонента осуществима при площади контакта имплантата и живой кости не менее 50%. Успешной остеоинтеграции способствует также придание поверхности чашки, контактирующей с костным ложем, шероховатости (методом плазменного напыления титана, нанесения кальций-фосфатных покрытий) или высокой пористости с малым размером пор. Появились металлические высокопористые покрытия под различными торговыми названиями: *Regenerex* (Biomat), *Tritanium* (Stryker), *Gription* (DePuy), *Stiktite* (Smith and Nephew) и трабекулярный металл (Zimmer) [31].

В случае умеренного костного дефицита можно применить тазовый компонент большого диаметра (*Jumbo-cup*). Метод технически простой, при этом происходят латерализация и небольшое смещение книзу ротационного центра тазобедренного сустава, что приближает биомеханику к нормальной, если изначально существовали протрузия и краниализация чашки. Площадь контакта чашки с костным ложем при этом достаточно велика для успешной остеоинтеграции. Данный метод неприменим в случае больших дефектов, а также дефектов овальной формы, так как при данной форме дефект не может быть заполнен самой чашкой, и необходима излишняя обработка передней или задней колонны или очень высокая установка чашки. Стабильность компонентов сохранялась в 80–85% случаев при 10-летнем сроке наблюдения [31].

В случае обширного дефекта крыши вертлужной впадины применяют вертлужные компоненты типа *oblong-cup*. Они представляют собой чашки вытянутой формы, состоящие из двух половинок. При сроках наблюдения более

5 лет выживаемость достигает 80%, при более длительных сроках наблюдения показатели снижаются [32].

При локализации дефекта в крыше вертлужной впадины альтернативой может выступать установка чашки выше истинного центра ротации сустава. Преимущество метода — техническая простота, однако существует ряд недостатков, вследствие которых его применяют крайне редко. Прежде всего, из-за анатомического сужения подвздошной кости выше впадины приходится устанавливать чашку меньшего диаметра, что способствует развитию вывиха. Нарушается биомеханика сустава, что может быть причиной хромоты и повторного развития нестабильности компонента [33, 34].

Широкое распространение получили антипротрузионные конструкции. Преимущество таких конструкций в том, что они позволяют равномерно распределить нагрузку на подвздошную и седалищную кости и легко комбинируются с дополнительными методами, такими как костная пластика различными материалами, остеосинтез задней колонны вертлужной впадины, увеличивая тем самым шансы на высокую выживаемость компонента [35, 36].

При нарушении целостности тазового кольца костные стенки в месте разрыва раскливаются. Это так называемый дистракционный метод достижения стабильности вертлужного компонента. В данном случае чаще всего устанавливают бесцементную чашку эллипсоидной формы, при необходимости дополняют костной пластикой [37, 38].

Выбор оптимального остеозамещающего материала сложен. Ключевой момент — размер дефекта. При небольших дефектах I и II степени по Paprosky допустимо использование ауто-трансплантатов или аллотрансплантатов, а также их комбинации. При дефектах III степени и более по Paprosky предпочтительнее будет использование нерезорбируемого материала или комбинации из нерезорбируемого и резорбируемого материалов, где каждый из компонентов пластики будет решать определённую задачу. Достижение стабильности имплантата неразрывно связано с успешностью протекания остеоинтеграции. По этой причине предпочтение отдают бесцементным конструкциям, когда кость и имплантат становятся единой системой [39, 40].

Особое внимание уделяют разработке прочных высокопористых поверхностей с низким модулем упругости и развитой архитектурой, создающих наилучшие условия для остеогенеза [26, 41].

Успешная остеointеграция и достижение стабильной фиксации зависят от множества факторов. Самые важные из них — жизнеспособность костной ткани воспринимающего ложа, адекватное кровоснабжение кости и её механические характеристики. Данные факторы напрямую зависят от возраста и наличия у пациента сопутствующей патологии. Также крайне важны механическая совместимость материала и костной ткани, химико-биологические характеристики имплантата, свойства его поверхности и площадь контакта с костным ложем [42, 43].

Аллотрансплантация до настоящего времени остаётся распространённым вариантом костной пластики. Использование измельчённого аллотрансплантата при небольших дефектах зарекомендовало себя как надёжный и эффективный метод [44–46]. Наличие обширного дефекта типов IIB, IIIA, IIIB по W.G. Paprosky (1994) создаёт технические сложности для применения этого метода и связано с большим количеством осложнений. Успех операции в значительной мере зависит от скорости последующей васкуляризации трансплантата. При быстром её протекании аллокость полностью замещается собственной костной тканью пациента, создавая прочную опору тазовому компоненту. Массивный аллотрансплантат в связи с его замедленной реваскуляризацией может быстро резорбироваться, что приведёт к нестабильности. Уровень осложнений при использовании аллопластики при дефектах типов IIIA, IIIB по W.G. Paprosky колеблется от 22 до 45%. Комбинация антипротрузионных кейджей и аллопластики при таких дефектах позволяет достичь первичной стабильности, но при длительном наблюдении уровень осложнений составляет от 10 до 65% [47, 48].

Как в качестве аугментов, так и в качестве материала для изготовления вертлужных компонентов эндопротезов хорошо зарекомендовал себя трабекулярный металл. Сочетание высокой пористости и низкого модуля упругости, близких к характеристикам костной ткани, создаёт оптимальные условия для остеointеграции. При этом достаточно 50% площади непосредственного соприкосновения трабекулярного металла с костью. Это удобно при выполнении сложных ревизий, сопровождающихся разрывом тазового кольца или обширными дефектами костной ткани. При необходимости дополнительной фиксации в таком материале можно сформировать отверстия для винтов непосредственно во время операции при помощи высокоскоростной дрели. Уровень выживаемо-

сти таких аугментов более 90% на ранних сроках и свыше 80% при средних и длительных сроках наблюдения [49, 50].

На сегодняшний день керамику на основе соединений циркония успешно применяют в оперативной травматологии и ортопедии для изготовления компонентов пар трения, она демонстрирует лучшую износостойкость по сравнению с другими материалами. Циркониевая керамика отличается хорошими механическими характеристиками, низким коррозионным потенциалом [51], отсутствием цитотоксичности и минимальной тропностью к бактериальной адгезии, что определяет возможность её изучения в качестве остеозамещающего материала [52, 53].

Аддитивные технологии 3D-моделирования постепенно приобретают всё большее значение и распространение, когда речь идёт о сложных ревизиях вертлужного компонента [2, 54]. Целесообразно использовать индивидуальные конструкции изолированно или в комбинации с другими остеозамещающими материалами при дефектах типов IIB, IIIA, IIIB по Paprosky. Этому способствует развитие КТ и программного обеспечения, позволяющего точно количественно оценивать объём потери костной ткани в разных секторах вертлужной впадины и создавать модели с заданными характеристиками на основе полученных изображений. Трёхфланцевые вертлужные компоненты (Custom Triflange Acetabular Component) из различных материалов создают методом 3D-печати по индивидуальным характеристикам пациента, что обеспечивает хороший функциональный результат [55, 56].

Создание трёхмерных моделей таза с дефектом вертлужной впадины для предоперационного планирования состоит из нескольких этапов:

- выбор КТ-данных;
- маскировка патологической зоны и применение статистической модели формы для реконструкции нативного таза;
- преобразование набора КТ-данных в твердотельную модель таза, включающую дефект;
- трансформация реконструкции на основе режима SSM в твердотельную модель нативного таза [2].

Индивидуальные компоненты обеспечивают максимальный контакт конструкции с подвздошной, седалищной и лобковой костями. Чашка при этом ориентирована под необходимыми углами (антеверсия 15°, отведение 45°), индивидуально подбирается диаметр чашки с возможностью использования головок боль-

шого диаметра или двойной подвижности. Всегда учитывается сложная форма костных дефектов, создаётся пористая поверхность для улучшения остеоинтегративных свойств, а также возможна индивидуальная ориентация отверстий под винты.

С аддитивными технологиями связан ряд проблем, которые достаточно широко освещены в литературе. В первую очередь, это технические сложности установки и, как следствие, погрешности при позиционировании индивидуальной конструкции [56]. Многие склоняются к мнению, что следует намеренно упростить форму конструкции с целью снижения технической сложности её позиционирования. Исследования показывают, что доля идеально позиционированных конструкций не превышает 60%. При этом остаётся открытым вопрос, какая погрешность установки допустима для сохранения стабильности и последующей хорошей выживаемости конструкции [56].

Массивные индивидуальные конструкции из металла не всегда позволяют достичь остеоинтеграции и биологической фиксации из-за недостаточной зоны контакта с жизнеспособной костью пациента и несовершенства микроархитектоники материала конструкции, поэтому сохраняется необходимость использования дополнительных стимуляторов остеогенеза, чтобы избежать нестабильности сустава в отдалённые сроки после операции. Массивные конструкции могут травмировать как костную ткань пациента, если её прочностные характеристики снижены, так и окружающие мягкие ткани при неточностях установки и наличии выступающих фрагментов [42, 57].

Трудности также представляет детальный количественный анализ дефекта кости, необходимый для создания модели имплантата и задания оптимального направления для фиксирующих винтов с учётом плотности кости пациента. Чем сложнее форма дефекта, тем больше погрешности в количественном анализе. Кроме того, этот метод дорогостоящий и требует временных затрат на изготовление имплантата. Однако при правильном отборе пациентов, тщательном предоперационном планировании и грамотно проведённой операции выживаемость таких конструкций более 90% через 10 лет и более после операции [43, 58].

Таким образом, эндопротезирование тазобедренного сустава при наличии дефекта вертлужной впадины служит сложным хирургическим вмешательством, технические и технологические аспекты которого окончательно не решены, а вопросы выбора материала для

восполнения костных дефектов остаются дискуссионными. Цель реконструкции вертлужной впадины — воссоздание целостности её костной структуры для стабильной фиксации чашки эндопротеза с восстановлением центра ротации сустава, его правильного функционирования для увеличения продолжительности выживаемости имплантата. Унифицированного подхода к решению поставленных задач на сегодняшний день не существует.

Необходимо проведение морфологических и клинических исследований, а также поиск новых остеозамещающих материалов и технологий для разработки единой хирургической стратегии, способствующей улучшению результатов лечения тяжёлой категории пациентов с костными дефектами вертлужной впадины. Открытыми остаются вопросы классификации дефектов вертлужной впадины, подбора оптимальных остеозамещающих материалов и непосредственно самих вертлужных компонентов, техники их установки в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Многообразие форм дефектов создаёт технические сложности во время операции и предъявляет повышенные требования к опыту и навыкам хирурга, что заставляет упрощать конструкцию имплантатов, приводя её к более правильным геометрическим формам. Существенные сложности при ведении пациентов вызывает недостаточное развитие законодательной базы в области применения индивидуальных конструкций, новых материалов и техник восстановления костного дефицита.

Участие авторов. М.Ю.У. — сбор данных литературы, их обобщение; Е.А.В. — разработка идеи, руководство работой, коррекция текста статьи; С.М.К. — руководство работой, коррекция текста статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Садовой М.А., Павлов В.В., Базлов В.А., Мамуладзе Т.З., Ефименко М.Ф., Аронов А.М., Панченко А.А. Возможности 3D-визуализации дефектов вертлужной впадины на этапе предоперационного планирования первичного и ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава. *Вестн. травматол. и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2017;(3):37–42. [Sadovoy MA, Pavlov VV, Bazlov VA, Mamuladze TZ, Efimenko MF, Aroнов AM, Panchenko AA. Potentialities of 3d-visualization in preoperative planning of primary and revision total hip

- arthroplasty. *Vestnik travmatologii i ortopedii im NN Pirova*. 2017;(3):37–42. (In Russ.) DOI: 10.32414/0869-8678-2017-3-37-42.
2. Schierjott RA, Hettich G, Graichen H, Jansson V, Rudert M, Traina F, Weber P, Grupp TM. Quantitative assessment of acetabular bone defects: a study of 50 computed tomography data sets. *PLoS One*. 2019;14(10): e0222511. DOI: 10.1371/journal.pone.0222511.
 3. Badarudeen S, Shu AC, Ong KL, Baykal D, Lau E, Malkani AL. Complications after revision total hip arthroplasty in the medicare population. *J Arthroplasty*. 2017;32(6):1954–1958. DOI: 10.1016/j.arth.2017.01.037.
 4. Pierannunzii L, Zagra L. Bone grafts, bone graft extenders, substitutes and enhancers for acetabular reconstruction in revision total hip arthroplasty. *EFORT Open Rev*. 2017;1(12):431–439. DOI: 10.1302/2058-5241.160025.
 5. Amirouche F, Solitro GF, Walia A, Gonzalez M, Bobko A. Segmental acetabular rim defects, bone loss, oversizing, and press fit cup in total hip arthroplasty evaluated with a probabilistic finite element analysis. *Int Orthop*. 2017;41(8):1527–1533. DOI: 10.1007/s00264-016-3369-y.
 6. Kasch R, Assmann G, Merk S, Barz T, Melloh M, Hofer A, Merk H, Flessa S. Economic analysis of two-stage septic revision after total hip arthroplasty: what are the relevant costs for the hospital's orthopedic department? *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:112. DOI: 10.1186/s12891-016-0962-6.
 7. Koenig L, Feng C, He F, Nguyen JT. The effects of revision total hip arthroplasty on medicare spending and beneficiary outcomes: implications for the comprehensive care for joint replacement model. *J Arthroplasty*. 2018;33(9): 2764–2769. DOI: 10.1016/j.arth.2018.05.008.
 8. Blatz MB, Vonderheide M, Conejo J. The effect of resin bonding on long-term success of high-strength ceramics. *J Dent Res*. 2018;97(2):132–139. DOI: 10.1177/0022034517729134.
 9. Николаев Н.С., Малюченко Л.И., Преображенская Е.В., Карпукhin А.С., Яковлев В.В., Максимов А.Л. Применение индивидуальных вертлужных компонентов в эндопротезировании тазобедренного сустава при посттравматическом коксартрозе. *Гений ортопедии*. 2019;25(2):207–213. [Nikolaev NS, Malyuchenko LI, Preobrazhenskaya EV, Karpukhin AS, Yakovlev VV, Maksimov AL. Use of customized acetabular components for hip joint arthroplasty in posttraumatic coxarthrosis. *Geniy ortopedii*. 2019;25(2):207–213. (In Russ.)] DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-207-213.
 10. Liu B, Gao YH, Ding L, Li SQ, Liu JG, Qi X. Computed tomographic evaluation of bone stock in patients with crowe type III developmental dysplasia of the hip: implications for guiding acetabular component placement using the high hip center technique. *J Arthroplasty*. 2018;33(3):915–918. DOI: 10.1016/j.arth.2017.10.021.
 11. Samim M, Youm T, Burke C, Meislin R, Vigdorchik J, Gyftopoulos S. Hip arthroscopy-MRI correlation and differences for hip anatomy and pathology: What radiologists need to know. *Clin Imaging*. 2018;52:315–327. DOI: 10.1016/j.clinimag.2018.09.005.
 12. Pelliccia L, Lorenz M, Heyde CE, Kaluschke M, Klimant P, Knopp S, Schleifenbaum S, Rotsch C, Weller R, Werner M, Zachmann G, Zajonz D, Hammer N. A cadaver-based biomechanical model of acetabulum reaming for surgical virtual reality training simulators. *Sci Rep*. 2020;10(1):14545. DOI: 10.1038/s41598-020-71499-5.
 13. Safir O, Lin C, Kosashvili Y, Mayne IP, Gross AE, Backstein D. Limitations of conventional radiographs in the assessment of acetabular defects following total hip arthroplasty. *Can J Surg*. 2012;55(6):401–407. DOI: 10.1503/cjs.000511.
 14. Telleria JJ, Gee AO. Classifications in brief: Paprosky classification of acetabular bone loss. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(11):3725–3730. DOI: 10.1007/s11999-013-3264-4.
 15. Koob S, Scheidt S, Randau TM, Gathen M, Wimmer MD, Wirtz DC, Gravius S. Biological downsizing: acetabular defect reconstruction in revision total hip arthroplasty. *Orthopade*. 2017;46(2):158–167. (In German.) DOI: 10.1007/s00132-16-3379-x.
 16. Morison Z, Moojen DJ, Nauth A, Hall J, McKee MD, Waddell JP, Schemitsch EH. Total hip arthroplasty after acetabular fracture is associated with lower survivorship and more complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(2):392–398. DOI: 10.1007/s11999-015-4509-1.
 17. Короткин А.А., Новикова Я.С., Ковалдов К.А., Королёв С.Б., Зыкин А.А., Герасимов С.А., Герасимов Е.А. Среднесрочные результаты ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием ацетабулярных аугментов. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(1):9–18. [Korytkin AA, Novikova YaS, Kovalev KA, Korolev SB, Zykin AA, Gerasimov SA, Gerasimov EA. Mid-term outcomes of revision hip arthroplasty with acetabular augments. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2019;25(1):9–18. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-1-9-18.
 18. Bozic KJ, Kamath AF, Ong K, Lau E, Kurtz S, Chan V, Vail TP, Rubash H, Berry DJ. Comparative epidemiology of revision arthroplasty: failed THA poses greater clinical and economic burdens than failed TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(6):2131–2138. DOI: 10.1007/s11999-014-4078-8.
 19. Paprosky WG, Perona PG, Lawrence JM. Acetabular defect classification and surgical reconstruction in revision arthroplasty. A 6-year follow-up evaluation. *J Arthroplasty*. 1994;9(1):33–44. DOI: 10.1016/0883-5403(94)90135-x.
 20. Horas K, Arnholdt J, Steinert AF, Hoberg M, Rudert M, Holzapfel BM. Acetabular defect classification in times of 3D imaging and patient-specific treatment protocols. *Orthopade*. 2017;46(2):168–178. DOI: 10.1007/s00132-016-3378-y.
 21. Aboushelib MN. Influence of surface nano-roughness on osseointegration of zirconia implants in rabbit femur heads using selective infiltration etching technique. *J Oral Implantol*. 2013;39(5):583–590. DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00075.
 22. Ghanem M, Zajonz D, Heyde CE, Roth A. Acetabular defect classification and management: revision arthroplasty of the acetabular cup based on 3-point fixation. *Orthopade*. 2020;49(5):432–442. DOI: 10.1007/s00132-020-03895-8.
 23. Plate JF, Shields JS, Langfitt MK, Bolognesi MP, Lang JE, Seyler TM. Utility of radiographs, computed tomography, and three dimensional computed tomography pelvis reconstruction for identification of acetabular defects in residency training. *Hip Pelvis*. 2017;29(4):247–252. DOI: 10.5371/hp.2017.29.4.247.
 24. Jenkins DR, Odland AN, Sierra RJ, Hanssen AD, Lewallen DG. Minimum five-year outcomes with porous tantalum acetabular cup and augment construct in complex revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(10):e49. DOI: 10.2106/JBJS.16.00125.
 25. Khatod M, Cafri G, Inacio MC, Schepps AL, Paxton EW, Bini SA. Revision total hip arthroplasty: factors associated with re-revision surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(5):359–366. DOI: 10.2106/JBJS.N.00073.

26. Гришук А.Н., Усольцев И.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава при посттравматических дефектах вертлужной впадины. *Acta biomecnica scientifica (East siberian biomedical journal)*. 2015;(6):17–20. [Grishchuk AN, Usoltsev IV. Hip replacement at posttraumatic defects of coxal cavity. *Acta biomecnica scientifica (East siberian biomedical journal)*. 2015;(6):17–20. (In Russ.)]
27. Чегуров О.К., Меншиков И.Н., Жданов А.С. Реконструктивное эндопротезирование тазобедренного сустава у больной с последствием повреждений вертлужной впадины (случай из практики). *Гений ортопедии*. 2017;(3):364–367. [Chegurov OK, Menshchikov IN, Zhdanov AS. Reconstructive total hip arthroplasty in a female patient with posttraumatic acetabulum (case study). *Geniy ortopedii*. 2017;(3):364–367. (In Russ.)] DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-3-364-367.
28. Гарькавий Н.Г., Верещагин Н.А., Жильцов А.А., Верещагина Е.Н. Эндопротезирование при посттравматических изменениях вертлужной впадины. *Вестн. ИвГМА*. 2017;(4):15–19. [Garkaviy NG, Vereshagin N., Zhiltsov A., Vereshagina EN. Endoprosthetics in post trauma alterations of acetabulum. *Vestnik IvGMA*. 2017;(4):15–19. (In Russ.)]
29. Кажанов И.В., Дулаев А.К., Микитюк С.И., Бесаев Г.М., Багдасарьянц В.Г., Андреева А.А., Самохвалов И.М. Оказание специализированной травматологической помощи в острый период травмы пострадавшей с нестабильным повреждением тазового кольца и переломом вертлужной впадины. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2020;179(5):98–103. [Kazhanov IV, Dulaev AK, Mikityuk SI, Besaev GM, Bagdasaryanz VG, Andreeva AA, Samokhvalov IM. Specialized trauma care in the acute period of trauma for a victim with unstable pelvic ring injury and acute acetabulum fracture. *Vestnik khirurgii im II Grekova*. 2020;179(5):98–103. (In Russ.)] DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-5-98-103.
30. Mandelli F, Tiziani S, Schmitt J, Werner CML, Simmen HP, Osterhoff G. Medial acetabular wall breach in total hip arthroplasty — is full-weight-bearing possible? *Orthop Traumatol Surg Res*. 2018;104(5):675–679. DOI: 10.1016/j.otsr.2018.04.020.
31. Chen M, Luo ZL, Wu KR, Zhang XQ, Ling XD, Shang XF. Cementless total hip arthroplasty with a high hip center for Hartofilakidis type B developmental dysplasia of the hip: results of midterm follow-up. *J Arthroplasty*. 2016;31(5):1027–1034. DOI: 10.1016/j.arth.2015.11.009.
32. Baauw M, van Hooff ML, Spruit M. Current construct options for revision of large acetabular defects: A systematic review. *JBJS Rev*. 2016;4(11). DOI: 10.2106/JBJS.RVW.15.00119.
33. Анастасиева Е.А., Садовой М.А., Воропаева А.А., Кирилова И.А. Использование ауто- и аллотрансплантатов для замещения костных дефектов при резекциях опухолей костей (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(3):148–155. [Anastasiyeva EA, Sadovoy MA, Voropaeva VV, Kirilova IA. Reconstruction of bone defects after tumor resection by auto and allografts (review of literature). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017;23(3):148–155. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155.
34. Sheth NP, Melnic CM, Paprosky WG. Acetabular distraction: An alternative for severe acetabular bone loss and chronic pelvic discontinuity. *Bone Joint J*. 2014;96-B(11, Suppl A):36–42. DOI: 10.1302/0301-620X.96B11.34455.
35. Sheth NP, Melnic CM, Brown N, Sporer SM, Paprosky WG. Two-centre radiological survivorship of acetabular distraction technique for treatment of chronic pelvic discontinuity. *Bone Joint J*. 2018;100-B(7):909–914. DOI: 10.1302/0301-620X.100B7.BJJ-2017-1551.R1.
36. Mäkinen TJ, Kuzyk P, Safir OA, Backstein D, Gross AE. Role of cages in revision arthroplasty of the acetabulum. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(3):233–242. DOI: 10.2106/JBJS.O.00143.
37. Маслов А.П., Королько А.С., Соловей А.Н. Анализ ревизионных операций после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*. 2017;(4):24–30. [Maslov AP, Korolko AS, Solovey AN. Analysis of revision operations after hip joint replacement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*. 2017;(4):24–30. (In Russ.)]
38. Maruyama M, Wakabayashi S, Ota H, Tensho K. Reconstruction of the shallow acetabulum with a combination of autologous bulk and impaction bone grafting fixed by cement. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(2):387–395. DOI: 10.1007/s11999-016-5107-6.
39. Morison Z, Moojen DJ, Nauth A, Hall J, McKee MD, Waddell JP, Schemitsch EH. Total hip arthroplasty after acetabular fracture is associated with lower survivorship and more complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(2):392–398. DOI: 10.1007/s11999-015-4509-1.
40. Whitehouse MR, Dacombe PJ, Webb JC, Blom AW. Impaction grafting of the acetabulum with ceramic bone graft substitute mixed with femoral head allograft: high survivorship in 43 patients with a median follow-up of 7 years: a follow-up report. *Acta Orthop*. 2013;84(4):365–370. DOI: 10.3109/17453674.2013.792031.
41. Lee JM, Kim TH. Acetabular cup revision arthroplasty using morselized impaction allograft. *Hip Pelvis*. 2018;30(2):65–77. DOI: 10.5371/hp.2018.30.2.65.
42. Gibon E, Kerboull L, Courpied JP, Hamadouche M. Acetabular reinforcement rings associated with allograft for severe acetabular defects. *Int Orthop*. 2019;43(3):561–571. DOI: 10.1007/s00264-018-4142-1.
43. Гилев М.В., Зайцев Д.В., Измоденова М.Ю., Киселева Д.В., Волокитина Е.А. Влияние типа остеозамещающего материала на основные механические параметры трабекулярной костной ткани при аугментации импрессионного внутрисуставного перелома. Экспериментальное исследование. *Гений ортопедии*. 2018;24(4):492–499. [Gilev MV, Zaytsev DV, Izmodenova MYu, Kiseleva DV, Volokitina EA. The influence of bone substitute material on mechanical properties of trabecular bone in augmentation of intra-articular impression fractures. Experimental study. *Geniy ortopedii*. 2018;24(4):492–499. (In Russ.)] DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-4-492-499.
44. Pelliccia L, Lorenz M, Heyde CE, Kaluschke M, Klimant P, Knopp S, Schleifenbaum S, Rotsch C, Weller R, Werner M, Zachmann G, Zajonz D, Hammer N. A cadaver-based biomechanical model of acetabulum reaming for surgical virtual reality training simulators. *Sci Rep*. 2020;10(1):14545. DOI: 10.1038/s41598-020-71499-5.
45. Gredes T, Kubasiewicz-Ross P, Gedrange T, Dominiak M, Kunert-Keil C. Comparison of surface modified zirconia implants with commercially available zirconium and titanium implants: A histological study in pigs. *Implant Dent*. 2014;23(4):502–507. DOI: 10.1097/ID.0000000000000110.
46. Измоденова М.Ю., Гилев М.В., Ананьев М.В., Зайцев Д.В., Антропова И.П., Фарленков А.С., Тропин Е.С., Волокитина Е.А., Кутепов С.М., Юшков Б.Г. Характеристика костной ткани при имплантации ке-

раммического материала на основе цирконата лантана в эксперименте. *Травматология и ортопедия России*. 2020;26(3):130–140. [Izmodenova MYu, Gilev MV, Ananyev MV, Zaytsev DV, Antropova IP, Farlenkov AS, Tropin ES, Volokitina EA, Kutepov SM, Yushkov BG. Bone tissue properties after lanthanum zirconate ceramics implantation: experimental study. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2020;26(3):130–140. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-130-140.

47. Анисимова Е.А., Юсупов К.С., Анисимов Д.И., Бондарева Е.В. Морфология костных структур вертлужной впадины и бедренного компонента тазобедренного сустава. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014;10(1):32–38. [Anisimova EA, Yusupov KS, Anisimov DI, Bondareva EV. Morphology of bone structures of acetabulum and femoral component of hip joint. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2014;10(1):32–38. (In Russ.)]

48. Коваленко А.Н., Тихилов Р.М., Билык С.С., Шубняков И.И., Черкасов М.А., Денисов А.О. Позиционирование индивидуальных вертлужных компонентов при ревизионных тазобедренного сустава: действительно ли они подходят как «ключ к замку»? *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2017;4(3):31–37. [Kovalenko AN, Tikhilov RM, Bilyk SS, Shubnyakov II, Cherkasov MA, Denisov AO. Positioning of custommade acetabular components at revision hip arthroplasty: do they really match as “a key and a lock”? *Vestnik travmatologii i ortopedii im NN Priorova*. 2017;4(3):31–37. (In Russ.)] DOI: 10.32414/0869-8678-2017-4-31-37.

49. Корыткин А.А., Захарова Д.В., Новикова Я.С., Горбатов Р.О., Ковалдов К.А., Эль Мудни Ю.М. Опыт применения индивидуальных трёхфланцевых вертлужных компонентов при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(4):101–111. [Korytkin AA, Zakharova DV, Novikova YS, Gorbato RO, Kovaldov KA, El Moudni YM. Custom triflange acetabular components in revision hip replacement (experience review). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017;23(4):101–111. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-4-101-111.

50. Kavalerskiy GM, Murylev VY, Rukin YA, Elizarov PM, Lychagin AV, Tselisheva EY. Three-Dimensional models in planning of revision hip arthroplasty with complex acetabular defects. *Indian J Orthop*. 2018;52(6):625–630.

51. *Руководство по хирургии тазобедренного сустава*. Под ред. Р.М. Тихилова, И.И. Шубнякова. Т. 1. СПб; 2014. с. 221–256. [Tikhilov RM, Shubnyakov II, editors. *Rukovodstvo po khirurgii tazobedrennogo sustava*. (Guide to hip surgery.) Vol. 1. Saint-Petersburg; 2014. p. 221–256. (In Russ.)]

52. Koenig L, Feng C, He F, Nguyen JT. The effects of revision total hip arthroplasty on medicare spending and beneficiary outcomes: implications for the comprehensive care for joint replacement model. *J Arthroplasty*. 2018;33(9):2764–2769. DOI: 10.1016/j.arth.2018.05.008.

53. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Тотоев З.А., Лю Б., Билык С.С. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2014;2(2):5–13. [Tikhilov RM, Shubnyakov II, Kovalenko AN, Totoyev ZA, Lyu B, Bilyk SS. The structure of early revisions after hip replacement. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2014;2(2):5–13. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2014-0-2-5-13.

54. Петров А.Б., Рузанов В.И., Машуков Т.С. Отдалённые результаты хирургического лечения пациентов с переломами вертлужной впадины. *Гений ортопедии*. 2020;26(3):300–305. [Petrov AB, Ruzanov VI, Mashukov TS. Long-term outcomes of surgical treatment of patients with acetabular fractures. *Geniy ortopedii*. 2020;26(3):300–305. (In Russ.)] DOI: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-300-305.

55. Коваленко А.Н., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Билык С.С., Денисов А.О., Черкасов М.А., Ибрагимов К.И. Ревизии вертлужных компонентов индивидуальными конструкциями с минимальным сроком наблюдения 12 месяцев: функциональные результаты, качество жизни и удовлетворённость пациентов. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(1):21–31. [Kovalenko AN, Tikhilov RM, Shubnyakov II, Bilyk SS, Denisov AO, Cherkasov MA, Ibragimov KI. Minimum one-year outcomes after revision hip arthroplasty with custom-made implants: function, quality of life and patients satisfaction. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2019;25(1):21–31. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-1-21-31.

56. Марков Д.А., Зверева К.П., Белоногов В.Н., Бычков А.Е., Трошкин А.Ю. Костная аутопластика крыши вертлужной впадины при тотальном эндопротезировании у пациентов с диспластическим коксартрозом. *Политравма*. 2018;2(2):51–58. [Markov DA, Zvereva KP, Belonogov VN, Bychkov AE, Troshkin AYU. Bone autoplasty of acetabular roof in total arthroplasty for patients with dysplastic coxarthrosis. *Politravma*. 2018;2(2):51–58. (In Russ.)]

57. Павлов В.В., Пронских А.А., Мамуладзе Т.З., Базлов В.А., Ефименко М.В., Жиленко В.Ю., Цегельников М.М. Лечение пациента с обширным постимплантационным дефектом костей таза. *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(3):125–134. [Pavlov VV, Pronskikh AA, Mamuladze TZ, Bazlov VA, Efimenko MV, Zhilenko VY, Tsegelnikov MM. Staged surgical reconstruction of massive pelvic defect. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2018;24(3):125–134. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-125-134.

58. Павлов В.В., Кирилова И.А., Ефименко М.В., Базлов В.А. Мамуладзе Т.З. Двухэтапное ревизионное протезирование тазобедренного сустава при обширном дефекте костной ткани вертлужной впадины (случай из практики). *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(4):125–133. [Pavlov VV, Kirilova IA, Efimenko MV, Bazlov VA, Mamuladze TZ. Two-stage revision hip replacement patients with severe acetabulum defect (case report). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017;23(4):125–133. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-4-125-133.

Сведения об авторах

Удинцева Мария Юрьевна, асп., каф. травматологии и ортопедии, Уральский государственный медицинский университет; izmodenova96@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-4012>

Волокитина Елена Александровна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. травматологии и ортопедии, Уральский государственный медицинский университет; Volokitina_elena@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>

Кутепов Сергей Михайлович, докт. мед. наук, проф., президент Уральского государственного медицинского университета; axr@usma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>

Author details

Maria Yu. Udintseva, PhD stud., Depart. of Traumatology and Orthopedics, Ural State Medical University, Russia; izmodenova96@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-4012>

Elena A. Volokitina, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Head, Depart. of Traumatology and Orthopedics, Ural State Medical University, Russia; Volokitina_elena@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>

Sergey M. Kutepov, MD, D.Sc. (Med.), Prof., President, Ural State Medical University, Russia; axr@usma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>

Современные представления о патогенезе, клинико-иммунологических особенностях и новых методах лечения атопического дерматита

О.Г. Макеев^{1,2}, С.Б. Антонова^{1,3*}, М.А. Уфимцева¹,
М.С. Ефимова¹, Е.С. Мыльникова¹, А.В. Коротков^{1,2},
Е.А. Шуман^{1,2}, Д.А. Сичкар^{1,2}, М.А. Десятова¹

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;

²Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Россия;

³Свердловский областной кожно-венерологический диспансер,
г. Екатеринбург, Россия

Реферат

В статье представлен обзор литературных источников, посвящённых одной из современных медико-социальных проблем в мире, — атопическому дерматиту. Освещены эпидемиологические данные, современные взгляды на патогенез данного заболевания, роль генетических факторов и эпигенетических механизмов в развитии дерматоза, а также современные методы терапии. Атопический дерматит — хроническое воспалительное заболевание кожи, часто встречающееся как в детском и подростковом возрасте, так и у взрослых. Эпидемиологические исследования, проведённые в разных странах, демонстрируют высокую распространённость атопического дерматита и рост заболеваемости в течение последних десятилетий. Атопический дерматит значительно влияет на качество жизни пациентов и их родственников, а также влечёт социально-экономические потери. Это гетерогенное заболевание, патогенез которого связан с мутациями генов, кодирующих структурные белки эпидермиса, а также генов, регулирующих врождённые и адаптивные иммунные ответы на действие факторов окружающей среды. Кроме того, в обзоре отражены исследования по механизмам эпигенетической регуляции, лежащим в основе развития атопического дерматита: метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты, модификация гистонов, а также механизмы регуляции экспрессии генов, опосредованные микрорибонуклеиновой кислотой. Эпигенетические механизмы, формирующиеся у родителей, реализуются у потомства в нескольких поколениях, обуславливают широкий спектр клинических отличий течения болезни в различных половозрастных группах. Доступные в настоящее время методы лечения атопического дерматита позволяют достичь ремиссии, но не добиться полного излечения. Изучение патогенетических механизмов заболевания в сочетании с продолжением исследований, направленных на поиск эффективных лекарственных средств, определяют перспективы разработки средств профилактики и терапии атопического дерматита.

Ключевые слова: обзор, атопический дерматит, эпидемиология, генетика, эпигенетика.

Для цитирования: Макеев О.Г., Антонова С.Б., Уфимцева М.А., Ефимова М.С., Мыльникова Е.С., Коротков А.В., Шуман Е.А., Сичкар Д.А., Десятова М.А. Современные представления о патогенезе, клинико-иммунологических особенностях и новых методах лечения атопического дерматита. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):100–109. DOI: 10.17816/KMJ2022-100.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-100

Modern vision of pathogenesis, clinical and immunological features and new methods of atopic dermatitis treatment

O.G. Makeev^{1,3}, S.B. Antonova^{1,2*}, M.A. Ufimtseva¹, M.S. Efimova¹, E.S. Mylnikova¹, A.V. Korotkov^{1,3},

*Для переписки: ant-sveta13@rambler.ru

Поступила 07.07.2021; принята в печать 11.10.2021;
опубликована 15.02.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: ant-sveta13@rambler.ru

Submitted 07.07.2021; accepted 11.10.2021;
published 15.02.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

E.A. Shuman^{1,3}, D.A. Sichkar^{1,3}, M.A. Desyatova¹

¹Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russia;

³Sverdlovsk regional skin and venereal clinic, Yekaterinburg, Russia

Abstract

The article provides a literature review of one of the modern medical social problems in the world — atopic dermatitis. Epidemiological data, current view on the pathogenesis of this disease, the role of genetic factors and epigenetic mechanisms in the development of dermatosis and modern treatment approaches are highlighted. Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease which common for children and adolescents, as well as for adults. Epidemiological studies conducted in different countries reveal the high prevalence and increased incidence of atopic dermatitis over the past three decades. Atopic dermatitis significantly affects the quality of patients' and their relatives' lives and also results in considerable social and economic burdens. Atopic dermatitis is a heterogeneous disease which pathogenesis is associated with mutations in genes encoding epidermal structural proteins, as well as genes that regulate innate and adaptive immune responses to environmental factors. In addition, the review reflects studies on the mechanisms of epigenetic regulation underlying the development of atopic dermatitis: Deoxyribonucleic acid (DNA) methylation, histone modification, and micro ribonucleic acid (microRNA)-mediated mechanisms of gene expression regulation. Epigenetic modifications in parents are realized in offspring in several generations, causing a wide range of clinical differences in the course of the disease in different age and gender groups. Currently available treatments for atopic dermatitis achieve remission but not a cure. The study of the disease pathogenesis, combined with the continuation of research on finding effective drugs, determines the prospects for developing prevention and treatment of atopic dermatitis.

Keywords: review, atopic dermatitis, epidemiology, genetics, epigenetics.

For citation: Makeev OG, Antonova SB, Ufimtseva MA, Efimova MS, Mylnikova ES, Korotkov AV, Shuman EA, Sichkar DA, Desyatova MA. Modern vision of pathogenesis, clinical and immunological features and new methods of atopic dermatitis treatment. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):100–109. DOI: 10.17816/KMJ2022-100.

Введение

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное, генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1, 2].

АтД является одним из наиболее распространённых неинфекционных заболеваний кожи, поражая до 20% детей и 2–8% взрослых по всему миру [1]. К примеру, в Германии распространённость АтД составляет 10–15% [2], в США данное заболевание поражает 10,7% детей и 7,2% взрослых [3], распространённость АтД среди детского населения Японии — 24%. Кроме того, в ряде стран отмечают неуклонный рост частоты выявления АтД в течение последних трёх десятилетий. На территории Российской Федерации распространённость АтД по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC (от англ. International Study of Asthma and Allergy in Childhood) в зависимости от региона составляет от 6,2 до 15,5% [4]. Таким образом, у детей АтД бывает наиболее частым хроническим заболеванием.

Генетические факторы развития АтД

Данные существующих исследований свидетельствуют о полигенном характере на-

следования АтД с наличием ведущего гена, участвующего в реализации наследственной предрасположенности и определяющего поражение кожи, а также дополнительных генов. Кроме того, особенности клинического течения связаны как с взаимодействием генов, так и с влиянием факторов окружающей среды, причём известно более 70 генов, ассоциированных с развитием АтД [5].

Известные на сегодняшний день гены, ассоциированные с АтД, можно условно разделить на следующие группы: гены, влияющие на функцию эпидермального барьера, кодирующие продукцию кератиноцитами биологически активных веществ [интерлейкинов (ИЛ-25 и ИЛ-33), тимусного стромального лимфопоэтина] и влияющие на врождённый и адаптивный иммунный ответ. Также участие в патогенезе АтД принимают гены, регулирующие метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (ген *KIF3A*). Кроме того, отмечена связь АтД с генами, регулирующими метаболизм эрго- и холекальциферола и синтез рецепторов к кальцитриолу (гены *CYP27A1*, *CYP2R1*, *VDR*) [5].

Роль мутаций в гене филаггрина в патогенезе АтД

Основным генетическим фактором развития АтД считают мутацию гена филаггрина, приво-

дующую к нарушению функции эпидермального барьера [6, 7]. Ген филаггрина (*FLG*) расположен на хромосоме 1q2, белок филаггрин (*FLG*), служит основным структурным белком рогового слоя [8]. Полимеры профилаггрина (*Pro-FLG*) протеолитически расщепляются и дефосфорилируются до мономеров *FLG*, которые связаны с агрегацией кератиновых филаментов и образованием рогового слоя [9]. Известно, что нулевые мутации *FLG* нарушают барьерную функцию кожи и увеличивают риск развития АтД [8, 10]. Мутации *FLG*, особенно гомозиготные, связаны с повышенным риском тяжёлого рецидивирующего течения АтД с более ранним дебютом и кожными инфекциями [10–12].

Приблизительно 10% европейского населения — гетерозиготные носители мутаций *FLG*, что приводит к 50% снижению экспрессии белка [10]. Однако патофизиология АтД выходит далеко за рамки мутаций *FLG*. К примеру, у японских и корейских пациентов отмечена меньшая частота мутаций *FLG*, чем у пациентов из западных популяций [9, 13]. Кроме того, примерно у 40% пациентов с нулевыми аллелями *FLG* нет клинических проявлений АтД, и большинство пациентов с АтД и мутациями *FLG* в конечном итоге «перерастают» болезнь [14].

Иммунная дисфункция

Ещё одно ключевое звено патогенеза АтД — иммунная дисфункция, обуславливающая изменённую воспалительную реакцию в поражённой коже. Особенности иммунного ответа такой кожи тесно связаны с изменением барьерной функции рогового слоя — эти два звена оказывают друг на друга взаимное влияние.

При АтД развитие воспалительной реакции в коже происходит с участием Т-лимфоцитов. В острую фазу заболевания преобладает иммунный Th2-ответ, в результате стимуляции Т-хелперов (Th) 2-го типа происходит гиперпродукция иммуноглобулинов Е (IgE), в хроническую фазу заболевания происходит переключение с Th2- на Th1-иммунный ответ [15].

Полиморфизмы генов различных иммунных путей связаны с повышенным риском развития АтД из-за изменений в сигнальном пути клеток Th2 [8, 16]. Ключевые цитокины, вовлечённые в патофизиологические механизмы АтД, — ИЛ-4, -13, -31, -33 и интерферон γ , которые для передачи сигнала используют сигнальную систему JAK/STAT, в том числе семейство янус-киназы-1 (JAK-1) [17], реализуемую как в норме, так и в случае присоединения инфекции.

Повышение уровней ИЛ-4 и ИЛ-13 снижает экспрессию *FLG*, что приводит к дефектам

кожного барьера [18]. Увеличение функциональных полиморфизмов рецепторов цитокинов 2-го типа (IL-4R и IL-13R) также играет роль в патогенезе АтД [18, 19]. Следующие регуляторные гены и цитокины, способствующие развитию АтД, включают ИЛ-31, ИЛ-33, STAT 6, тимусный стромальный лимфопоэтин и его рецепторы (IL-7R и TSLPR), фактор регуляции интерферона 2 (IRF2), Toll-подобный рецептор 2 (TLR2) и высокоаффинный ген рецептора IgE (*FcεRI*) α в определённых популяциях [8, 16, 20–23].

Известны однонуклеотидные полиморфизмы в ингибиторах сериновой протеазы *SPINK5* и *SPKLLK7*, а также мутации в белке плотного контакта клаудине-1. Описаны мутации гена рецептора IgE *FcεRb*, а также рецептора генов, связанных с врождённым (*NOD1*, *NOD2* и *TLR2*, -4 и -9) и приобретённым (*IL-4*, -5, -9, -10, -12, -13, -18, -31 и *TSLP*) иммунитетом [24].

Изучение влияния мутаций в различных генах на развитие и течение АтД активно продолжается. М. J. Martin и соавт. указывают на связь мутации rs893051 в гене *CLDN1* с ранним дебютом АтД, мутации rs3745367 в гене *RETN* — с половыми и возрастными различиями в клинической картине заболевания; ряд мутаций в гене *TSLP* обуславливает особенности чувствительности к наружной терапии топическими глюкокортикоидами и ингибиторами кальциневрина, а мутации в гене *CARD11* связывают с тяжёлым течением АтД и развитием рекуррентных инфекций [25].

Ген *Klotho*

Гены *Klotho* были первоначально идентифицированы как гены-супрессоры старения, блокада экспрессии которых вызывает формирование у экспериментальных животных фенотипа, похожего на старение человека. Недавние данные подтверждают, что ген *Klotho* действует как супрессор развития опухолей, ингибируя передачу сигналов по сигнальному пути Wnt, который в конечном счёте контролирует программы экспрессии генов. Подавление гена *Klotho*, включая метилирование его ДНК, происходит при целом ряде онкологических заболеваний. К примеру, снижение экспрессии гена сопровождается эпигенетическими перестройками генома в клеточных линиях рака предстательной железы [26]. И наоборот, повышение экспрессии гена вызывает апоптоз атипичных клеток, оказывая противоопухолевый эффект [27].

Многочисленные эффекты гена, сопровождающиеся увеличением продолжительности

жизни, частично обусловлены его способностью подавлять воспаление [28]. Так, было показано, что противовоспалительный эффект *Klotho* обусловлен повышением экспрессии гена *HSP70*. Последний, воздействуя через транскрипционный ядерный фактор-κВ, снижает выраженность процессов воспаления и апоптоза [29, 30].

Вместе с тем, и сам ген *Klotho* может быть подвергнут эпигенетическим перестройкам — в результате стресса [31], недостаточного или избыточного питания [32], воздействия поллютантов [33].

По-видимому, изучение роли гена *Klotho* и его экспрессии при АтД в настоящее время представляет интерес для научных исследований, так как эффекты гена *Klotho* исследовали пока только на лабораторных животных и культурах клеток [34, 35]. Однако управление экспрессией этого гена в зоне повреждения может составить перспективу в отношении его практического применения.

Эпигенетические механизмы АтД

В настоящее время описано большое количество генов, вовлечённых в патогенез АтД — ответственных как за нарушение эпидермального барьера, так и за особенности иммунного ответа и выработку цитокинов и хемокинов. Однако только у 30–50% пациентов (в зависимости от пола, возраста и географо-экономических условий проживания), страдающих АтД, обнаруженные генетические мутации сопровождают развитие дерматоза [36, 37].

В последние годы при изучении механизмов, лежащих в основе развития АтД, большое внимание уделяют исследованиям эпигенетической регуляции. Это процесс, приводящий к изменению активности гена без изменений в его кодирующей последовательности, которое стабильно наследуется после исчезновения фактора, вызвавшего это изменение. Эпигенетические факторы влияют на активность экспрессии определённых генов на нескольких уровнях, что приводит к изменению фенотипа клетки или организма [38].

Основные эпигенетические механизмы — метилирование ДНК, модификация гистонов, а также микроРНК-опосредованные механизмы регуляции экспрессии генов [39, 40]. Было показано, что эти эпигенетические механизмы бывают ведущими при различных видах патологии, в том числе при аллергических состояниях [39–41].

В работе М.А. Ferreira и соавт. в ходе изучения взаимосвязи метилирования ДНК и факторов, способствующих развитию АтД, были установлены 36 генов, экспрессия которых достоверно различалась в группах больных и здоровых людей вследствие метилирования их промоторов [42]. В исследовании М.Р. Boorgula и соавт. была обнаружена подобная взаимосвязь ещё у 490 промоторов генов. Среди них оказались гены, кодирующие выработку ИЛ-4, ИЛ-13 и прочих цитокинов [43].

МикроРНК-опосредованные механизмы при АтД

В настоящее время можно выделить два подхода — изучение влияния известных микроРНК на развитие дерматоза и поиск новых, ранее не описанных микроРНК, которые встречаются только у больных, страдающих АтД. Так, при использовании первого подхода была доказана роль *miR-124* [44], *miR-143*, которая участвует в регуляции пролиферации Т-клеток [45], *miR-26*, активирующая гиалуронансинтазу-3 [46, 47], *182 miRNA*, *hsa-miR-148b*, *hsa-miR-152* и *hsa-miR-324* [48]. С другой стороны, при поиске микроРНК, дифференциально экспрессируемых в сыворотке крови пациентов по сравнению со здоровыми людьми, было показано, что уровень экспрессии некоторых микроРНК оказался достоверно выше, например *miR-144* [49], *miR-151a* и *miR-409* [50], в то время как ранее описанная *miR-146a* не показала различий концентрации в крови у пациентов с АтД и группы сравнения [51], несмотря на ранее продемонстрированную роль данной микроРНК в регуляции иммунной системы и сигнальных путей воспалительных реакций [52, 53].

Важно отметить роль эпигенетических механизмов, реализующихся во время беременности и в раннем детстве и, вероятно, обуславливающих широкий спектр клинических различий течения болезни у пациентов разного пола и возраста [5].

Клиническая картина и эндотипы АтД

Клиническая картина АтД характеризуется кожными высыпаниями, различными по локализации и распространённости, и кожным зудом, который является обязательным симптомом АтД. Зуд усиливается в вечернее и ночное время, вызывая беспокойство и нарушая сон пациентов. Т. Zuberbieg и соавт. указывают, что пациент, страдающий АтД, в среднем 67 ночей в год проводит без сна (при средней продолжительности обострений 136,2 дня в год) [54].

¹ РНК — рибонуклеиновая кислота.

Важно также отметить, что кожные высыпания на видимых и социально значимых участках кожи — лице и шее — могут приводить к снижению самооценки, настроения, трудоспособности как детей, так и взрослых. Кроме того, постоянный зуд, а также наличие сыпи и её локализация на видимых участках тела приводят к повышению уровня личностной и ситуативной тревожности, снижению социальной активности, недоверию по отношению к другим людям. Таким образом, как объективные и субъективные симптомы, так и формирующиеся под влиянием болезни особенности личности резко снижают качество жизни пациентов. Известно, что АтД оказывает на качество жизни большее влияние, чем эпилепсия, бронхиальная астма или сахарный диабет, что по субъективным ощущениям сопоставимо с детским церебральным параличом [54–57].

В клинической практике диагноз АтД устанавливают на основании клинических симптомов, однако в ряде случаев АтД необходимо дифференцировать с аллергическим контактным дерматитом, ихтиозом, микробной экземой, себорейным дерматитом, чесоткой, псориазом, Т-клеточной лимфомой кожи, различными нарушениями функции иммунной системы (синдром Вискотта–Олдрича, синдром гипериммуноглобулинемии Е, синдром Джанотти–Крости и др.) [2, 8, 58].

На клиническую картину АтД оказывают влияние многие экзогенные и эндогенные факторы. Среди эндогенных факторов исследователи отмечают возраст, пол, расу пациентов, а к экзогенным факторам относят воздействие инфекционных агентов, аллергенов, раздражителей. На сегодняшний день большинство исследований свидетельствует о первостепенной значимости генетических и эпигенетических механизмов в развитии АтД при воздействии экзогенных факторов [8, 21, 23, 25].

Индивидуальная клиническая картина АтД у пациента складывается из генотипа, эндотипа и клинического фенотипа, который рассматривают как «внешнее» отражение патологических процессов, происходящих в коже. Исследователи выделяют несколько фенотипов АтД со схожими клиническими проявлениями:

- АтД с дебютом в раннем детском возрасте, разрешающийся спонтанно в возрасте до 5 лет;
- АтД с дебютом в раннем детском возрасте с персистирующим тяжёлым течением в подростковом и взрослом периоде;
- АтД с дебютом в подростковом возрасте или у взрослых лёгкой или средней степени тяжести;

– АтД с дебютом в подростковом или взрослом возрасте с тяжёлым персистирующим течением.

Кроме особенностей течения в формировании фенотипов, авторы учитывают зависимость от механизмов развития — экзогенный (IgE-опосредованный АтД), эндогенный (не IgE-опосредованный АтД); а также наличие осложнений — АтД, сопровождающийся колонизацией кожи *S. aureus*, с признаками вторичной инфекции, АтД, сопровождающийся распространённой вирусной инфекцией, например инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, с развитием тяжёлого осложнения — герпетиформной экземы Капоши [59, 60].

Эндотип заболевания определяется молекулярными механизмами, лежащими в основе фенотипа. Выделяют европейский, американский, азиатский, афроамериканский, детский эндотипы АтД, которые различаются активностью иммунокомпетентных клеток и составом секретируемых цитокинов, состоянием эпидермального барьера, и, как следствие, имеют свои клинические особенности [61].

Изучение связи генетических и эпигенетических механизмов с различными эндотипами АтД, а также их влияния на фенотипическое разнообразие — перспективное научное направление, в конечном итоге нацеленное на разработку персонализированных подходов в терапии АтД [61, 62].

Современная терапия АтД

Современная терапия АтД направлена на контроль воспаления и продление ремиссии. Выбор терапевтической тактики зависит от возраста пациента и клинических особенностей течения АтД. Первой «ступенью» терапии АтД служат смягчающие средства (эмолиенты), регулярное использование которых достоверно снижает риск обострений заболевания и необходимость в терапии топическими глюкокортикоидами. Важное место в контроле над заболеванием занимают обучение пациентов и отказ от значимых аллергенов при наличии сенситизации [63, 64].

В период обострения АтД в качестве следующей «ступени» используют топические глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина. Кроме того, терапия топическими ингибиторами кальциневрина в интермиттирующем режиме (1–2 раза в неделю) способствует профилактике обострений и контролю над течением АтД [65].

При тяжёлом течении заболевания применяют препараты, обладающие системным

иммуносупрессивным или цитостатическим действием [61, 62]. В последние годы при тяжёлом и устойчивом к «стандартной» терапии течении дерматоза применяются генно-инженерные биологические препараты (дупилумаб, устекинумаб), представляющие собой человеческие моноклональные антитела, которые избирательно блокируют ключевые Th2-цитокины, обуславливающие воспаление при АтД [66].

Используемые в клинической практике препараты для местной и системной терапии АтД не всегда эффективны и имеют ряд побочных эффектов, ограничивающих их применение. На сегодняшний день отсутствуют данные о терапии препаратами, влияющими на эпигенетические процессы при АтД. Следует отметить, что глюкокортикоиды способны снижать активность гистонацетилазы — одного из ключевых ферментов, участвующих в реализации эпигенетических механизмов [5]. Вместе с тем, предпринимают попытки терапии АтД с использованием последних достижений в области молекулярной биологии и цитологии. Так, было показано, что применение стволовых клеток оказывает терапевтический эффект, однако он оказался временным [67–69].

Таким образом, АтД — сложное мультифакториальное заболевание, течение которого определяется как генетической предрасположенностью, так и воздействием факторов окружающей среды, реализующимся через эпигенетические механизмы. Дальнейшее изучение генетических и эпигенетических аспектов будет способствовать более глубокому пониманию патогенетических механизмов данного дерматоза, сложных взаимоотношений между клетками кожи и работой врождённой и адаптивной иммунной системы, что в конечном итоге может лечь в основу разработки новых эффективных методов лечения, профилактики обострений АтД и повышения качества жизни пациентов.

Участие авторов. О.Г.М. и М.А.У. — концепция и дизайн исследования, редактирование; С.Б.А., М.С.Е. и Е.С.М. — сбор и обработка материалов, написание текста; А.В.К., Е.А.Ш., Д.А.С. и М.А.Д. — написание текста, обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава РФ 2021–2023 гг., регистрационный номер 121032400217-9 от 24.03.2021

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gielier U, Grolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ri J, European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–682. DOI: 10.1111/jdv.14891.
2. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gielier U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaefer M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis — short version. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2016;14(1):92–106. DOI: 10.1111/ddg.12871.
3. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA. The burden of atopic dermatitis: Summary of a report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):26–30. DOI: 10.1016/j.jid.2016.07.012.
4. Клинические рекомендации. Атопический дерматит у детей. Союз педиатров России, Министерство здравоохранения РФ; 2016. 60 с. [*Klinicheskie rekomendatsii. Atopicheskiy dermatit u detey.* (Clinical recommendations. Atopic dermatitis in children.) Union of Pediatricians of Russia, Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 60 p. (In Russ.)]
5. Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, Trzeciak M, Lange M, Jarczak J, Nedoszytko M, Jablonska E, Romantowski J, Strapagiel D, Skokowski J, Siekierzycka A, Nowicki RJ, Dobrucki IT, Zaryczanska A, Kalinowski L. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6484. DOI: 10.3390/ijms21186484.
6. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441–446. DOI: 10.1038/ng1767.
7. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol.* 2016;91(4):472–478. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164412.
8. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups — Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol.* 2018;27(4):340–357. DOI: 10.1111/exd.13514.
9. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic der-

- matitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):792–799. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.014.
10. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. DOI: 10.1056/NEJMra1011040.
11. Kim BE, Leung DY. Epidermal barrier in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(1):12–16. DOI: 10.4168/aair.2012.4.1.12.
12. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):751–762. DOI: 10.1038/jid.2011.393.
13. Yu HS, Kang MJ, Jung YH, Kim HY, Seo JH, Kim YJ, Lee SH, Kim HJ, Kwon JW, Kim BJ, Yu J, Hong SJ. Mutations in the filaggrin are predisposing factor in Korean children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(4):211–215. DOI: 10.4168/aair.2013.5.4.211.
14. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):689–693. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.08.002.
15. Kim J, Kim BE, Leung DY. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84–92. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4202.
16. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52. DOI: 10.1186/s13223-016-0158-5.
17. Tay YK, Chan YC, Chandran NS, Ho MS, Koh MJ, Lim YL, Tang MB, Thirumorthy T. Guidelines for the management of atopic dermatitis in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2016;45(10):439–450. PMID: 27832218.
18. Hussein YM, Shalaby SM, Nassar A, Alzahrani SS, Alharbi AS, Nouh M. Association between genes encoding components of the IL-4/IL-4 receptor pathway and dermatitis in children. *Gene*. 2014;545(2):276–281. DOI: 10.1016/j.gene.2014.04.024.
19. Namkung JH, Lee JE, Kim E, Kim HJ, Seo EY, Jang HY, Shin ES, Cho EY, Yang JM. Association of polymorphisms in genes encoding IL-4, IL-13 and their receptors with atopic dermatitis in a Korean population. *Exp Dermatol*. 2011;20(11):915–919. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01357.x.
20. Esaki H, Ewald DA, Ungar B, Rozenblit M, Zheng X, Xu H, Estrada YD, Peng X, Mitsui H, Litman T, Suárez-Fariñas M, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Identification of novel immune and barrier genes in atopic dermatitis by means of laser capture microdissection. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):153–163. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.037.
21. Lee YL, Yen JJ, Hsu LC, Kuo NW, Su MW, Yang MF, Hsiao YP, Wang IJ, Liu FT. Association of STAT6 genetic variants with childhood atopic dermatitis in Taiwanese population. *J Dermatol Sci*. 2015;79(3):222–228. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.05.006.
22. Gao PS, Leung DY, Rafaels NM, Boguniewicz M, Hand T, Gao L, Hata TR, Schneider LC, Hanifin JM, Beaty TH, Beck LA, Weinberg A, Barnes KC. Genetic variants in interferon regulatory factor 2 (IRF2) are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 1):650–657. DOI: 10.1038/jid.2011.374.
23. Salpietro C, Rigoli L, Miraglia Del Giudice M, Cuppari C, Di Bella C, Salpietro A, Maiello N, La Rosa M, Marseglia GL, Leonardi S, Briuglia S, Ciprandi G. TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and atopic dermatitis in Italian children: a multicenter study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(4):33–40. DOI: 10.1177/03946320110240S408.
24. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2867. DOI: 10.3390/ijms21082867.
25. Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and epigenetics of atopic dermatitis: An updated systematic review. *Genes (Basel)*. 2020;11(4):442. DOI: 10.3390/genes11040442.
26. Seo M, Kim MS, Jang A, Chung HJ, Noh Y, Kim DH, Lee J, Ko K, Myung SC. Epigenetic suppression of the anti-aging gene KLOTHO in human prostate cancer cell lines. *Anim Cells Syst (Seoul)*. 2017;21(4):223–232. DOI: 10.1080/19768354.2017.1336112.
27. Melekhin VV, Ponomarev AI, Desyatova MA, Derbyshev GS, Makeev OG. Effect of overexpression of the Klotho gene on the growth of tumor cells. *Ontogenesis*. 2018;49(4S):28. DOI: 10.1134/S04751450180100811.
28. Han X, Sun Z. Epigenetic regulation of KL (Klotho) via H3K27me3 (Histone 3 Lysine [K] 27 Trimethylation) in renal tubule cells. *Hypertension*. 2020;75(5):1233–1241. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14642.
29. Hui H, Zhai Y, Ao L, Cleveland JC Jr, Liu H, Fullerton DA, Meng X. Klotho suppresses the inflammatory responses and ameliorates cardiac dysfunction in aging endotoxemic mice. *Oncotarget*. 2017;8(9):15663–15676. DOI: 10.18632/oncotarget.14933.
30. Typiak M, Piwkowska A. Antiinflammatory actions of Klotho: Implications for therapy of diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):956. DOI: 10.3390/ijms22020956.
31. Wolf EJ, Logue MW, Zhao X, Daskalakis NP, Morrison FG, Escarfulleri S, Stone A, Schichman SA, McGlinchey RE, Milberg WP, Chen C, Abraham CR, Miller MW. PTSD and the klotho longevity gene: Evaluation of longitudinal effects on inflammation via DNA methylation. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;117:104656. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104656.
32. Hirohama D, Fujita T. Evaluation of the pathophysiological mechanisms of salt-sensitive hypertension. *Hypertens Res*. 2019;42(12):1848–1857. DOI: 10.1038/s41440-019-0332-5.
33. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S, Gessani S. Epigenetic modifications induced by nutrients in early life phases: Gender differences in metabolic alteration in adulthood. *Front Genet*. 2019;10:795. DOI: 10.3389/fgene.2019.00795.
34. Kale A, Sankrityayan H, Anders HJ, Gaikwad AB. Epigenetic and non-epigenetic regulation of Klotho in kidney disease. *Life Sci*. 2021;264:118644. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118644.
35. Neyra JA, Hu MC, Moe OW. Klotho in clinical nephrology: Diagnostic and therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16(1):162–176. DOI: 10.2215/CJN.02840320.
36. Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2013;45(7):808–812. DOI: 10.1038/ng.2642.
37. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S,

Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012;44(11):1222–1226. DOI: 10.1038/ng.2438.

38. Кони́чев А.С., Севастьянова Г.А., Цветков И.Л. *Молекулярная биология. Учебник для вузов.* 5-е изд. М.: Юрайт; 2021. 422 с. [Konichev AS, Sevast'yanova GA, Tsvetkov IL. *Molekulyarnaya biologiya. Uchebnik dlya vuzov.* (Molecular biology. University textbook.) 5th ed. Moscow: Yurayt; 2021. 422 p. (In Russ.)]

39. Rebane A. MicroRNA and allergy. *Adv Exp Med Biol.* 2015;888:331–352. DOI: 10.1007/978-3-319-22671-2_17.

40. Dissanayake E, Inoue Y. MicroRNAs in allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(9):67. DOI: 10.1007/s11882-016-0648-z.

41. Alaskhar Alhamwe B, Khalaila R, Wolf J, von Bülow V, Harb H, Alhamdan F, Hii CS, Prescott SL, Ferrante A, Renz H, Garn H, Potaczek DP. Histone modifications and their role in epigenetics of atopy and allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:39. DOI: 10.1186/s13223-018-0259-4.

42. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD, Helmer Q, Tillander A, Ullemar V, van Dongen J, Lu Y, Rüschemdorf F, Esparza-Gordillo J, Medway CW, Mountjoy E, Burrows K, Hummel O, Grosche S, Brumpton BM, Witte JS, Hottenga JJ, Willemsen G, Zheng J, Rodríguez E, Hotze M, Franke A, Revez JA, Beesley J, Matheson MC, Dharmage SC, Bain LM, Fritsche LG, Gabrielsen ME, Balliu B, 23 and Me Research Team, AAGC collaborators, BIOS consortium, LifeLines Cohort Study, Nielsen JB, Zhou W, Hveem K, Langhammer A, Holmen OL, Løset M, Abecasis GR, Willer CJ, Arnold A, Homuth G, Schmidt CO, Thompson PJ, Martin NG, Duffy DL, Novak N, Schulz H, Karrasch S, Gieger C, Strauch K, Melles RB, Hinds DA, Hübner N, Weidinger S, Magnusson PKE, Jansen R, Jorgenson E, Lee YA, Boomsma DI, Almqvist C, Karlsson R., Koppelman GH, Paternoster L. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet.* 2017;49(12):1752–1757. DOI: 10.1038/ng.3985.

43. Boorgula MP, Taub MA, Rafaels N, Daya M, Campbell M, Chavan S, Shetty A, Cheadle C, Barkataki S, Fan J, David G, Beaty TH, Ruczinski I, Hanifin J, Schneider LC, Gallo RL, Paller AS, Beck LA, Leung DY, Mathias RA, Barnes KC. Replicated methylation changes associated with eczema herpeticum and allergic response. *Clin Epigenetics.* 2019;11(1):122. DOI: 10.1186/s13148-019-0714-1.

44. Yang Z, Zeng B, Wang C, Wang H, Huang P, Pan Y. MicroRNA-124 alleviates chronic skin inflammation in atopic eczema via suppressing innate immune responses in keratinocytes. *Cell Immunol.* 2017;319:53–60. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.08.003.

45. Yang CW, Hojer CD, Zhou M, Wu X, Wuster A, Lee WP, Yaspan BL, Chan AC. Regulation of T Cell receptor signaling by DENND1B in TH2 cells and allergic disease. *Cell.* 2016;164(1–2):141–155. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.052.

46. Li HM, Xiao YJ, Min ZS, Tan C. Identification and interaction analysis of key genes and microRNAs in atopic dermatitis by bioinformatic analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(3):257–264. DOI: 10.1111/ced.13691.

47. Malaisse J, Bourguignon V, De Vuyst E, Lambert de Rouvroit C, Nikkels AF, Flamion B, Poumay Y. Hyalu-

ronan metabolism in human keratinocytes and atopic dermatitis skin is driven by a balance of hyaluronan synthases 1 and 3. *J Invest Dermatol.* 2014;134(8):2174–2182. DOI: 10.1038/jid.2014.147.

48. Ding Y, Shao X, Li X, Zhai Y, Zhang Y, Wang S, Fang H. Identification of candidate genes in atopic dermatitis based on bioinformatic methods. *Int J Dermatol.* 2016;55(7):791–800. DOI: 10.1111/ijd.13291.

49. Dissanayake E, Inoue Y, Ochiai S, Eguchi A, Nakano T, Yamaide F, Hasegawa S, Kojima H, Suzuki H, Mori C, Kohno Y, Taniguchi M, Shimojo N. Hsa-mir-144-3p expression is increased in umbilical cord serum of infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):447–450.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.024.

50. Kumar D, Puan KJ, Andiappan AK, Lee B, Westerlaken GH, Haase D, Melchioni R, Li Z, Yusof N, Lum J, Koh G, Foo S, Yeong J, Alves AC, Pekkanen J, Sun LD, Irwanto A, Fairfax BP, Naranbhai V, Common JE, Tang M, Chuang CK, Jarvelin MR, Knight JC, Zhang X, Chew FT, Prabhakar S, Jianjun L, Wang Y, Zolezzi F, Poidinger M, Lane EB, Meyaard L, Röttschke O. A functional SNP associated with atopic dermatitis controls cell type-specific methylation of the VSTM1 gene locus. *Genome Med.* 2017;9(1):18. DOI: 10.1186/s13073-017-0404-6.

51. Carreras-Badosa G, Runnel T, Plaas M, Kärner J, Rückert B, Lättikivi F, Köks S, Akdis CA, Kingo K, Rebane A. MicroRNA-146a is linked to the production of IgE in mice but not in atopic dermatitis patients. *Allergy.* 2018;73(12):2400–2403. DOI: 10.1111/all.13579.

52. Quinn SR, O'Neill LA. A trio of microRNAs that control Toll-like receptor signalling. *Int Immunol.* 2011;23(7):421–425. DOI: 10.1093/intimm/dxr034.

53. Sonkoly E, Ståhle M, Pivarcsi A. MicroRNAs and immunity: novel players in the regulation of normal immune function and inflammation. *Semin Cancer Biol.* 2008;18(2):131–140. DOI: 10.1016/j.semcancer.2008.01.005.

54. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Ta'eb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, Ocampo-Candiani J, Cox M, Langeraar J, Simon JC. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):226–232. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.031.

55. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):984–992. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x

56. Такийун Ч.Д. Психосемантика образа тела у подростков с диагнозом атопический дерматит. *Архивариус.* 2016;2(4):56–58. [Takyun ChD. Psychosemantics body image in adolescents diagnosed with atopic dermatitis. *Arkhivarius.* 2016;2(4):56–58. (In Russ.)]

57. Леушина Е.А. Эмоционально-ценностное отношение к себе у подростков с хроническими аллергическими заболеваниями. *Педиатр.* 2016;7(1):167–172. [Leushina EA. The emotionally-valuable attitude to themselves in adolescents with chronic allergic diseases. *Pediatr.* 2016;7(1):167–172. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PED71167-172.

58. Уфимцева М.А., Николаева С.И., Сорокина К.Н., Захаров М.А., Кречетова А.Б. Синдром Жанотти–Крости. *Вопросы практической педиатрии.* 2019;14(1):41–45. [Ufimtseva MA, Nikolaeva KI, Sorokina KN, Zakharov MA, Krechetova AB. Gianotti–Crosti syndrome. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2019;14(1):41–45. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2019-1-41-45.

59. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):769–779. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.008.

60. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012;67(12):1475–1482. DOI: 10.1111/all.12049.
61. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Фёдоров Д.В., Куколева Д.С. Биологическая терапия среднетяжёлых и тяжёлых форм атопического дерматита в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(6):432–443. [Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, Opryatin LA, Epishev RV, Materikin AI, Ambarchian ET, Ivanov RA, Fedorov DV, Kukoleva DS. Biologic therapy of moderate and severe forms of atopic dermatitis in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2020;19(6):432–443. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2145.
62. Czarnewicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):1–11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.
63. Wollenberg A, Szepietowski J, Taieb A, Ring J. Corrigendum: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1436. DOI: 10.1111/jdv.15719.
64. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taieb A, de Bruin-Weller M, Werfel T, Trzeciak M, Vestergaard C, Ring J, Darsow U; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):729–747. DOI: 10.1111/jdv.13599.
65. Reda AM, Elgendi A, Ebraheem AI, Aldraihi MS, Qari MS, Abdulghani MMR, Luger T. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(4):366–373. DOI: 10.1080/09546634.2018.1524823.
66. Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, Olivero F, Votto M, Ciprandi G, Marseglia GL. Dupilumab to treat type 2 inflammatory diseases in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2020;22(3):295–310. DOI: 10.1007/s40272-020-00387-2.
67. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(7):522–529. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2000.00698.x.
68. Daltro SRT, Meira CS, Santos IP, Ribeiro Dos Santos R, Soares MBP. Mesenchymal stem cells and atopic dermatitis: A review. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:326. DOI: 10.3389/fcell.2020.00326.
69. Cho BS, Kim JO, Ha DH, Yi YW. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):187. DOI: 10.1186/s13287-018-0939-5.

Сведения об авторах

Макеев Олег Германович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; larim@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6819-3185>

Антонова Светлана Борисовна, канд. мед. наук, доц., каф. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; ant-sveta13@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5989-1333>

Уфимцева Марина Анатольевна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; mail-m@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>

Ефимова Мария Сергеевна, асс., каф. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; msergeevna24@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3295-6686>

Мыльникова Екатерина Сергеевна, асс., каф. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; e.s.mylnikova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8620-4044>

Коротков Артём Владимирович, канд. мед. наук, доц., каф. медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; akorotkov64@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5114-6104>

Шуман Евгений Александрович, ст. препод., каф. медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; larim@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1981-4330>

Сичкар Дарья Александровна, асс., каф. медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; sichkar2017@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-224X>

Десятова Мария Анатольевна, асс., каф. медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; mardesyatova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-5319>

Author details

Oleg G. Makeev, MD, D.Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Medical Biology and Genetics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; larim@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6819-3185>

Svetlana B. Antonova, MD, Cand.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Dermatovenereology and Life Safety, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; ant-sveta13@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5989-1333>

Marina A. Ufimtseva, MD, D.Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Dermatovenereology and Life Safety, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; mail-m@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>

Maria S. Efimova, MD, Assistant, Depart. Dermatovenereology and Life Safety, Ural State Medical University,

Yekaterinburg, Russia; msergeevna24@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3295-6686>

Ekaterina S. Mylnikova, MD, Assistant, Depart. Dermatovenerology and Life Safety, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; e.s.mylnikova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8620-4044>

Evgenij A. Shuman, Senior Lecturer, Depart. Medical Biology and Genetics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian; larim@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1981-4330>

Dar'ya A. Sichkar, Assistant, Depart. Medical Biology and Genetics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian; sichkar2017@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-224X>

Mariya A. Desyatova, Assistant, Depart. Medical Biology and Genetics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian; mardesyatova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-5319>

Бессимптомная бактериурия у юных беременных в современных условиях

Д.Г. Ситдикова*, И.Б. Фаткуллина, А.Ю. Лазарева, Ю.Н. Фаткуллина,
Л.А. Галиуллина, Л.А. Файзуллина, С.А. Галеева

Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Реферат

В статье приведён обзор литературы и существующих международных и национальных рекомендаций по этиологии, характеристике основных возбудителей бессимптомной бактериурии, диагностическим критериям, ведению юных беременных с бессимптомной бактериурией и режимам антибактериальной терапии. Юные беременные — немаловажная часть в структуре общества, требующая защиты. Юных женщин в возрастной категории 15–17 лет выделяют в группу по высокому риску развития осложнений во время беременности, родов и послеродового периода, а также по перинатальной патологии. Для них характерен высокий риск развития осложнений — угроза прерывания беременности, преждевременные роды, кроме того, юная беременность обычно проходит в условиях инфекций, передающихся половым путём. Следует более тщательно осуществлять контроль этой группы пациенток со стороны врачей в стационаре, женских консультациях, во время родов, а также в послеродовом периоде. Главными возбудителями бессимптомной бактериурии у беременных бывают представители семейства *Enterobacteriaceae* — 88,0%. На долю *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.* приходится всего 3–10%. Диагностика основана на Российских клинических рекомендациях по урологии и Федеральных клинических рекомендациях 2020 г., а также на Европейских рекомендациях ассоциации урологов 2020 г. В Национальных рекомендациях обозначены основные принципы лечения бессимптомной бактериурии у данной категории пациенток, входящих в группу повышенного риска (беременность и юный возраст). Несмотря на достигнутые успехи в изучении инфекций мочевыводящих путей, а конкретно бессимптомной бактериурии у беременных, и разработку практических рекомендаций по ведению этих пациенток, данная проблема остаётся важной в современном обществе. **Ключевые слова:** бессимптомная бактериурия, инфекции мочевыводящих путей, юные беременные.

Для цитирования: Ситдикова Д.Г., Фаткуллина И.Б., Лазарева А.Ю., Фаткуллина Ю.Н., Галиуллина Л.А., Файзуллина Л.А., Галеева С.А. Бессимптомная бактериурия у юных беременных в современных условиях. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):110–118. DOI: 10.17816/KMJ2022-110.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-110

Asymptomatic bacteriuria in young pregnant women in modern society

D.G. Sitdikova*, I.B. Fatkullina, A.Y. Lazareva, Y.N. Fatkullina, L.A. Faizullina, S.A. Galeeva
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

The article provides an overview of the literature and existing international and national Guidelines on the etiology and main pathogens' characteristics of asymptomatic bacteriuria, diagnostic criteria, management of young pregnant women with asymptomatic bacteriuria and antibacterial therapy regimens. Young pregnant women are a significant part of the society structure that requires protection. Young women in the age category of 15–17 years are identified as a group with a high risk of complications during pregnancy, delivery and the postpartum period, as well as perinatal pathologies. Women of this age group are characterized by a high risk of complications: the

*Для переписки: edi4ka1@mail.ru

Поступила 30.04.2021; принята в печать 16.09.2021;
опубликована 15.02.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: edi4ka1@mail.ru

Submitted 30.04.2021; accepted 16.09.2021;
published 15.02.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

threatened miscarriage, premature birth as well as young pregnancies usually accompanied by sexually transmitted infections. It is important for this group of patients to be more carefully monitored by doctors in the hospitals, maternity welfare centers, during delivery and postpartum period. The main causative agents of asymptomatic bacteriuria in pregnant women are representatives of the Enterobacteriaceae family (88.0%). *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.* cause asymptomatic bacteriuria only in 3–10% of cases. The diagnosis is based on the Russian Clinical Guidelines for Urology and the Federal Clinical Guidelines 2020, as well as on the European Guidelines of the Urologists Association 2020. The National Guidelines indicate the main principles of asymptomatic bacteriuria treatment in high risk patients (pregnant and young). Despite the progress made in the urinary tract infections study, especially asymptomatic bacteriuria in pregnant women, and the development of practical Guidelines for the management of these patients, this issue remains important in modern society.

Keywords: asymptomatic bacteriuria, urinary tract infections, young pregnant women.

For citation: Sitdikova DG, Fatkullina IB, Lazareva AY, Fatkullina YN, Faizullina LA, Galeeva SA. Asymptomatic bacteriuria in young pregnant women in modern society. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):110–118. DOI: 10.17816/KMJ2022-110.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) у беременных — термин для определения широкого круга заболеваний инфекционно-воспалительного характера мочевой системы без специального указания на местоположение и этиологию. [1] Существуют следующие формы развития ИМП: острый цистит, пиелонефрит и бессимптомная бактериурия (ББ).

ББ также в различных иностранных источниках называют асимптоматической. Для ББ характерны отсутствие клинических симптомов при бактериальном заселении мочевыводящих путей и наличие бактерий в моче. Согласно Российским клиническим рекомендациям, «бактериурия — присутствие бактерий в моче [более 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл мочи], выделенной из мочевого пузыря». Диагноз выставляют при амбулаторном или стационарном обследовании [2, 3].

В Российских исследованиях по ББ достаточно много данных, охватывающих отдельные популяции людей, особенно беременных. Однако информации по эпидемиологии ББ в отдельных группах населения недостаточно, особенно заметен дефицит информации по детям и подросткам.

Частота выявленной ББ у беременных составляет 5–9% [2, 3]. По эпидемиологическим данным женщины наиболее подвержены воспалению мочевыводящих путей. Молодые женщины болеют гораздо чаще, чем мужчины [4–6]. По крайней мере, у 50% женщин в жизни случался хотя бы один эпизод ИМП [4, 7]. По другим данным, каждая третья женщина старше 20 лет проходила однократное лечение антибиотиками от ИМП [8, 9]. К сожалению, исследования показывают, что, несмотря на эпизоды дизурии (27%) и частое мочеиспускание (34%), многие из этих женщин не обращаются за помощью в течение первых 5 дней болезни [10].

Определённый интерес представляют данные о заболеваемости женщин, использовавших спермицидные диафрагмы для контрацепции. Обнаружено, что от 50 до 70% этих женщин заболеют хотя бы одним эпизодом цистита в течение года [8]. Контрольные обследования женщин в Финляндии после инфекции нижних мочевыводящих путей показали, что у 82% пациенток может развиваться рецидив цистита в течение года [8]. По другим данным, не менее 44% женщин испытывают приступ рецидивирующего цистита после первого эпизода заболевания [8].

Показано, что использование антибиотиков играет важную роль в развитии ИМП. Было обнаружено, что после приёма антибиотиков у женщин любого возраста значительно выше вероятность развития ИМП [9]. Вероятность ИМП увеличивается с возрастом, достигая 50% у женщин в возрасте от 55 до 74 лет. Кроме того, с возрастом частота поражения органов мочевыделительной системы теряет гендерные различия. Другими словами, у пожилых мужчин и женщин с одинаковой скоростью развиваются ИМП [10]. Они представляют значительную угрозу с точки зрения развития серьёзных осложнений: образования абсцессов почек, развития уросепсиса, бактериемии и бактериального шока [10].

Беременность юного возраста имеет свои особенности, требующие пристального внимания. Период социального созревания девушек 15–20 лет — один из серьёзных этапов в становлении полоспецифичных ролей [11]. Отличительная особенность полового поведения современных подростков — снижение возраста сексуального дебюта (15,8–16,2 года), увеличение количества половых партнёров, нехватка информации о половом воспитании, что благоприятствует увеличению количества беременностей у юных женщин [12].

Для них характерен высокий риск развития осложнений — угроза прерывания беременности, выраженные гестозы, фетоплацентарная недостаточность и преждевременные роды. Осложнения, с которыми молодые женщины могут столкнуться в родах, — преждевременные роды, преждевременное отхождение околоплодных вод, плацентарная недостаточность, гипотонические кровотечения, задержка частей последа, а также показания к оперативному вмешательству [13]. Кроме того, юная беременность обычно проходит в условиях инфекций, передающихся половым путём [14–16], что представляет значительную опасность как для юной матери, так и для будущего ребёнка.

На базе ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр» МЗ РБ (г. Уфа) нами были проведены ретроспективный анализ и оценка 50 карт и историй родов родильниц в возрастной группе 15–17 лет. Акушерская патология у этих несовершеннолетних: преэклампсия разной степени тяжести — 11,2%, гестационный пиелонефрит — 9,6%. Кесарево сечение было произведено у 15%, роды через естественные родовые пути произошли у 85%. Причинами оперативного лечения были тазовое предлежание и клинически узкий таз.

Осложнения в родах у несовершеннолетних:

- а) аномалии родовой деятельности — 5,4%;
- б) преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — 2%;
- в) травмы родовых путей, в частности разрыв промежности, — 12,6%;
- г) разрыв влагалища и половых губ — 26%;
- д) разрывы шейки матки различной степени — 46% (такая высокая частота предположительно связана с физической незрелостью юных женщин, наличием соматической патологии и неспособностью сотрудничества с медицинским персоналом);

- е) послеродовое кровотечение — 8%.

Сопровождение родов у юных беременных обязано следует заблаговременно продумать в связи с биологической незрелостью организма, психоэмоциональной неустойчивостью и незавершённым развитием костного таза [17].

Распространённость ББ у женской части населения в различных возрастных группах различается. Если у детей ББ развивается крайне редко (0,2%), то у девочек школьного возраста (7–17 лет) частота ББ составляет уже 1%, у женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) — 5%, среднего возраста (46–59 лет) — 9%, пожилого возраста (60–75 лет) — 16% [8].

Распространённость ББ у страдающих сахарным диабетом и находящихся на диализе выше, чем у здоровых женщин [7].

У юных женщин в возрасте 15–17 лет в 30–37% случаев во время беременности при амбулаторном наблюдении выявляют воспалительные заболевания мочеполовых путей [18, 19].

По информации Российского многоцентрового исследования антибиотикорезистентности возбудителей ИМП ДАРМИС, проведённого в два этапа в 46 городах и выпустившего заключение 14 июня 2020 г., сделан вывод, что главный возбудитель ББ — представители семейства *Enterobacteriaceae* (88,0%). На долю *E. coli*, *Klebsiella spp.* и *Staphylococcus spp.* приходится 3–10% [20].

Особенность структуры грамотрицательных бактерий даёт им возможность присоединяться к уротелию и не допускает их вымывания с мочой, это относится и ко всему семейству *Enterobacteriaceae*, и к *E. coli* и *Klebsiella spp.* [14]. Главный критерий их вирулентности — наличие ворсинок 1-го типа (pili), Р-ворсинок (pap) и S-ворсинок (sfa), именно они осуществляют адгезию к уротелию. Образующаяся плёнка внутри эпителиальных клеток защищает микроорганизмы, что служит приспособительным механизмом. Колонии, окружённые биоплёнкой матрикса, выступают в просвет мочевого пузыря в виде коконов, которые не допускают вымывания микроорганизмов мочой [14, 21].

У *Staphylococcus spp.* главный фактор патогенности — наличие жгутиков, позволяющее эффективно приближаться к поверхности клетки, а также наличие лиганд-рецепторного взаимодействия, при помощи которого патогены активируют сигнальные пути трансдукции, и происходит активация рецепторов [15].

В труде G. Andersson было установлено, что именно внутриклеточные коконы матрикса, точнее их разрыв и проникновений бактерий в мочу, становятся причиной возвратных инфекций мочевого пузыря, несмотря на антибактериальную терапию и факторы защиты организма [21, 22].

Физиологические и анатомические особенности организма женщин (по сравнению с мужчинами) создают предрасположенность к ИМП [23]:

- снижение скорости пассажа мочи;
- близость уретры к прямой кишке и влагалищу;
- уменьшение тонуса мочевого пузыря и мочеточников;
- увеличением объёма остаточной мочи;
- заметные укорочение и расширение уретры;

- высокая концентрация эстрогенов;
- развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса;
- изменение кислотности мочи — «физиологическая гипервентиляция», которая вызывает алкалоз и бикарбонатурию;
- увеличение концентрации белка, глюкозы, стероидных гормонов; моча становится устойчиво щелочной;
- образование физиологического гидро-нефроза из-за увеличения верхних отделов мочеточников и почечных лоханок, что ведёт к повышению риска ББ и пиелонефрита на поздних сроках.

У юных беременных данные показатели практически не отличаются от таковых у взрослых женщин в связи с акселерацией (выраженной ускорением полового созревания) [24].

Факторами усиления бактериальной инвазии обычно становятся активная сексуальная жизнь и инфекции нижних мочевых путей. Переселение бактерий в верхние отделы мочевыводящих путей обычно происходит из-за растущей матки и повышенного давления в мочевом пузыре [25].

Основываясь на Российских клинических рекомендациях по урологии и Федеральных клинических рекомендациях 2020 г., а также на Европейских рекомендациях Ассоциации урологов 2020 г., был предложен скрининг беременных по ББ, а при её обнаружении — антибактериальная терапия [26]. Также по данным профессора Эдгара Лерма [27] в его работе по ББ (2021) выявлено, что катетеризация мочевого пузыря у молодых женщин не имеет клинического значения.

Бактериурию у основного количества беременных обнаруживают при их ранней постановке на учёт, хотя приблизительно у 1–3% — на поздних сроках [28].

Особую важность этот диагноз имеет на сроке 9–17 нед беременности. Следует принять во внимание риск появления у беременных в 29–35% случаев бактериального вагиноза [29, 30], своевременно не установленного врачами. Типичных жалоб, симптомов, выявляемых при медицинском осмотре, при ББ нет [29].

Значимые изменения в понятии ББ произошли после статьи Томаса Э. Финукейна «Инфекции мочевых путей — реквием для тяжеловеса» [31]. Броское название статьи даёт понять, что взгляды на патогенез и лечение ИМП кардинально изменились, и то, что ранее казалось достоверным, стали подвергать сомнению. Автор говорит о том, что все люди в нормальном состоянии имеют бактериурию. По его

мнению, ИМП — необоснованно часто используемый диагноз. Также подвергся критике термин «бактериурия», который автор предлагает заменить на «микробиом мочевых путей».

Методы современного исследования позволяют определить, что мочевые пути представлены непростым микробным сообществом. Принятие факта наличия микробиома мочи, который раньше невозможно было опознать с использованием соответствующих стандартов культуральных методов, допускает новый взгляд на вопрос ИМП и ББ в частности. Автор утверждает, что большинству людей, проходящих лечение от ИМП, лучше было бы совсем оставаться без лечения, следует призыв к оптимизации терапии и исключению необоснованного использования антибиотиков [31].

Существует несколько видов диагностики ББ:

- а) нитритный тест Грисса, когда под воздействием бактерий нитриты восстанавливаются в нитраты и определяются за счёт реактива Грисса;
- б) окрашивание по Граму мазка из осадка мочи;
- в) счётные камеры;
- г) слайд-планшетный центрифужный метод;
- д) методики секвенирования генов микробиоты мочи;
- е) экспресс-метод определения пиурии — тест-полоски на лейкоцитарную эстеразу;
- ж) «золотой стандарт» выявления возбудителя и установления его чувствительности к антибиотикам — посев мочи, отобранной предельно стерильно и быстро присланной в лабораторию, что предотвращает в большей мере рост микроорганизмов [32].

В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов, Американского общества инфекционных болезней и Европейской ассоциации урологов диагноз ББ в отсутствие клинических симптомов ИМП может быть установлен при выделении бактерий в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных пробах мочи, взятых с интервалом 3–7 дней (минимум 24 ч), при обнаружении одного и того же вида бактерий [25].

В Российском фармакоэпидемиологическом исследовании диагностики и лечения ИМП у беременных (2020) были обнародованы результаты по бактериологическому исследованию, где лидирующие позиции занимают *Ent. faecalis* (31,4%) и *E. coli* (25,7%), на втором месте находится *Str. agalactiae* (17,1%), третье место делят между собой *Kl. pneumoniae* и *Staph. haemolyticus* (8,6%) [33].

Однако возможны погрешности в результатах анализов, когда из нижнего отдела уретры в мочу попадают непатогенные микроорганизмы [34]. Причиной появления бактерий в моче, вероятно, бывает в нарушение гигиены сбора мочи. Выделение бактерий в моче производят благодаря химическим тестам, микроскопии, а также бактериологическим тестам. По данным McIsaac, ложноположительный ответ при единовременном посеве может составлять более 50% [33, 34].

Прейс и его коллеги провели эксперимент в 2016 г., в котором выделили два изолята кишечной палочки у двух пациенток. В первом случае у пациентки был цистит (E78), во втором не было симптомов ИМП (E75). И выяснилось, что штамм микроорганизма от женщины без признаков ИМП (E75) аналогичен штамму птичьего возбудителя, а штамм, выделенный у женщины с циститом (E75), — часто встречающийся в мочевом пузыре человека [35]. В работе Ярослава Здзярского (секвенирование генома *E. coli*) показано, что больше половины штаммов, приводящих к ББ, развились из уропатогенных штаммов *E. coli*, которые потеряли гены вирулентности [36].

«Антибиотикорезистентность — главный бич нашего времени» — к таким выводам пришёл канадский ученый L.E. Nicolle в своей статье «Смена парадигмы в сторону не лечения бессимптомной бактериурии» [37]. Однако мы должны понимать, что вопрос о назначении антибиотикотерапии не должен стоять у групп повышенного риска [38].

Кокрейновское исследование [39] показало, что антибактериальная терапия при ББ снижает частоту пиелонефрита, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела [39].

Впрочем, мнение авторов указывает и на неоправданное назначение скрининговых программ, так как степень эффекта определить трудно из-за низкого уровня доказательной базы [39].

По Российским национальным клиническим рекомендациям по терапии ИМП лечение ББ желательно осуществлять после 12–15 нед беременности. При назначении антибактериальной терапии нужно принимать во внимание данные посева мочи на флору, чувствительность к антибиотикам, устойчивость микроорганизмов [40].

Терапией выбора считают фосфовую кислоту, тиоктовую кислоту и нитрофураны. Фосфовая кислота — главный препарат терапии, блокирует адгезию микроорганизмов к уротелию и длительно не утрачивает свою концентрацию в моче после приёма. Нитрофураны

характеризуются способностью уничтожать микроорганизмы и, вмешиваясь в метаболизм бактериальных углеводов, ингибируют ацетил-коэнзим А. Их назначают на 7 дней и только до 36 нед беременности. Приём позже этого срока может привести к гемолитической анемии плода и новорождённого [41–43].

По данным исследования, проведённого Н.К. Никировским (2020), 46,8% врачей препаратом выбора считали фосфомицин, 26,6% предпочитали амоксиклав, 25,3% выбирали препараты группы цефалоспоринов, а 1,3% — препараты растительного происхождения [33].

В дальнейшем после лечения следует выполнять ежемесячное культуральное исследование мочи для контроля над возможными рецидивами. В 16–33% случаев происходит рецидив заболевания, при этом нужно исключить структурно-функциональные нарушения в мочевыделительной системе и провести лечение, основываясь на чувствительности микроорганизмов к антибиотикам [33, 44, 45].

Также следует обратить внимание на исследование, которое проводил A. Gessner в 2016 г. на мышах [46]. Он доказал протективное воздействие на микробиоту кишечника фитопрепарата комбинированного действия, в состав которого входят трава золототысячника, лекарственный корень любистока и листья розмарина обыкновенного. На фоне его приёма микробиота представлена более обширным разнообразием видов.

С.В. Шкодкин провёл клиническое исследование в 2020–2021 гг., где были получены предварительные результаты, позволяющие предположить, что применение фитопрепарата комбинированного действия у беременных с ББ может быть действенной альтернативой использования антибиотиков [45].

Точку в создании рациональных методов лечения ББ пока поставить мы не можем. В настоящее время на территории Российской Федерации единственным эффективным методом лечения ББ, внесённым в приказ №1130н, признана антибактериальная терапия [39]. Лечение проводят эмпирически, с учётом переносимости препаратов при беременности, а также принимают во внимание критерии безопасности, всё это опирается на антибиотикорезистентность и чувствительность [38, 47, 48].

Заключение

Таким образом, анализ современной литературы демонстрирует высокий уровень инфицированности и распространённости ББ у беременных, что подтверждает актуальность

проблемы. Своевременная диагностика и лечение ББ у юного контингента беременных служат важной частью профилактики заболеваний мочевыделительной системы, особенно почек. Связь ББ и высокой частоты развития осложнений беременности и родов обосновывает необходимость дальнейших исследований вопросов ранней диагностики и прогнозирования ББ с применением современных технологий. Высокая вероятность развития акушерских и перинатальных осложнений в связи с развитием ББ у юных женщин требует проведения профилактики ББ с ранних сроков беременности.

Участие авторов. Д.Г.С. — написание рукописи; И.Б.Ф. — руководитель исследования; Д.Г.С., Ю.Н.Ф., Л.А.Ф. и Л.А.Г. — проведение исследования, сбор и статистическая обработка материала, анализ данных; Д.Г.С. — анализ и интерпретация полученных данных, редактирование черновика и окончательного вариантов рукописи; Д.Г.С., А.Ю.Л., С.А.Г. и Л.А.Г. — редактирование окончательного варианта рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова О.Н. Особенности иммунного и цитокинового статуса у детей с инфекциями мочевыводящей системы. *Medicus*. 2015;(1):41–42. [Ivanova ON. Features of the immune and cytokine status in children with infections of urinoexcretory system. *Medicus*. 2015;(1):41–42. (In Russ.)]
2. Волгина Г.В., Фролова Н.Ф. Бессимптомная бактериурия у беременных: эволюция общепринятых взглядов. *Терапия*. 2020;(1):104–111. [Volgina GV, Frolova NF. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: evolution of generally accepted views. *Terapiya*. 2020;(1):104–111. (In Russ.)] DOI: 10.18565/therapy.2020.1.104-111.
3. Захарова И.Н., Османов И.М., Мачнева Е.Б., Мумладзе Э.Б., Касьянова А.Н., Айсанова М.Р. От бактериурии до микробиома мочевых путей: эволюция взглядов учёных и клиницистов. *Медицинский совет*. 2018;(17):168–176. [Zakharova IN, Osmanov IM, Machneva EB, Mumladze EB, Kasyanova AN, Aisanova MR. From bacteriuria to the urinary tract microbiome: the evolution of the views of researchers and clinicians. *Meditsinskiy sovet*. 2018;(17):168–176. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-168-176.
4. Савлук П.А., Рязанцев Е.В., Байтяков А.Е., Рязанцев В.Е. Этиология внебольничной мочевой инфекции у детей и подростков в возрастном аспекте. *XX Научно-практическая конференция молодых учёных, аспирантов и студентов национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва*. 2016;197–202. [Savluk PA, Ryazantsev EV, Baitayakov AE, Ryazantsev VE. Etiology of community-acquired urinary infection in children and adolescents in the age aspect. *XX Scientific and Practical Conference of Young scientists, postgraduates and students of the NP Ogarev National Research Mordovian State University*. 2016;197–202. (In Russ.)]
5. Иремашвили В.В. Инфекции мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 2007;(29):2231. [Iremashvili VV. Urinary tract infections: a modern view of the problem. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;(29):2231. (In Russ.)]
6. Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997. *Vital Health Stat 13*. 1999;143:i-iv,1–39. PMID: 10633576.
7. Белоглазова И.П., Трошина А.А., Потешкина Н.Г. Инфекции мочевыводящих путей: часть 1. *Лечебное дело*. 2018;(1):18–24. [Beloglazova IP, Troshina AA, Poteshkina NG. Urinary tract infections: part 1. *Lechebnoe delo*. 2018;(1):18–24. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2071-5315-2018-11978.
8. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Ищенко А.И. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: антибиотикорезистентность, анализ практики выбора антибактериальной терапии в России. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2006;(6):20–24. [Rafalsky VV, Chilova RA, Ishchenko AI. Urinary tract infections in pregnant women: antibiotic resistance, analysis of the practice of choosing antibacterial therapy in Russia. *Effective pharmacotherapy in obstetrics and gynecology*. 2006;(6):20–24. (In Russ.)]
9. Car J. Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care. *BMJ*. 2006;332:94–97. DOI: 10.1136/bmj.332.7533.94.
10. Бабкин П.А., Петров С.Б. Бактериальные неосложнённые инфекции мочевыводящих путей. *Medi.ru*. 2009;3–5. <https://medi.ru/info/7175/> (дата обращения: 14.02.2021). [Babkin PA, Petrov SB. Bacterial uncomplicated urinary tract infections. *Medi.ru*. 2009;3–5. <https://medi.ru/info/7175/> (access date: 14.02.2021). (In Russ.)]
11. Nicolle L, Bradley S, Colgan R. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40:643–654. DOI: 10.1086/427507.
12. Купrienko Н.Б., Смирнова Н.Н. Инфекция мочевой системы у подростков. Современные подходы к диагностике, лечению и диспансерному наблюдению. *Нефрология*. 2018;22(4):108–115. [Kuprienko NB, Smirnova NN. Urinary tract infection in adolescents. Modern approaches to diagnostics, treatment and dispensary observation. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(4):108–115. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-108-115.
13. Всемирная организация здравоохранения. *Подострая беременность*. 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy> (дата обращения: 14.02.2021). [World Health Organization. *Teenage pregnancy*. 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy> (access date: 14.02.2021). (In Russ.)]
14. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Свинцицкая В.И., Касьянова А.В., Облогина И.С., Тамбиева Е.В., Бекмурзаева Г.Б., Васильева Т.М., Лупан И.Н. Генетические и молекулярные основы бессимптомной бактериурии у детей: что нового? *Медицинский совет*. 2018;(2):182–187. [Zakharova IN, Osmanov IM, Mumladze EB, Machneva EB, Svintsitskaya VI, Kasyanova AV, Oblogina IS, Tambieva EV, Bekmurzaeva GB, Vasilieva TM, Lupan IN. Genetic and molecular basis of asymptomatic bacteriuria in children: what's new?

Meditsinskiy sovet. 2018;(2):182–187. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-182-187.

15. Perez-Moreno MO, Pico-Plana E, Grande-Armas J. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *Med Microbiol.* 2017;66(4):454–460. DOI: 10.1099/jmm.0.000465.

16. Кузнецова Я.В., Орлова И.С., Уджмаджуридзе М.С., Дроздова Н.В. Юное материнство: гестационные осложнения и перинатальные исходы. *Университетская медицина Урала.* 2019;(4):17–19. [Kuznetsova YV, Orlova IS, Ujmajuridze MS, Drozdova NV. Young mother hood: gestational complication sandperinatal out comes. *Universitetskaya meditsina Urala.* 2019;(4):17–19. (In Russ.)]

17. Солиева Н.К. Особенности ведения беременности и родов у юных первородящих. *Тиббиетда янги.* 2016;(2):66–68. [Solieva NK. Features of pregnancy and childbirth management in young first-time mothers. *Tibbi- etda yangi.* 2016;(2):66–68. (In Russ.)]

18. Gupta K, Hooton T, Naber K. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):103–120. DOI: 10.1093/cid/ciq257.

19. Nys S, van Merode T, Bartelds A. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(5):955–958. DOI: 10.1093/jac/dkl082.

20. Палагин И.С., Сухорукова А.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Коган М.И. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012;14(4):280–302. [Palagin IS, Sukhorukova AV, Dekhnich AV, Edelshtein AV, Shevelev AN, Grinyov AV, Perepenova TS, Kozlov RS, Kogan MI. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: “DARMIS” Study (2010–2011). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012;14(4):280–302. (In Russ.)]

21. Andersson P, Engberg I, Lidin-Janson G, Lincoln K, Hull R, Hull S, Svanborg C. Persistence of *Escherichia coli* bacteriuria is not determined by bacterial adherence. *Infect Immun.* 1991;59(9):2915–2921. DOI: 10.1128/iai.59.9.2915-2921.1991.

22. Гаджиева З.К., Гомберг М.А., Григорян В.А., Газимиев М.А., Казимов Ю.Б. Особенности диагностики и лечения женщин с неосложнённой инфекцией мочевыводящих путей и урогенитальными инфекциями. *Акушерство и гинекология.* 2018;(11):146–151. [Gadzhieva ZK, Gomberg MA, Grigoryan VA, Gazimiev MA, Kozlov YB. Specific features of diagnosis and treatment in pregnant women with uncomplicated urinary tract infection and urogenital infections. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;(11):146–151. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2018.11.146-151.

23. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. *Урология. Российские клинические рекомендации.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 544 с. [Alyayev YG, Glybochko PV, Pushkar DY. *Urology. Russian clinical guidelines.* М.: GEOTAR-Media; 2017. 544 p. (In Russ.)]

24. Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика

инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». *Терапевтический архив.* 2016;88(4):100–104. [Perepanova TS The 2015 Federal Clinical Guidelines for Antimicrobial Therapy and Prevention of Infections of the Kidney, Urinary Tract, and Male Genitals. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016;88(4):100–104. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh2016884100-104.

25. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyere F, Geerlings SE, Koves B, Wagenlehner F, Pilatz A, Pradere B, Veeratterapillay R., European Association of Urology. *EAU Guidelines urological infections.* Update 2019. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2019.pdf> (access date: 28.02.2021).

26. Lerma EV. Asymptomatic bacteriuria. *MEDscape.* 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/2059290-overview> (access date: 28.02.2021).

27. Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Бессимптомная бактериурия у беременных: диагностика и лечение. *Альманах клинической медицины.* 2014;(30):57–60. [Gordovskaya NB, Korotchaeva YV. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: diagnosis and treatment. *Almanac of clinical medicine.* 2014;(30):57–60. (In Russ.)]

28. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н., Малкох А.В. Инфекция мочевыводящих путей и её лечение в возрастном аспекте. *Лечащий врач.* 2012;(8):8. [Ermolenko VM, Filatova NN, Malkoch AV. Urinary tract infection and its treatment in the age aspect. *Lechashchiy vrach.* 2012;(8):8. (In Russ.)]

29. Пустотина О.А. Бессимптомная бактериурия у беременных: о чём говорит доказательная медицина. *Медицинский совет.* 2016;(4):123–129. [Pustotina OA. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: what evidence-based medicine says. *Meditsinskiy sovet.* 2016;(4):123–129. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2016-4-123-129.

30. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ, Schreckenberger PC. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):871–876. DOI: 10.1128/JCM.02876-13.

31. Finucane TE. Urinary tract infection — requiem for heavyweight. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(8):1650–1655. DOI: 10.1111/jgs.14907.

32. *Главный государственный санитарный врач Российской Федерации — первый заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации Г.Г. Онищенко.* МУК 4.2.1890-04; 2004. 91 с. [Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation — First Deputy Minister of Health of the Russian Federation Onishchenko GG. MUC 4.2.1890-04; 2004. 91 p. (In Russ.)]

33. Никифоровский Н.К., Степанькова Е.А., Сухорукова А.О. Инфекции мочевыводящих путей у беременных (обзор). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020;40(5):18–23. [Nikiforovsky NK, Stepankova EA, Suhorukova AO. Urinary tract infections in pregnancy (review). *Siberian scientific medical journal.* 2020;40(5):18–23. (In Russ.)] DOI: 10.15372/SSMJ20200502.

34. Поселюгина О.Б. Неосложнённая инфекция мочевых путей у беременных. Современные представления о лечении и профилактике. *Лечащий врач.* 2018;(9):14. [Poselyugina OV. Uncomplicated urinary tract infection in pregnant women. Modern ideas about treatment and prevention. *Lechashchiy vrach.* 2018;(9):14. (In Russ.)]

35. Price TK, Mehrtash A, Kalesinskas L, Malki K, Hilt EE, Putonti C, Wolfe AJ. Genome sequences and annotation of two urinary isolates of *E. coli*. *Stand Genomic Sci.* 2016;11:79. DOI: 10.1186/s40793-016-0202-6.

36. Zdziarski J, Svanborg C, Wullt B, Hacker J, Do-brindt U. Molecular basis of commensalism in the urinary tract: low virulence or virulence attenuation? *Infect Immun*. 2008;76(2):695–703. DOI: 10.1128/IAI.01215-07.

37. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, De-Muri GP, Drekonja D, Eckert LO, Geerlings SE, Koves B, Hooton TM, Juthani-Mehta M, Knight SL, Saint S, Schaeffer AJ, Trautner B, Wullt B, Siemieniuk R. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):e83–e110. DOI: 10.1093/cid/ciy1121.

38. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. №1130н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”». Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 12 ноября 2020 г. №60869. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1130n dated October 20, 2020 “The procedure for providing medical care in the profile “obstetrics and gynecology”. Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on November 12, 2020 No. 60869. (In Russ.)]

39. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub3.

40. Никольская И.Г., Будыкина Т.С., Бочарова И.И., Новикова С.В., Ефанов А.А., Ширман Л.И., Крупская М.С. Бактериурия у беременных с хронической болезнью почек и осложнения в перинатальном периоде. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(1):44–50. [Nikolskaia IG, Budykina TS, Bocharova II, Novikova SV, Efanov AA, Shirman LI, Krupskaya MS. Bacteriuria in pregnant women with chronic kidney disease and complications in the perinatal period. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(1):44–50. (In Russ.)]

41. Ayoyi AO, Kikuvu G, Bii C, Kariuki S. Prevalence, aetiology and antibiotic sensitivity profile of asymptomatic bacteriuria isolates from pregnant women in selected antenatal clinic from Nairobi, Kenya. *Pan Afr Med J*. 2017;26:41. DOI: 10.11604/pamj.2017.26.41.10975.

42. Ильина И.Ю. Терапия бессимптомной бактериурии у беременных как профилактика развития гестационного пиелонефрита. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(1): 5–9. [Ilina IYu. Therapy of asymptomatic bacteriuria in

pregnant women as prevention of gestational pyelonephritis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya*. 2019;2(1): 5–9. (In Russ.)] DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-5-9.

43. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):547–560. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.05.004.

44. Сатыбалдин Д.А., Кравченко Е.Н., Вотрина И.Р. Бессимптомная бактериурия беременных, опыт лечения в БУЗОО ГКПЦ Омска. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018;(1):11–13. [Satybalin DA, Kravchenko EN, Votrina IR. Asymptomatic bacteriuria of pregnancy, diagnostics and experience of treatment in the health center in Omsk. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018;(1):11–13. (In Russ.)]

45. Шкодкин С.В., Флигинских Н.А., Ждановская Н.В., Ли Л.Ф., Юстицкая Е.Ю., Есина М.М., Федоренко С.В. Предварительные результаты проспективного сравнительно не интервального исследования по лечению бессимптомной бактериурии у беременных. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;(1): 124–130. [Shkodkin SV, Fliginskikh NA, Zhdanovskaya NV, Li LF, Yustitskaya EYu, Esina MM, Fedorenko SV. Primary results of a prospective comparative non-interventional study for the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2021;(1):124–130. (In Russ.)] DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-124-128.

46. Nicolle LE. The paradigm shift to non-treatment of asymptomatic bacteriuria. *Pathogens*. 2016;5(2):E38–E44. DOI: 10.3390/pathogens5020038.

47. Moore A, Doull M, Grad R, Groulx S, Pottie K, Tonelli M, Courage S, Garcia AJ, Thoms BD. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. For the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *СМАЖ*. 2018;190(27):E823–E830. DOI: 10.1503/cmaj.171325.

48. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Сinyaкова Л.А. Микробиологическая структура урогенитальной инфекции и нозокомиальных инфекционных осложнений. *Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов*. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2017. с. 21–27. [Perpanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA. Microbiological structure of urogenital infection and nosocomial infectious complications. *Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genitalia*. Federal Clinical Guidelines. Moscow; 2017. p. 21–27. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Ситдикова Динара Галиевна, асп., каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России; Ed4ka1@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-6553>

Фаткуллина Ирина Борисовна, докт. мед. наук, проф., начальник медицинской службы, Республиканская клиническая больница; Fib1971@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062>

Галиуллина Лиана Айдаровна, асп., ФГБОУ ВО Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; galiullinamil@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3154-9157>

Лазарева Анна Юрьевна, асп., каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России; lazarevaayu@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268>

Фаткуллина Юлия Наилевна, асп., каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России; fatjul@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-7891>

Файзуллина Лилиана Артуровна, асп., каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России; Liliana.92@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-7891>

Галеева Светлана Алексеевна, асп., каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России; Svetagaleeva04@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-3367>

Author details

Dinara G. Sitdikova, MD, PhD stud., Depart. of Obstetrics and Gynecology with the IDPO course, Bashkir State Medical University; Edi4ka1@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-6553>

Irina B. Fatkullina, MD, Prof., Head of the Medical Service, Republican Clinical Hospital; Fib1971@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062>

Liana A. Galiullina, MD, PhD stud., I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University; galiullinamil@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3154-9157>

Anna Yu. Lazareva, MD, PhD stud., Depart. of Obstetrics and Gynecology with the IDPO course, Bashkir State Medical University; lazarevaayu@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268>

Yulia N. Fatkullina, MD, PhD stud., Depart. of Obstetrics and Gynecology with the IDPO course, Bashkir State Medical University; fatjul@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-7891>

Liliana A. Fayzullina, MD, PhD stud., Depart. of Obstetrics and Gynecology with the IDPO course, Bashkir State Medical University; Liliana.92@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-7891>

Svetlana A. Galeeva, MD, PhD stud., Depart. of Obstetrics and Gynecology with the IDPO course, Bashkir State Medical University; Svetagaleeva04@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-3367>

Современные подходы к хирургическому лечению полных макулярных отверстий большого диаметра

А.Н. Самойлов^{1,2*}, Т.Р. Хайбрахманов^{1,2}, Г.А. Хайбрахманова^{1,2}, П.А. Самойлова¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Республиканская клиническая офтальмологическая больница
им. Е.В. Адамюка, г. Казань, Россия

Реферат

Витреоретинальная хирургия — активно развивающееся направление современной офтальмохирургии. Особого внимания заслуживают эндовитреальные вмешательства в центральной зоне сетчатки при полных макулярных отверстиях большого диаметра. В данной статье представлен обзор научной литературы, опубликованной в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, также представленных в научных базах Scopus, PubMed, посвящённой современным подходам к хирургическому лечению полных макулярных отверстий большого диаметра. Основными методами закрытия дефекта в макулярной области на сегодняшний день служат применение различных модификаций методики инвертированного клапана внутренней пограничной мембраны и аппликации на область макулярного отверстия богатой тромбоцитами плазмы крови пациента. Данные способы лечения обеспечивают хорошие анатомические и функциональные результаты. Модификации метода инвертированного клапана внутренней пограничной мембраны продемонстрировали эффективность в таких сложных клинических ситуациях, как рецидив макулярного отверстия, сопутствующая миопия высокой степени, отслойка сетчатки. За последние 10 лет в научной литературе появились данные о применении богатой тромбоцитами плазмы для этой группы пациентов. При использовании данного метода в сравнении с традиционными способами лечения данной патологии необходимо более аккуратное выполнение хирургических манипуляций, однако этот метод применим у всех пациентов, не требует выполнения дополнительных манипуляций (забор и центрифугирование крови), дополнительного оборудования. Витреоретинальные вмешательства с аппликацией богатой тромбоцитами плазмы отличаются относительной простотой и удобством выполнения хирургических манипуляций. Однако нужно учитывать возможность развития псевдоувеальной реакции и необходимость в наличии дополнительного оборудования. Поскольку оба этих метода демонстрируют хорошие анатомические результаты, остаётся проблема выбора метода в конкретной клинической ситуации. Очевидно, что хирургическое вмешательство нужно выбирать с учётом возможных недостатков и ограничений к применению метода, а также навыков офтальмохирурга. Отсутствие единого подхода к хирургии макулярных отверстий побуждает исследователей к совершенствованию хирургической техники, разработке и внедрению новых модификаций хирургических подходов.

Ключевые слова: макулярное отверстие, инвертированный клапан ВПМ, перемещённый клапан ВПМ, богатая тромбоцитами плазма, аутологичная кондиционированная плазма.

Для цитирования: Самойлов А.Н., Хайбрахманов Т.Р., Хайбрахманова Г.А., Самойлова П.А. Современные подходы к хирургическому лечению полных макулярных отверстий большого диаметра. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1): 119–125. DOI: 10.17816/KMJ2022-119.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-119

Modern approaches to the surgical treatment of large full-thickness macular holes

A.N. Samoylov^{1,2*}, T.R. Khaibrakhmanov^{1,2}, G.A. Khaibrakhmanova^{1,2}, P.A. Samoylova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Hospital of Ophthalmology named after Prof. E.V. Adamyuk, Kazan, Russia

*Для переписки: samoilovan16@gmail.com

Поступила 22.03.2021; принята в печать 25.08.2021;
опубликована 15.02.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: samoilovan16@gmail.com

Submitted 22.03.2021; accepted 25.08.2021;
published 15.02.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Vitreoretinal surgery is an actively developing area of modern ophthalmic surgery. Intravitreal interventions in the central retina with large full-thickness macular holes deserve special attention. This article provides an overview of the scientific literature published in journals recommended by the Higher Attestation Commission, also presented in the scientific databases Scopus, PubMed, dedicated to modern techniques to the surgical treatment of large full-thickness macular holes. The main methods for closing defects in the macular area today are the use of various modifications of the inverted internal limiting membrane flap technique and the application of autologous platelet rich plasma in a macular hole. These techniques provide high anatomical and functional outcomes. Modifications of the inverted internal limiting membrane flap technique demonstrated effectiveness in such complex clinical situations as recurrent macular holes, concomitant high myopia, retinal detachment. Over the past 10 years, data on the use of autologous platelet-rich plasma for this group of patients appeared in the scientific literature. More accurate surgical procedures are required for the use of this technique compared with the standard methods, but this technique is applicable in all patients, does not require additional manipulations (blood sampling and centrifugation), additional equipment. Vitreoretinal interventions with the use of platelet-rich plasma are characterized by relative simplicity and ease of carrying out surgical procedures. However, it is important to consider the possibility of pseudouveitis development, the need for additional equipment. Since both of these methods demonstrate good anatomical results, the problem of choosing a technique in a particular clinical case remains. It was clear that the method of surgical intervention should be chosen, taking into account possible disadvantages and limitations to the method, as well as the skills of an ophthalmic surgeon. The lack of a unified approach to macular hole surgery encourages researchers to improve surgical techniques, develop and implement new modifications of surgical approaches. **Keywords:** macular holes, inverted internal limiting membrane flap technique, displaced internal limiting membrane flap, Platelet-rich plasma, PRP, Autologous Conditioned Plasma, ACP.

For citation: Samoylov AN, Khaibrakhmanov TR, Khaibrakhmanova GA, Samoylova PA. Modern approaches to the surgical treatment of large full-thickness macular holes. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):119–125. DOI: 10.17816/KMJ2022-119.

За последние 10 лет витреоретинальная хирургия претерпела значительные изменения в плане совершенствования операционного оборудования, хирургического инструментария, техники оперативных вмешательств [1]. Улучшились и диагностические возможности по выявлению витреоретинальной патологии [2]. Эти совершенствования коснулись и патологии витреомакулярного интерфейса, в частности полных макулярных отверстий (ПМО) большого диаметра. Однако, несмотря на динамичное развитие эндовитреальных вмешательств по поводу ПМО, всё же остаются неразрешённые вопросы и определённые проблемы в выборе того или иного метода хирургического вмешательства [2].

Целью данного обзора стали обобщение и сравнение используемых методов лечения ПМО, выявление их преимуществ и недостатков.

Лечение ПМО — хирургическое. Макулярные отверстия (МО) малого диаметра могут спонтанно закрываться, поэтому требуют динамического наблюдения или оперативно-го вмешательства в минимальном объёме. Как правило, достаточно витрэктомии без пилинга внутренней пограничной мембраны (ВПМ), возможно применение химического (фармакологического) витреолизиса, пневмовитреолизиса [3–5]. ПМО же большого диаметра не демонстрируют тенденцию к регрессу, наобо-

рот, по мере увеличения длительности существования происходит увеличение диаметра дефекта [6].

Наиболее широко применяемым методом оперативного вмешательства по поводу ПМО на сегодня служит 3-портовая *pars plana* витрэктомия с пилингом ВПМ сетчатки, послеоперационной тампонадой витреальной полости газовой смесью или стерильным воздухом и последующим позиционированием пациента «лицом вниз» на 1 сут и более [7]. Проводимое эндовмешательство обеспечивает хорошие анатомические и функциональные результаты, однако не всегда эффективно в хирургии ПМО большого диаметра [8]. По этой причине ведутся разработка новых и совершенствование существующих техник оперативного вмешательства.

Удаление ВПМ сетчатки в ходе эндовитреального вмешательства по поводу ПМО — одна из самых деликатных манипуляций в витреоретинальной хирургии. Первое сообщение в медицинской литературе о пилинге ВПМ в хирургии МО было опубликовано в 1997 г. Eckardt и соавт. [9]. В данном исследовании витреохirurg проводил полное механическое удаление ВПМ вокруг макулярного дефекта. Исследователи сообщили об успешном закрытии МО в 92% случаев. Данные о хороших анатомических и функциональных результатах подтвер-

ждались и данными других офтальмохирургов [10, 11]. Однако в литературе есть информация о том, что удаление ВПМ вокруг дефекта не даёт столь хороших результатов при оперативном лечении МО большого диаметра [12], что побудило исследователей к новым изысканиям в макулярной хирургии.

В 2010 г. Z. Michalewska и соавт. сообщили о методе инвертированного клапана ВПМ для лечения МО большого диаметра. Исследователи предложили сохранять адгезию участка ВПМ вокруг фовеолярного дефекта с последующим укладыванием сформированного лоскута в отверстие с двух сторон внахлест [13]. Данный способ продемонстрировал обнадеживающие результаты в хирургии МО: авторы отметили закрытие МО в 98% случаев (при среднем минимальном диаметре МО 698 мкм) [13].

За последнее десятилетие в литературе были опубликованы результаты вмешательств по данной методике, подтверждающие её эффективность [14, 15]. Однако укладывание лоскута ВПМ внахлест вызывает определённые трудности, особенно в момент замены жидкости на воздух: остатки ВПМ собираются вокруг МО. По этой причине стали появляться различные модификации метода инвертированного клапана ВПМ [16–22].

С конца XX века, после того как впервые был применён метод лечения МО с использованием пилинга ВПМ, в макулярной хирургии накопились данные как о положительной, так и об отрицательной сторонах применения этого метода. Бесспорен хороший анатомический результат при использовании пилинга ВПМ (особенно при применении различных модификаций метода инвертированного клапана ВПМ): анатомического закрытия достигают в 98–100% случаев [23–25], не возникают рецидивы МО [26]. При длительно существующих МО применение пилинга также оказалось более эффективным [27].

К негативным последствиям пилинга ВПМ относятся травматизация мюллеровских клеток по данным электронной микроскопии сетчатки, медленное и неполное восстановление по данным электроретинографии [28] и диссоциация слоя нервных волокон сетчатки [29]. В послеоперационном периоде у части пациентов выявляются дефекты в поле зрения (чаще с назальной стороны) [30], однако некоторые исследователи связывают эти изменения не с пилингом ВПМ, а с газо-жидкостным обменом в ходе витрэктомии [31].

Различные модификации метода инвертированного клапана ВПМ доказали свою эф-

фективность и в таких сложных клинических ситуациях, как рецидив МО, сопутствующая миопия высокой степени, отслойка сетчатки [17–19, 32].

Способы проведения оперативного вмешательства в макулярной хирургии совершенствуются, и в последнее время внедряются различные адъюванты, наиболее распространены богатая тромбоцитами плазма (БотП) и аутологичная кондиционированная плазма.

БотП — плазма, получаемая из аутологичной крови человека с концентрацией тромбоцитов до $1000 \times 10^9/\text{л}$ [33]. Первые сообщения о возможности применения БотП в хирургии МО появились в зарубежной литературе в конце XX столетия, с тех пор появились многочисленные модификации [34, 35]. Ряд исследователей придерживаются мнения о необходимости проведения пилинга ВПМ до аппликации БотП [36–39], другие же предлагают проводить оперативное вмешательство без пилинга ВПМ [40, 41]. Существуют данные и о витрэктомии без пилинга с аппликацией раствора фермента (коллагеназы) перед нанесением БотП на зону МО [42].

Применение аппликации БотП продемонстрировало свою эффективность в хирургии ПМО большого диаметра: анатомического закрытия МО достигают в 86–100% случаев [36, 38]. Встречаются упоминания о применении БотП в хирургии ПМО при миопии высокой степени [43], повторных оперативных вмешательствах по поводу МО [44, 45]. Данный метод отличается относительная простота выполнения хирургических манипуляций. Однако применение БотП имеет ряд особенностей, таких как необходимость наличия оборудования для центрифугирования крови, увеличение финансовых затрат для проведения оперативного вмешательства [46].

Процесс получения БотП требует проведения довольно «жёсткого» центрифугирования, что может разрушить тромбоциты и ухудшить свойства полученного материала [47]. Перед оперативным вмешательством необходимо выполнить взятие крови пациента в шприц, центрифугирование крови в специальной пробирке и забор готовой БотП. Нужно отметить, что система в ходе этих действий оказывается «открытой», что связано с возможной контаминацией готовой БотП [47]. В литературе есть сообщения о развитии псевдоувеальной реакции в передней камере и полости стекловидного тела [48].

В публикациях по данной тематике за последние годы всё чаще встречается описание

применения аутологичной кондиционированной плазмы в витреоретинальной, в том числе макулярной хирургии [48–51]. Аутологичную кондиционированную плазму отличает от БоТП более высокая степень очистки получаемой плазмы, обогащённой тромбоцитами, от сторонних элементов крови, в частности лейкоцитов [47]. При применении аутологичной кондиционированной плазмы забор биоматериала производят непосредственно в специально разработанный двойной шприц [48], который центрифугируют. Во внутренний шприц извлекается плазма, обогащённая тромбоцитами, что уменьшает риск инфицирования биологического материала. Крайне низкое содержание лейкоцитов уменьшает риск псевдоувеальной реакции [48].

Таким образом, на сегодняшний день в хирургии ПМО большого диаметра наиболее активно применяют метод инвертированного клапана ВПМ в различных модификациях и аппликацию БоТП в МО. Эти методы демонстрируют высокую анатомо-функциональную эффективность. При использовании модифицированных методов инвертированного клапана ВПМ по сравнению с традиционными методами оперативного вмешательства необходимо более щадящее выполнение хирургических манипуляций, однако это применимо у всех пациентов, не требует выполнения дополнительных манипуляций (забора и центрифугирования крови), дополнительного оборудования. Применение аппликации БоТП отличает простота и удобство выполнения хирургических манипуляций. Однако нужно учитывать риск развития псевдоувеальной реакции, необходимость наличия дополнительного оборудования.

Участие авторов. А.Н.С. — руководство работой, анализ литературы и редактирование текста; Т.Р.Х., Г.А.Х. и П.А.С. — сбор и анализ литературы, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нероев В.В., Сарыгина О.И., Бычков П.А. Диагностика и хирургическое лечение идиопатических макулярных разрывов в современной офтальмологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2014;(1):86–90. [Neroev VV, Sarygina OI, Bychkov PA. Diagnostics and surgery of idiopathic macular holes in modern ophthalmology. *Russian ophthalmological journal*. 2014;(1):86–90. (In Russ.)]
2. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, Smet M, Gaudric A, Reichel E, Sadda S, Sebag J, Spaide R, Stalmans P. The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2611–2619. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042.
3. Chatziralli IP, Theodossiadis PG, Steel DHW. Internal limiting membrane peeling in macular hole surgery; why, when, and how? *Retina*. 2018;38(5):870–882. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001959.
4. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S. MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012;367:606–615. DOI: 10.1056/NEJMoal110823.
5. Chan C, Wessels IF, Friedrichsen EJ. Treatment of idiopathic macular holes by induced posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 1995;102(5):757–767. DOI: 10.1016/S0161-6420(95)30958-X.
6. Chew EY, Sperduto RD, Hiller R, Nowroozi L, Seigel D, Yanuzzi LA, Burton TC, Seddon JM, Gragoudas ES, Haller JA, Blair NP, Farber M. Clinical course of macular holes. The Eye Disease Case-Control Study. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:242–246. DOI: 10.1001/archophth.117.2.242.
7. Самойлов А.Н., Хайбрахманов Т.Р., Фазлеева Г.А., Самойлова П.А. Идиопатический макулярный разрыв: история и современное состояние проблемы. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(6):128–134. [Samoylov AN, Khaibrakhmanov TR, Fazleeva GA, Samoylova PA. Idiopathic macular hole: history and status quo review. *Russian annals of ophthalmology*. 2017;133(6):128–134. (In Russ.)] DOI: 10.17116/oftalma20171336131-137.
8. Nares B, Piyush K, Obuli RN, Olukorede AO, Ashish A, Kim R. Comparison of platelet-rich plasma and inverted internal limiting membrane flap for the management of large macular holes. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2020;68(5):880–884. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1357_19.
9. Eckardt C, Eckardt U, Groos S, Luciano L, Reale E. Removal of the internal limiting membrane in macular holes. Clinical and morphological findings. *Ophthalmology*. 1997;94:545–551. DOI: 10.1007/s003470050156.
10. Gaudric A, Tadayoni R. *Macular Hole*. *Ryan's Retina*. 6th Edition. London: Elsevier Limited; 2017. 2976 p.
11. Uemoto R, Yamamoto S, Aoki T, Tsukahara I, Yamamoto T, Takeuchi S. Macular configuration determined by optical coherence tomography after idiopathic macular hole surgery with or without internal limiting membrane peeling. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:1240–1242. DOI: 10.1136/bjo.86.11.1240.
12. Tadayoni R, Gaudric A, Haouchine B, Massin P. Relationship between macular hole size and the potential benefit of internal limiting membrane peeling. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(10):1239–1241. DOI: 10.1136/bjo.2006.091777.
13. Michalewska Z, Michalewski J, Adelman R, Nawrocki J. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology*. 2010;117(10):2018–2025. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.011.
14. Mahalingam P, Sambhav K. Surgical outcomes of inverted internal limiting membrane flap technique for large macular hole. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(10):601–603. DOI: 10.4103/0301-4738.121090.
15. Kuriyama S, Hayashi H, Jingami Y, Kuramoto N, Akita J, Matsumoto M. Efficacy of inverted internal limiting membrane flap technique for the treatment of macular hole in high myopia. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):125–131. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.02.014.
16. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шкворченко Д.О., Ерохина Е.В., Шилов Н.М. Новая методика формирования фрагмента внутренней пограничной мембраны

в хирургическом лечении больших идиопатических макулярных разрывов. *Офтальмология*. 2015;12(4):27–33. [Beliy YuA, Tereshchenko AV, Shkvorchenko DO, Erokhina EV, Shilov NM. A new technique of inverted internal limiting membrane flap formation in a surgical treatment for large idiopathic macular holes. *Ophthalmology in Russia*. 2015;12(4):27–33. (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2015-4-27-33.

17. Самойлов А.Н., Хайбрахманов Т.Р., Фазлеева Г.А., Фазлеева М.А., Самойлова П.А. *Способ хирургического лечения полного макулярного отверстия большого диаметра при миопии высокой степени*. Патент РФ на изобретение №2684183. Бюллетень №10 от 04.04.2019. [Samoylov AN, Khaibrakhmanov TR, Fazleeva GA, Fazleeva MA, Samoylova PA. *A method for surgical treatment of a large diameter complete macular hole in high myopia*. Patent for invention RF No. 2684183. Bulletin No. 10, issued at 04.04.2019. (In Russ.)]

18. Самойлов А.Н., Хайбрахманов Т.Р., Фазлеева Г.А., Самойлова П.А., Фазлеева М.А. *Способ хирургического лечения полного макулярного отверстия, ставшего причиной ретинотензионной отслойки сетчатки*. Патент РФ на изобретение №2715989. Бюллетень №7 от 04.03.2020. [Samoylov AN, Khaibrakhmanov TR, Fazleeva GA, Samoylova PA, Fazleeva MA. *A method for surgical treatment of a complete macular hole that caused rhegmatogenous retinal detachment*. Patent for invention RF No. 2715989. Bulletin No. 7, issued at 04.03.2020. (In Russ.)]

19. Самойлов А.Н., Гайнутдинов Р.И. *Способ хирургического лечения рецидивирующего макулярного разрыва*. Патент РФ на изобретение №2633338. Бюллетень №2 от 11.10.2017. [Samoylov AN, Gainutdinov RI. *The method of surgical treatment of recurrent macular rupture*. Patent for invention RF No. 2633338. Bulletin No. 2, issued at 11.10.2017. (In Russ.)]

20. Shin MK, Park KH, Park SW, Byon IS, Lee JE. Perfluoro-n-octane-assisted single-layered inverted internal limiting membrane flap technique for macular hole surgery. *Retina*. 2014;34(9):1905–1910. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000339.

21. Самойлов А.Н., Мухаметзянова Г.М. Опыт хирургического лечения идиопатических макулярных разрывов большого диаметра. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;(1):259–261. [Samoylov AN, Mukhametzyanova GM. The experience of surgical treatment of large idiopathic macular holes. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2017;(1):259–261. (In Russ.)]

22. Andrew N, Chan WO, Tan M, Ebnetter A, Gilhota JS. Modification of the inverted internal limiting membrane flap technique for the treatment of chronic and large macular holes. *Retina*. 2016;36(4):834–837. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000931.

23. Самойлов А.Н., Фазлеева Г.А., Хайбрахманов Т.Р., Самойлова П.А., Фазлеева М.А. Ретроспективный анализ результатов хирургического лечения макулярных разрывов большого диаметра (собственный опыт). *Казанский медицинский журнал*. 2018; 99(2):341–344. [Samoylov AN, Fazleeva GA, Khaibrakhmanov TR, Samoylova PA, Fazleeva MA. A retrospective analysis of the results of surgical treatment of large macular hole. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):341–344. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2018-341.

24. Захаров В.Д., Кислицына Н.М., Колесник С.В., Новиков С.В., Колесник А.И., Веселкова М.П. Современные подходы к хирургическому лечению сквозных идиопатических макулярных разрывов большого диаметра (обзор литературы). *Практическая медици-*

на. 2018;(3):64–70. [Zakharov VD, Kislicyna NM, Kolesnik SV, Novikov SV, Kolesnik AI, Veselkova MP. Modern approaches to surgical treatment of full-thickness large idiopathic macular holes (literature review). *Prakticheskaya meditsina*. 2018;(3):64–70. (In Russ.)]

25. Самойлов А.Н., Фаттахиева Г.И. Исследование фовеолярной светочувствительности при хирургическом лечении пациентов с полным макулярным отверстием большого диаметра. *Вестник национально-го медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2020;15(1):74–77. [Samojlov AN, Fattahieva GI. The study of foveolar photosensitivity of a large diameter macular hole in the surgical treatment. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(1):74–77. (In Russ.)] DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.19.52.014.

26. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Uemura A, Demizu S, Larson E. Vitreous surgery with and without internal limiting membrane peeling for macular hole repair. *Retina*. 2004;24(5):721–727. DOI: 10.1097/00006982-200410000-00006.

27. Tognetto D, Grandin R, Sanguinetti G, Minutola D, Nicola MD, Mascio RD, Ravalico G. Internal limiting membrane removal during macular hole surgery. Results of a multicenter retrospective study. *Ophthalmology*. 2006;113:1401–1410. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.02.061.

28. Terasaki H, Miyake Y, Nomura R, Piao CH, Hori K, Niwa T, Kondo M. Focal macular ERGs in eyes after removal of macular ILM during macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(1):229–234. PMID: 11133873.

29. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, Yamakoshi T, Kondo M, Nakamura M. Dissociated nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology*. 2005;112(8):1415–1420. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.02.023.

30. Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M, Gauder A, Ulbig MW, Kampik A. Long-term follow-up after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(5):661–666. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01751-8.

31. Hangai M, Ojima Y, Gotoh N, Inoue R, Yasuno Y, Makita S, Yamanari M, Yatagai T, Kita M, Yoshimura N. Three-dimensional imaging of macular holes with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007; 114:763–773. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.07.055.

32. Самойлов А.Н., Хайбрахманова Г.А., Хайбрахманов Т.Р. Опыт хирургического лечения идиопатических макулярных разрывов большого диаметра. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020;(4):282–283. [Samoylov AN, Khaibrakhmanova GA, Khaibrakhmanov TR. Surgical treatment of a full-thickness macular hole — induced retinal detachment. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2020;(4):282–283. (In Russ.)] DOI: 10.25276/2312-4911-2020-4-282-283.

33. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Алексеева И.Б., Романова И.Ю. Морфофункциональные особенности плазмы, богатой тромбоцитами, и её применение в офтальмологии. *Офтальмология*. 2018;15(4):388–393. [Fedoseeva EV, Chentsova EV, Borovkova NV, Alekseeva IB, Romanova IYu. Morphofunctional Peculiarities of Platelet Rich Plasma and Its Application in Ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(4):388–393. (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-388-393.

34. Gaudric A, Massin P, Paque M, Santiago PY, Guez JE, Gargasson JF, Munderl O, Drouet L. Autologous platelet concentrate for the treatment of full-thickness macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(9):549–554. DOI: 10.1007/BF00404704.

35. Korobelnik JF, Hannouche D, Belayachi N, Branger M, Guez JE, Hoang-Xuan T. Autologous platelet concentrate as an adjunct in macular hole healing: a pilot study. *Ophthalmology*. 1996;103(4):590–594. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30648-9.
36. García-Arumí J, Martínez V, Puig J, Corcostegui B. The role of vitreoretinal surgery in the management of myopic macular hole without retinal detachment. *Retina*. 2001;21(4):332–338. DOI: 10.1097/00006982-200108000-00006.
37. Engelmann K, Sievert U, Hölig K, Wittig D, Weßlau S, Domann S, Siegert G, Valtink M. Effect of autologous platelet concentrates on the anatomical and functional outcome of late stage macular hole surgery: A retrospective analysis. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2015;58(11–12):1289–1298. DOI: 10.7759/cureus.955.
38. Shkvorchenko DO, Zakharov VD, Krupina EA, Pismenskaya VA. Surgical treatment of primary macular hole using platelet-rich plasma. *Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017;3:27–30. DOI: 10.25276/0235-4160-2017-3-27-30.
39. Coca M, Makkouk F, Picciani R, Godley B, El-keeb A. Chronic traumatic giant macular hole repair with autologous platelets. *Cureus*. 2017;9(1):955. DOI: 10.7759/cureus.955.
40. Cheung CMG, Munshi V, Mughal S, Mann J, Hero M. Anatomical success rate of macular hole surgery with autologous platelet without internallimiting membrane peeling. *Eye*. 2005;19(11):1191–1193. DOI: 10.1038/sj.eye.6701733.
41. Konstantinidis A, Hero M, Nanos P, Panos G. Efficacy of autologous platelets in macular hole surgery. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:745. DOI: 10.2147/OPTH.S44440.
42. Лыскин П.В., Макаренко И.Р. *Способ хирургического лечения макулярных отверстий*. Патент РФ на изобретение №2695622. Бюллетень №21 от 24.07.2019. [Lyskin PV, Makarenko IR. *The method of surgical treatment of macular holes*. Patent for invention RF No. 2695622. Bulletin No. 21, issued at 24.07.2019. (In Russ.)]
43. Figueroa M, Govetto A, Arriba-Palomero P. Short-term results of platelet-rich plasma as adjuvant to 23-G vitrectomy in the treatment of high myopic macular holes. *Eur J Ophthalmol*. 2015;26(5):491–496. DOI: 10.5301/ejo.5000729.
44. Purtskhvanidze K, Frühsorger B, Bartsch S, Hedderich J, Roeder J, Treumer F. Persistent full-thickness idiopathic macular hole: Anatomical and functional outcome of vitrectomy with autologous platelet concentrate or autologous whole blood. *Ophthalmologica*. 2018;239(1):19–26. DOI: 10.1159/000481268.
45. Kim JY, Kwon OW. Vitrectomy for refractory macular hole. *Retin Cases Brief Rep*. 2015;9(4):265–268. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000183.
46. Engelmann K, Sievert U, Hölig K, Wittig D, Weßlau S, Domann S, Siegert G, Valtink M. Wirkung von autologem Thrombozytenkonzentrat auf den anatomischen und funktionellen Erfolg bei der Chirurgie des Makulaforamens im Spätstadium. *Bundesgesundheitsbl*. 2015;58:1289–1298. DOI: 10.1007/s00103-015-2251-1.
47. Файзрахманов Р.Р., Крупина Е.А., Павловский О.А., Ларина Е.А., Суханова А.В., Карпов Г.О. Анализ богатой тромбоцитами плазмы, полученной различными способами. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2019;20:363–372. [Fayzrahmanov RR, Krupina EA, Pavlovskiy OA, Larina EA, Sukhanova AV, Karpov GO. Analysis of platelet-rich plasma obtained in various ways. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2019;20:363–372. (In Russ.)]
48. Арсюттов Д.Г. Использование нового типа обогащённой тромбоцитами плазмы — аутологичной кондиционированной плазмы (АСР) — в хирургии регматогенной отслойки сетчатки с большими и множественными разрывами, отрывом от зубчатой линии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;(1):22–25. [Arsyutov DG. The use of a new type of platelet-rich plasma — autologous conditioned plasma (acp) in the surgery of rhegmatogenous retinal detachment with large and multiple breaks, abruption from the dentate line. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019;(1):22–25. (In Russ.)] DOI: 10.25276/2312-4911-2019-1-22-25.
49. Арсюттов Д.Г. Использование аутологичной кондиционированной плазмы, обогащённой тромбоцитами, в хирургии регматогенной отслойки сетчатки с центральным и периферическими разрывами. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2019;4(4):61–65. [Arsyutov DG. Use of Autologous Conditioned Platelet Rich Plasma in the Surgery of Rhegmatogenous Retinal Detachment with Central and Peripheral Tears. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2019;4(4):61–65. (In Russ.)] DOI: 10.29413/ABS.2019-4.4.8.
50. Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Зиннатуллин А.А., Гиззатов А.В. Богатая тромбоцитами аутоплазма крови (АСР) — новый «инструмент» в макулярной хирургии. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2020;(2):33–35. [Bikbov MM, Zainullin RM, Gilmanshin TR, Zinnatullin AA, Gizzatov AV. The results of large macular hole surgery using Autologous conditioned plasma. *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2020;(2):33–35. (In Russ.)] DOI: 10.25276/2410-1257-2020-2-33-35.
51. Акулов С.Н., Кабардина Е.В., Бронникова Н.С. Применение аутологичной кондиционированной плазмы в хирургическом лечении отслойки сетчатки, осложнённой макулярным разрывом. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020;(1):88–90. [Akulov SN, Kabardina EV, Bronnikova NS. Application of autologous conditioned plasma in surgical treatment of retinal detachment complicated by macular hole. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2020;(1):88–90. (In Russ.)] DOI: 10.25276/2312-4911-2020-2-88-90.

Сведения об авторах

Самойлов Александр Николаевич, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. офтальмологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; врач-офтальмолог, ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка»; samoi16@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0863-7762>

Хайбрахманов Тимур Рамилевич, асс., каф. офтальмологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; врач-офтальмолог ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка»; tim2317@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2147-0154>

Хайбрахманова Гульчачак Айратовна, асс., каф. офтальмологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава

России; врач-офтальмолог ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка»; gulchachak.93@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0089-6527>

Самойлова Полина Александровна, студ., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; polina.student@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-4033>

Author details

Aleksandr N. Samoylov, MD, D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Ophthalmology, Kazan State Medical University, Kazan; Ophthalmologist, Republican Clinical Ophthalmologic Hospital, Kazan; samoilovan16@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0863-7762>

Timur R. Khaibrakhmanov, MD, Assistant, Depart. of Ophthalmology, Kazan State Medical University, Kazan; ophthalmologist Republican Clinical Ophthalmologic Hospital, Kazan, Russia; tim2317@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2147-0154>

Gul'chachak A. Khaibrakhmanova, MD, Assistant, Depart. of Ophthalmology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ophthalmologist Republican Clinical Ophthalmologic Hospital, Kazan; gulchachak.93@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0089-6527>

Polina A. Samoylova, stud., Kazan State Medical University, Kazan, Russia; polina.student@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-4033>

Постинфекционный аутоиммунный энцефалит с опсоклонус-миоклонус-синдромом

Р.Т. Гайфутдинов*, Т.В. Матвеева, З.А. Залялова

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Опсоклонус — беспорядочное хаотичное движение глазных яблок, сопровождающееся нарушением фиксации взора, осциллопсией и сопряжённым с ней нарушением зрения. Сочетается с миоклонусом конечностей, туловища, изменением походки. Возникает при многих патологических состояниях, наиболее часто при онкологических и постинфекционных. Редкость и необычность клинических проявлений опсоклонус-миоклонус-синдрома, а также плохая осведомлённость врачей о данной патологии вызывают диагностические трудности и ошибки. Приводим историю заболевания пациента 49 лет, у которого через 3 нед после острой кишечной инфекции возникли шаткость при ходьбе, опсоклонус, миоклонии, появились приступы стартл-рефлекса, гиперэксплексии. Проведён анализ ошибок, допущенных при подходе к диагнозу. Предложен и обоснован диагноз «Постинфекционный аутоиммунный энцефалит». Паранеопластический опсоклонус-миоклонус-синдром исключён проспективным наблюдением за пациентом на протяжении 6 лет. Отмечена высокая эффективность лечения глюкокортикоидами.

Ключевые слова: опсоклонус-миоклонус, миоклонии.

Для цитирования: Гайфутдинов Р.Т., Матвеева Т.В., Залялова З.А. Постинфекционный аутоиммунный энцефалит с опсоклонус-миоклонус-синдромом. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):126–132. DOI: 10.17816/KMJ2022-126.

CASE REPORT | DOI: 10.17816/KMJ2022-126

Postinfectious autoimmune encephalitis with opsoclonus-myoclonus syndrome

R.T. Gaifutdinov*, T.V. Matveeva, Z.A. Zalyalova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Opsoclonus is irregular chaotic eye movements, accompanied by impaired gaze fixation, oscillopsia and associated visual impairment. It is combined with myoclonus of the extremities, trunk, change in gait. It occurs in many pathological conditions, most often in oncological and post-infectious diseases. The rarity and uncommonness of the clinical manifestations of the opsoclonus-myoclonus syndrome, as well as the poor awareness of doctors about this pathology, cause diagnostic difficulties and errors. This report presents the case of a 49-year-old patient, who developed unsteadiness when walking, opsoclonus, myoclonus, startle syndrome, exaggerated startle response 3 weeks after an acute intestinal infection. The diagnostic errors made were analyzed. The diagnosis “Post-infection autoimmune encephalitis” was proposed and substantiated. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome was excluded by prospective observation of the patient for 6 years. High efficiency of glucocorticoid treatment was noted.

Keywords: opsoclonus-myoclonus, myoclonus.

For citation: Gaifutdinov RT, Matveeva TV, Zalyalova ZA. Postinfectious autoimmune encephalitis with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(1):126–132. DOI: 10.17816/KMJ2022-126.

*Для переписки: Gaifutdinov69@mail.ru
Поступила 17.06.2021; принята в печать 28.10.2021;
опубликована 15.02.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: Gaifutdinov69@mail.ru
Submitted 17.06.2021; accepted 28.10.2021;
published 15.02.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Опсоклонус-миоклонус-синдром (ОМС; синонимы — опсоклонус-миоклонус-атаксии синдром, энцефалопатия Кинсбурна и др.) — редкое нейроофтальмологическое расстройство. Описан в 1913 г. польским неврологом К. Orzechowski, характеризуется возникновением резких, непроизвольных движений глазных яблок в различных направлениях, усиливающихся при фиксации взора, слежении, конвергенции, сохраняется во время сна и при закрытых глазах, сопровождается осциллопсией — иллюзией движения окружающего мира. Миоклонические гиперкинезы в конечностях, мышцах туловища, мозжечковая атаксия, постуральный тремор, энцефалопатия и поведенческие расстройства при данной патологии — достаточно частые явления [1, 2].

ОМС — признанное в мире неврологическое проявление онкологических, инфекционных, дегенеративных и других заболеваний, токсических и метаболических расстройств [1–5]. Заболевание редкое: в самом крупном обзоре с началом ОМС во взрослом возрасте представлено 116 наблюдений [3]. Распространённость в популяции составляет 1 случай на 10 млн жителей у взрослых и в 2 раза больше у детей [2].

Этиология и патогенез ОМС до конца не изучены. Обнаружение нейрональных ядерных антител, данные, полученные при исследовании иммунного статуса пациентов с ОМС [2], обратимость симптомов, хороший ответ на иммунотерапию (иммуноглобулинами, глюкокортикоидами) [1, 3] позволили сделать вывод об участии в патогенезе ОМС иммунных механизмов. Полагают, что при любом патологическом состоянии, ассоциированном с ОМС, образуются аутоантигены, с последующим развитием одноклассной аутоиммунной агрессии против определённых структур нервной системы [2].

Доказательством аутоиммунного процесса при ОМС служат выявляемый в сыворотке крови и спинномозговой жидкости пациентов активирующий В-клетки фактор, повышенное содержание цитокинов, ассоциированных с В-лимфоцитами, а также положительная корреляция между уровнями активирующего В-клетки фактора в спинномозговой жидкости и наличием противовоспалительных гранулярных нейрональных антител [2, 6]. Дегенерации нейронов при ОМС не происходит [1, 2], хотя и допускают возможность повреждения синапсов и гибели небольших, но функционально значимых популяций клеток, имеющих отношение к синтезу серотонина, что влечёт за собой нарушение функционирования головного мозга.

Предполагают, что наиболее вероятный патофизиологический механизм возникновения опсоклонус-миоклонуса — расторможенность ядер шатра (*n. fastigii*) мозжечка (не исключено также повреждение афферентных проекций на фасцигальные ядра), осуществляющих контроль омнипаузных нейронов, активация которых останавливает саккадические движения глазных яблок [7]. Высказанное предположение соответствует результатам функциональной магнитно-резонансной томографии [1] и находит подтверждение в гистологических находках. При ОМС выявляют изменения клеток Пуркинью, инфильтрацию лимфоцитами, глиоз, отёк и демиелинизацию в зоне зубчатых ядер мозжечка [6]. Исследование с использованием иммунореактивных меток показало, что афферентные проекции на омнипаузные нейроны бывают по преимуществу ГАМК¹-, глицин-, глутаминергическими, в меньшей степени — моноаминергическими [4].

Большинство пациентов с ОМС серонегативны в отношении всех известных нейрональных антител [1, 2]. Однако отсутствие аутоантител не исключает нейроиммунологических расстройств [5].

Клинически важно отличать паранеопластические от других форм ОМС, ибо они имеют более тяжёлое течение. При отсутствии лечения опухоли больные в большинстве своём умирают [2, 3]. Стандартов терапии ОМС в силу редкости данной патологии не существует. Используют симптоматическое лечение клоназепамом, вальпроевой кислотой, пирацетамом. Средствами выбора служат иммуноглобулины, глюкокортикоиды и плазмаферез. Терапия моноклональными антителами (ритуксимабом) показала свою эффективность при паранеопластических ОМС [3].

Клиническое наблюдение

Ниже приводим клиническое наблюдение за мужчиной 49 лет с ОМС, катмнез истории болезни которого мы прослеживали более 6 лет — срок значительный для исключения паранеопластического процесса [8].

Пациент поступил в неврологическое отделение больницы скорой медицинской помощи №2 г. Казани 19 ноября 2014 г. с жалобами на нечёткость зрения, усиливающуюся при движениях, фиксации взора («вижу только силуэты»), вздрагивание при резких звуках. В положении лёжа при попытке перевернуться на бок возникает неприятное ощущение «резкого сжатия

¹ ГАМК — γ-аминомасляная кислота.

внутри», «всё опускается — как будто едешь на американских горках». Были неустойчивость при ходьбе, ощущение «синусоидального раскачивания» туловища с распространением на ноги. При любом движении возникали вздрагивание головы «как при работе отбойным молотком» и подёргивания конечностей.

Предшествующим заболеванием событием было банкротство организованного и возглавляемого пациентом предприятия (май-июнь 2014 г.). Потерял в весе 10–13 кг.

15.08.2014, на следующий день после употребления в компании алкоголя (0,3 л водки) возникла тошнота, повысилась температура тела до 37,8 °С. Своё состояние связал с отравлением. Однако у остальных участников застолья, которые употребляли то же, подобного не было. У некоторых же сельчан в населённом пункте, где проживал пациент, в это же время регистрировали заболевания со схожими симптомами. Эпидемиологическая обстановка по данным санитарно-эпидемиологической службы в данной местности характеризовалась сезонным увеличением заболеваемости острой кишечной инфекцией.

Прошёл обследование по месту жительства: фиброгастродуоденоскопия — поверхностный гастробульбит; аланинаминотрансфераза 17,6 ед. (норма 0–8 ед.), аспартатаминотрансфераза 18,6 ед. (норма 0–8 ед.); в общем анализе крови небольшой палочкоядерный сдвиг — 8%, лимфоциты 33%.

В связи с возникшими далее ощущениями тяжести в области шеи и затылка, появлением неустойчивости походки и подъёмом артериального давления до 160/90 мм рт.ст. с подозрением на инсульт был госпитализирован в неврологическое отделение госпиталя для ветеранов войн г. Казани.

В соматическом статусе патологии не выявлено. Обнаружены неустойчивость в позе Ромберга, нистагм, тремор правой руки в пробе Мингаццини. По данным магнитно-резонансной ангиографии головного мозга — снижение кровотока по обеим задним соединительным артериям, гипоплазия правой позвоночной артерии. Данных за патологические изменения в веществе головного мозга не получено. На рентгенограммах шейного отдела позвоночника — дегенеративно-дистрофические изменения в виде снижения высоты межпозвонковых дисков, унковертебральный артроз, аномалия Киммерле.

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови без значимых изменений. Коагулограмма: незначительное повышение меж-

дународного нормализованного отношения до 1,33 (при норме 0,8–1,2), протромбиновый индекс 75% (при норме 80–120%), активированное частичное тромбопластиновое время 40 с (верхняя граница нормы). Исследование на инфекции, вызванные вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В и С, сифилис — результаты отрицательны. Электрокардиограмма без признаков патологии.

Диагноз: «Синдром позвоночной артерии, гипоплазия позвоночной артерии справа. Остеохондроз шейного отдела позвоночника C_{III}–C_{VI}».

Расстройство походки у больного расценено, как «функционально-неврологическое нарушение в рамках имеющейся депрессии». Консультирован психиатром, выставлен диагноз: «Астено-депрессивное состояние». Назначен амитриптилин (25 мг/сут), на фоне которого отмечено ухудшение состояния — усилилась атаксия, пациент утратил возможность ходить, стал передвигаться только на коляске.

После повторной консультации психиатром с диагнозом «Конверсионное расстройство с коморбидной депрессией» направлен в дневной стационар психиатрической больницы, где с 15.10.2014 по 17.11.2014 проходил обследование и лечение.

Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием. Выявлена небольших размеров (10×10×11 мм) параольфакторная менингиома слева (не замеченная при проведении предыдущей магнитно-резонансной томографии); тесная задняя черепная ямка с сужением размеров IV желудочка.

Консультирован нейрохирургом. Заключение: «Асимптомная левосторонняя ольфакторная менингиома. В нейрохирургической помощи не нуждается».

Консультирован офтальмологом, инфекционистом: патологии со стороны органов зрения не обнаружено, данных за инфекционное заболевание нет.

Консультирован психологом: личность пациента оценена как сильная, волевая, с достаточным интеллектом, сохранной критикой к своему состоянию, пассивно-оборонительной позицией, потребностью к отстаиванию собственных установок, практичностью суждений, рационализмом, тенденцией к системному подходу при решении проблем. Психологом зарегистрированы лёгкие когнитивно-мнестические нарушения на органической базе. Подчёркнуто присутствие у пациента выраженной астении, которая проявляется быстрой утомляемостью во время беседы, требующей отдыха;

снижением внимания, невозможностью сосредоточиться; необходимостью внешней стимуляции и направляющей помощи.

Проведена терапия дулоксетином 60 мг/сут (принял за курс лечения 47 таблеток), сульпиридом 100 мг, бромдигидрохлорфенилбензодиазепином (феназепамом) 1,0 мл в виде ежедневных внутривенных капельных инфузий №14, сделаны 4 инъекции метоклопрамида. На фоне терапии больной отметил исчезновение тошноты, улучшение настроения. Пациент стал передвигаться с поддержкой, но после завершения инфузионного лечения сульпиридом и феназепамом на 2-й день (через 10 нед от дебюта заболевания) у больного появились подёргивания головы, конечностей и глазных яблок, нарушающие способность фиксировать взор на предметах.

Выписан с диагнозом «Соматизированная депрессия».

В связи с сохраняющимися нарушениями движений, ограничивающими самообслуживание и передвижение, больной направлен в неврологическое отделение больницы скорой медицинской помощи №2 г. Казани (через 3 мес от момента начала болезни). Выявлена следующая симптоматика: спонтанные быстрые хаотичные толчкообразные движения глазных яблок при любом направлении взора. Эпизодическая «дрожь» в голосе. Непроизвольные движения век и головы, конечностей в виде быстрых нерегулярных небольшой амплитуды и малой частоты движений, напоминающих неритмичный тремор, продолжительностью до нескольких секунд; подёргивание отдельных участков щёк. Провоцируются любой активностью пациента, сенсорными стимулами, светом и звуком, фиксацией внимания. В верхних конечностях они наиболее отчётливо выявляются при выполнении целенаправленных движений, из-за чего пациент не в состоянии пользоваться столовыми приборами. Непроизвольные движения в руках и ногах усиливаются при приближении к цели. При удержании позы с вытянутыми перед собой руками появляются разные по амплитуде и частоте подёргивания в пальцах.

Удар молоточком по надбровной дуге при исследовании пальцебральных и нижнечелюстного рефлексов вызывает вздрагивание с вытягиванием головы. Это сопровождается напряжением мышц шеи и надплечий. Подобная же реакция возникает на резкие слуховые стимулы. Внезапный громкий звук вызывает резкое вздрагивание всего тела, что иногда сопровождается падением.

Проприоцептивные рефлексы повышены, несколько более слева. Брюшные рефлексы быстро истощаются, особенно слева, подошвенные отсутствуют; определяется кистевой аналог Россоломо, Вендеровича с двух сторон, Якобсона–Ласка слева. Слева — нечёткий рефлекс Бабинского. Походка неустойчивая, меняющая свою характеристику, без поддержки или опоры может упасть. В позе Ромберга падает, танцевальная ходьба невозможна.

Общий анализ крови: лимфоциты 39,8% (норма 37%). Биохимические анализы крови, общий анализ мочи без патологии. Электрокардиограмма без отклонений от нормы. При стимуляционной электромиографии не обнаружено нарушений проводимости по моторным волокнам *n. tibialis* и *n. peroneus*. Полимеразная цепная реакция на цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирусы простого герпеса 1-го, 2-го и 6-го типов, токсоплазму, возбудители Лайм-боррелиоза и хламидиоза отрицательна. Отсутствует avidность антигенов перечисленных возбудителей к иммуноглобулину М. Обнаружена высокая avidность иммуноглобулина G к антигенам вируса простого герпеса (1-го и 2-го типов), цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр.

Инструментальные исследования внутренних органов (лёгких, органов брюшной полости, щитовидной и предстательной желёз) онкологической патологии не выявило. Анти-тела Hu, Yo-1, CV2, PNMa2, Ri и AMPH отрицательны.

Таким образом, представлена история болезни пациента, заболевание которого развилось после приёма алкогольных напитков и было расценено им самим как результат отравления. Протекало с однократным повышением температуры тела, тошнотой, общей слабостью. Проведённое обследование выявило повышение показателей аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, поверхностный гастробульбит по результатам фиброгастродуоденоскопии.

В последующие дни продолжал чувствовать себя нездоровым, приблизительно через 20 дней после описанного у больного появились признаки поражения нервной системы — неустойчивость при ходьбе, психоэмоциональные нарушения. К 25-му дню от начала заболевания «стал плохо видеть», передвигаться с посторонней помощью. Высказано предположение о нарушении мозгового кровообращения, которое не было подтверждено. Зафиксированное нарушение походки объяснено «функционально-невротическими нарушениями в рамках

депрессии». Курс терапии в условиях специализированного психиатрического стационара, где он находился с диагнозом «Соматизированная депрессия», был неэффективен, заболевание продолжало прогрессировать.

Особенности нарушений движений глаз у пациента позволили отнести их к опсоклонусу («танцующим глазам»), жалобу на нечёткость зрения — объяснить осциллопсией, связанной с нестабильностью изображений на сетчатке и отсутствием фиксации на ней чёткого образа.

Насильственные движения в мышцах лица, конечностях в нашем наблюдении по условиям возникновения принадлежали к кинетической (возникали во время активного движения), акционной (при выполнении конкретного действия) и рефлекторной (провоцировались каким-либо воздействием) формам миоклоний. Миоклонус был позитивным, сопряжённым с активным сокращением мышц, и негативным, ассоциированным с внезапным и резким прерыванием двигательного сокращения, обусловленным кратковременным выключением мышечного тонуса в определённой группе мышц [9, 10]. Проявлялся шаткой неустойчивой изменчивой походкой с падениями, невозможностью передвижения в течение короткого времени.

Анатомическую основу миоклонического гиперкинеза у больного составляло поражение кортикальных и субкортикальных структур головного мозга. Наличие кортикальных миоклоний у пациента подтверждает охват ими мышц лица, дистальных отделов рук; индуцирование спонтанных миоклоний действием или стимулами, присутствие негативного миоклонуса. В пользу субкортикального (стволового) миоклонуса свидетельствуют вовлечение проксимальных отделов конечностей и аксиальной мускулатуры (ощущение больным «синусоидального» движения тела и конечностей), дрожание голоса, сокращение диафрагмы (ощущение перемещения «на американских горках»); наличие стартл-рефлекса — вздрагивания с участием мышц «мантийной зоны» (голова, лицо, верхнего плечевого пояса) в ответ на резкие слуховые, сенсорные стимулы; гиперэксплексии (генерализация стартл-рефлекса) — падение, спровоцированное «громким чихом», и др.

Заинтересованность кортикальных областей головного мозга у пациента доказывается данными психологического обследования, выявившего когнитивно-мнестические нарушения, поведенческие отклонения; субкорти-

кальных областей — наличием опсоклонуса, стартл-рефлекса, гиперэксплексии. Перечисленное демонстрирует мультифокальное поражение головного мозга.

Дебют заболевания с повышения температуры тела, случаи заболевания со схожей клинической картиной среди жителей поселения, где проживал больной, сезонное увеличение заболеваемости острой кишечной инфекцией по данным санэпиднадзора, высокая авидность иммуноглобулина G к ряду антигенов герпес-вирусов позволяют предположить, что пациент перенёс инфекционное заболевание.

Вирус-индуцированный и иммуноопосредованный генез повреждения структур головного мозга у больного, опосредованный цитокинами, маловероятен. Этому противоречат развитие клинической картины заболевания через некоторый промежуток времени после перенесённой инфекции и отчётливый эффект от применения глюкокортикоидов. Последнее позволяет предполагать аутоиммунную природу заболевания.

Наше предположение совпадает с данными литературы, где подчёркнута типичность развития опсоклонуса в течение 1-го месяца после инфекционного продромального периода, что соответствует срокам выработки антител после антигенной стимуляции [2, 3, 5]. Сообщают, что вирусное или другое заболевание может вызвать экспрессию нейрональных антигенов с развитием к ним аутоиммунного ответа, который распространяется на мозг. При ОМС зафиксированы аутоантитела против белков нейрофиламентов, к рецепторам нейромедиаторов; идентифицированы и охарактеризованы антитела к поверхностному антигену нейронов мозжечка/ствола, связывающиеся с несинаптическими поверхностными точками на дендритах нейронов [6].

На основании проведённого анализа и отсутствия выделенного инфекционного возбудителя был сформулирован диагноз: «Пост-инфекционный аутоиммунный энцефалит с ОМС, генерализованными акциозными, рефлекторными, кинезиогенными миоклониями; стартл-рефлексом, гиперэксплексией, значительно ограничивающими жизнедеятельность больного (требует посторонней помощи); лёгкими когнитивно-мнестическими нарушениями, негрубо выраженной двусторонней пирамидной симптоматикой».

Больному был назначен курс терапии преднизолоном с хорошим эффектом от его приёма — через 2 мес после выписки пациент приступил к работе.

Заключение

В течение длительного времени в диагнозе пациента присутствовала формулировка «депрессивное состояние». Безусловно, оценка состояния больного как депрессивное имело основание — больной находился в стрессовой ситуации. Однако уже на первых этапах в данную трактовку не «укладывались» признаки поражения головного мозга. Именно недоучёт этих признаков и привёл к диагностической ошибке.

Против лекарственного ОМС свидетельствовало появление признаков поражения нервной системы до назначения антидепрессантов и седативных препаратов, а также положительный эффект от их приёма. Некоторое уменьшение проявлений ОМС у больного, по всей видимости, связано с назначением больному бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина (феназепам), способного усиливать ингибирующее действие ГАМК [11] на передачу нервных импульсов мнипаузального ядра.

Онкологический поиск у больного патологии не обнаружил. Известно, что ОМС может быть первым проявлением опухоли и возникнуть задолго до клиническим проявлений злокачественного новообразования. Для исключения такового необходимо наблюдение за пациентом не менее 3 лет с повторением онкологического поиска с инструментальными и лабораторными исследованиями [8].

Проспективное наблюдение за пациентом на протяжении более 6 лет с проведением онкологического поиска не выявило каких-либо значимых отклонений в его состоянии здоровья. Пациент в настоящее время занимает руководящую должность, ведёт активный образ жизни.

ОМС — «трудный диагноз», его постановка нередко требует участия многих специалистов. Это становится особенно актуальным в связи с тем, что описанная симптоматика может возникать при многих патологических состояниях, а трудность её интерпретации затягивает постановку диагноза и ухудшает прогноз. Хочется думать, что знакомство с данной работой будет полезно целому ряду специалистов.

Участие авторов. Р.Т.Г. — сбор и анализ результатов, написание статьи; Т.В.М. — консультирование

больного, написание статьи; З.А.З. — консультирование больного, редактирование статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(1):25–31. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3280126b51.
2. Pranzatelli MR. The neurobiology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15(3):186–228. DOI: 10.1097/00002826-199206000-00002.
3. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, Matsumoto JY, Akshamit AJ, Bartleson JD, Kumar R, McEvoy KF, McKeon A. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Neurol.* 2012;69(12):1598–1607. DOI: 10.1001/archneurol.2012.1173.
4. Horn AK, Büttner-Ennever JA, Wahle P, Reichenberger I. Neurotransmitter profile of saccadic omnipause neurons in nucleus raphe interpositus. *J Neurosci.* 1994;14(4):2032–2046. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.14-04-02032.1994.
5. Oh SY, Kim JS, Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults. *J Neurol.* 2019;266(6):1541–1548. DOI: 10.1007/s00415-018-9138-7.
6. Panzer JA, Anand R, Dalmau J, Lynch DR. Antibodies to dendritic neuronal surface antigens in opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. *J Neuroimmunol.* 2015;286:86–92. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.07.007.
7. Rucker JC, Ying SH, Moore W, Optican LM, Büttner-Ennever J, Keller EL, Shapiro BE, Leigh RJ. Do brainstem omnipause neurons terminate saccades? *Ann NY Acad Sci.* 2011;1233:48–57. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06170.x.
8. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):838–854. DOI: 10.4065/mcp.2010.0099.
9. Zutt R, van Egmond ME, Elting JW, van Laar PJ, Brouwer OF, Sival DA, Kremer HP, de Koning TJ, Tijssen MA. A novel diagnostic approach to patients with myoclonus. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(12):687–697. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.198.
10. Caviness JN. Myoclonus. *Continuum (Minneapolis).* 2019;25(4):1055–1080. DOI: 10.1212/CON.0000000000000750.
11. Александровский Ю.А. *Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике.* Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2014. 1080 с. [Aleksandrovskiy YuA. *Ratsional'naya farmakoterapiya v psikiatricheskoy praktike.* Rukovodstvo dlya praktiku-yushchikh vrachev. (Rational pharmacotherapy in psychiatric practice. A guide for medical practitioners.) Moscow: Litterra; 2014. 1080 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Гайфутдинов Рустем Талгатович, канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; Gaifutdinov69@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5591-7148>

Матвеева Татьяна Всеволодовна, докт. мед. наук, проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; tany.matveeva.40@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1889-0094>

Залялова Зулейха Абдул्लाевна, докт. мед. наук, проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; z.zalyalova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Author details

Rustem T. Gaifutdinov, MD, Cand.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kazan State Medical University, Russia; Gaifutdinov69@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5591-7148>

Tatyana V. Matveeva, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Kazan State Medical University, Russia; tanya.matveeva.40@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1889-0094>

Zuleikha A. Zalyalova, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Kazan State Medical University, Russia; z.zalyalova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Результаты двухэтапного ортодонтического лечения ребёнка с зубоальвеолярной формой дистальной окклюзии

Ф.С. Аюпова*, Р.А. Хотко

Кубанский государственный медицинский университет,
г. Краснодар, Россия

Реферат

Актуальность. В ходе реабилитации детей с дистальной окклюзией не всегда удаётся достичь желаемого результата. В этой связи важными являются факторы, влияющие на результаты лечения дистальной окклюзии у детей в разных периодах формирования прикуса.

Цель. Изучить результаты двухэтапного ортодонтического лечения у детей с зубоальвеолярной формой дистальной окклюзии на примере клинического случая.

Материал и методы исследования. Анализировали результаты обследования пациента в динамике лечения от 6 до 17 лет. На фотографиях определяли симметричность, пропорциональность отделов лица, эстетичность, тип лица, диагностические модели челюстей. Методом ортопантомографии анализировали состояние временных и постоянных зубов, костной ткани челюстей. Оценивали функциональные нарушения. Ортодонтическое лечение в периоде сменного прикуса проводили при помощи съёмных устройств, в том числе усовершенствованных авторами. В периоде постоянного прикуса применяли брекет-систему с силовыми элементами.

Результаты. Несвоевременное обращение, недостаточный уровень мотивации к выполнению рекомендаций по улучшению осанки и стоматологической помощи способствовали увеличению продолжительности лечения. Сохранение чрезмерного изгиба шейного отдела позвоночника и наклона головы назад, «вредная привычка» давления рукой на подбородок, отказ от миогимнастики затрудняли синхронный рост челюстей. Преждевременная потеря временного моляра с одной стороны привела к асимметрии зубоальвеолярной дуги и нарушению окклюзионных контактов. Для устранения этих деформаций были применены дополнительные ортодонтические устройства. Задержка в зубном ряду временных зубов привела к нарушению сроков прорезывания постоянных зубов и, предположительно, к искривлению их корней. Нарушение формы корней и асимметрия размеров коронок постоянных зубов препятствовали полноценной коррекции их положения с применением высокоэффективной современной несъёмной ортодонтической техники. Аномальное положение зачатков третьих моляров, отказ от своевременного их удаления привели в дальнейшем к усложнению техники операции.

Вывод. На сроки и эффективность ортодонтического лечения пациента с зубоальвеолярной формой дистальной окклюзии оказали влияние нарушение осанки, удаление временного моляра, нарушение сроков прорезывания и асимметрия размеров коронок постоянных зубов, наличие «вредных» привычек и нежелание пациента активно сотрудничать с ортодонтом.

Ключевые слова: дистальная окклюзия, диагностика, профилактика, лечение, дети.

Для цитирования: Аюпова Ф.С., Хотко Р.А. Результаты двухэтапного ортодонтического лечения ребёнка с зубоальвеолярной формой дистальной окклюзии. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):133–142. DOI: 10.17816/KMJ2022-133.

*Для переписки: farida.sag@mail.ru
Поступила 21.05.2021; принята в печать 21.09.2021;
опубликована 15.02.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: farida.sag@mail.ru
Submitted 21.05.2021; accepted 21.09.2021;
published 15.02.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

CASE REPORT | DOI: 10.17816/KMJ2022-133

Two-stage orthodontic treatment outcomes of children with dentoalveolar class II malocclusion

F.S. Ayupova*, R.A. Khotko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract

Background. During the rehabilitation of children with distal occlusion, it is not always possible to achieve the desired outcomes. In this context, the factors influencing the outcomes of treatment for class II malocclusions in children at different stages of occlusion development.

Aim. To study two-stage orthodontic treatment outcomes in children with dentoalveolar class II malocclusion by the clinical case.

Material and methods. We analyzed the physical examination results of the patient within the treatment from 6 to 17 years. Facial proportion symmetry, aesthetic, type of face, plaster dental models were determined by using the photographs. Orthopantomography was used to analyze the condition of temporary and permanent teeth, jaw bone tissue and to assess functional disorders. Orthodontic treatment in a mixed dentition period was carried out using removable devices, including those improved by the authors. In the permanent dentition, orthodontic brackets with power elements were used.

Results. Untimely contacting the doctor, an insufficient level of motivation to implement recommendations for improving posture and dental care contributed to an increase in treatment duration. Keeping excessive cervical spine flexion and head tilted back, the “bad habit” of placing (pressure) the hand on the chin, and the rejection of a myo-gymnastic exercise (physical therapy) interfered with the synchronous (normal) development of the jaws. Premature loss of a temporary molar on one side led to dentoalveolar asymmetry and disruption of occlusal contacts. Additional orthodontic appliances were used to correct these deformities. Over-retained deciduous teeth led to the delayed eruption of permanent teeth and, presumably, to the curvature of their roots. Violation of the tooth's root shape and asymmetry in permanent teeth crown size prevented the full correction of their position using highly effective modern non-removable orthodontic equipment. The anomalous position of the rudiment of the third molar, the refusal for timely tooth extraction further led to the increasing complexity of the surgical technique.

Conclusion. The timing and effectiveness of orthodontic treatment of a patient with dentoalveolar class II malocclusion were influenced by a poor body posture, extraction of a primary molar, the delayed eruption and crown size asymmetry of permanent teeth, the presence of “bad” habits and minimal cooperation of the patient with the orthodontist.

Keywords: class II malocclusion, diagnosis, prevention, treatment, children.

For citation: Ayupova FS, Khotko RA. Two-stage orthodontic treatment outcomes of children with dentoalveolar class II malocclusion. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):133–142. DOI: 10.17816/KMJ2022-133.

Актуальность

Дистальная окклюзия (ДО) — распространённая патология, которую выявляют не менее чем у 11% детей при профилактическом осмотре и более чем у 40% детей, обратившихся за ортодонтическим лечением, в том числе у детей Краснодарского края [1–5].

ДО в периоде постоянного прикуса нередко сочетается с аномалиями формы и размеров зубных дуг, тесным положением зубов, аномалиями положения резцов, вестибулопозицией клыков, что вызывает у пациента эстетический дискомфорт, приводит к ухудшению гигиены полости рта и влияет на качество жизни пациентов [1, 2, 6–9].

Комплексная реабилитация детей с ДО направлена на достижение гармоничности лица, нормализацию положения зубов, формы и размеров зубных рядов и их соотношения, функционального состояния жевательных и мимических мышц [1, 2, 7, 10–13].

Ортодонтическое лечение, начатое при первых признаках формирующейся ДО, сопровождается продолжительным применением съёмных и несъёмных ортодонтических устройств, перестройкой состояния жевательных и мимических мышц, нормализацией функций дыхания, жевания, глотания, речи [1, 2, 6, 9–21].

В ходе реабилитации детей с ДО не всегда удаётся достичь желаемого результата. В этой связи представляют интерес факторы, влияющие на результаты лечения ДО у детей в разных периодах формирования прикуса.

Цель

Изучить результаты двухэтапного ортодонтического лечения у детей с зубоальвеолярной формой ДО на примере клинического случая.

Материал и методы исследования

Проведён подробный анализ материалов, отражающих результаты лечения ребёнка в ди-

намике в возрасте от 6 до 17 лет, в их числе медицинская карта стоматологического больного, фотографии лица, диагностические модели челюстей, ортопантомограммы.

Предварительный диагноз формулировали на основании данных основных (клинических) методов исследования — опрос, осмотр, клинические функциональные пробы. При опросе уточняли вероятные причины возникновения ДО и жалобы пациента и его родителей. При осмотре изучали отклонения конфигурации лица от общепринятых критериев нормы, а также проявления зубочелюстных аномалий. Функциональная проба по Эшлеру–Биттнеру демонстрировала состояние профиля лица при сагиттальных перемещениях нижней челюсти в сравнении с критериями нормальной окклюзии по Энгля.

Для уточнения полученных сведений применяли дополнительные (инструментальные) методы: фотометрию лица, измерение диагностических моделей челюстей, ортопантомографию. На фотографиях лица в прямой проекции изучали симметричность, пропорциональность, определяли тип лица по Izard. В боковой проекции оценивали профиль, эстетичность лица по методу Ricketts. На диагностических моделях челюстей измеряли высоту и ширину коронок постоянных зубов в сравнении с нормой по В.Л. Устименко. Пропорциональность сегментов зубных рядов изучали по методам Tonn, Gerlach. Ширину, длину, симметричность зубных рядов оценивали с применением методов Pont, Korkhaus, Ф.Я. Хорошилкиной [1–3, 6, 20].

Методом ортопантомографии проводили оценку зубоальвеолярных областей, временных и постоянных зубов, костной ткани верхней и нижней челюстей, височно-нижнечелюстных суставов [22–24].

Проведённое исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). В медицинской карте ортодонтического пациента (учётная форма №043-1/у), утверждённой приказом Минздрава России от 15.12.2014 №834н, есть информированное согласие на проведение ортодонтического лечения и использование обезличенных фотографий его зубов и полости рта («я разрешаю использовать фотографии моих зубов и полости рта без указания моих имени и фамилии»).

Результаты и обсуждение

Из медицинской карты следует, что за ортодонтической помощью пациент Л. впервые обратился в возрасте 5 лет с жалобами на неправильное положение нижних резцов, которое родители выявили в период их прорезывания.

Из анамнеза. Ребёнок родился в срок, доношенным, рос и развивался в соответствии с возрастом. Соматические заболевания на момент обращения не выявлены. Наследственный характер зубочелюстных аномалий не установлен. К стоматологу за лечением кариеса зубов не обращались, зуб 8.4 удалили по причине осложнённого кариеса в возрасте 6 лет.

Конфигурация лица пациента изменена незначительно. Однако были выявлены чрезмерный изгиб шейного отдела позвоночника и наклон головы назад, что рассматривали как фактор риска формирования нижней микро/ретрогнатии и ухудшения профиля лица [25].

При осмотре полости рта выявлено отсутствие в зубном ряду зуба 8.4, оценённое нами как фактор риска возникновения деформации с укорочением нижнего зубного ряда на стороне удаления [26–28].

Взаимоположение дистальных поверхностей коронок верхних и нижних вторых временных моляров в одной плоскости предполагало прорезывание первых постоянных моляров по II классу Энгля.

По результатам обследования был сформулирован *диагноз*: «Нейтральная окклюзия, сужение зубных рядов, тесное положение резцов. Вторичная адентия зуба 8.4».

Пациенту была рекомендована лечебная физкультура для нормализации осанки. Изготовлены съёмные пластиночные устройства, расширяющие зубные ряды. Восстановлен дефект нижнего зубного ряда справа для предупреждения нежелательной миграции зубов в сторону дефекта, сокращения бокового сегмента и нарушения контактов зубов-антагонистов.

Предложенные меры были предназначены для устранения имеющихся отклонений от нормы, профилактики отрицательного воздействия выявленных факторов риска и создания условий для формирования физиологической окклюзии. Однако пациент отказался пользоваться ортодонтическими устройствами и не посещал ортодонта в течение 1,5 лет.

В возрасте 8 лет пациент повторно обратился к ортодонту с жалобами на тесное положение нижних резцов. Сохранились чрезмерный изгиб шейного отдела позвоночника и наклон головы назад. Уменьшение высоты нижней трети лица в сравнении с высотой средней трети лица на 2,0 мм сопровождалось незначительными изменениями конфигурации лица.

Лицевой морфологический индекс по Izard оказался равным 87,5%, что не противоречило сведениям о нарушении пропорциональности среднего и нижнего отделов лица и уменьше-

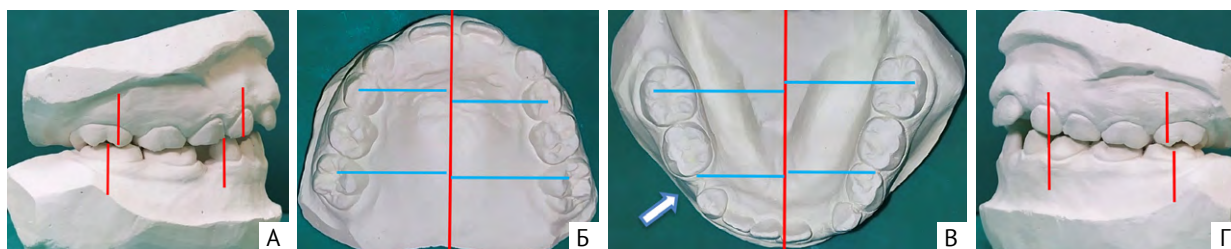


Рис. 1. Диагностические модели челюстей пациента Л., возраст 8 лет 6 мес: А — вид справа; Б — модель верхней челюсти; В — модель нижней челюсти; Г — вид слева

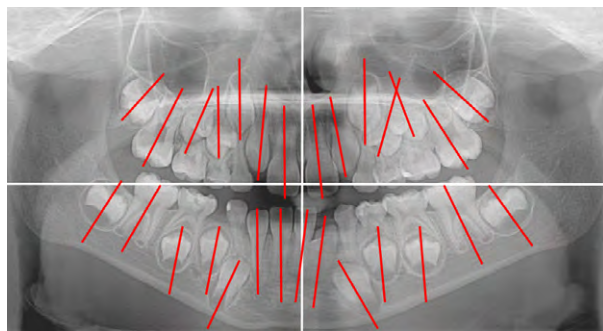


Рис. 2. Ортопантомограмма пациента Л., возраст 8 лет 6 мес

нии высоты нижнего отдела лица ($oph-sn > (sn-gn)$). Пропорциональность отделов нижней трети лица была также нарушена $(sn-st):(st-gn)=1:2,2$.

На фотографиях лица в боковой проекции контуры губ и мягких тканей подбородка оставались в профиле Дрейфуса. Профиль лица выпуклый (угол $n-sn-pg=164^\circ$). Выступающие точки губ не касались эстетической линии по Ricketts ($pn-pg$).

При осмотре полости рта выявили тесное положение нижних резцов, вторичную адентию зуба 8.4, укорочение правого бокового сегмента и асимметрию нижнего зубного ряда. Диастема между зубами 1.1 и 2.1 сочеталась с недостатком места в зубном ряду для прорезывания боковых резцов верхней челюсти. Средние линии зубных рядов не совпадали. Соотношение зубных рядов в области первых постоянных моляров справа и слева было по II классу, а в области временных клыков слева физиологическое, справа бугорковое, что, по нашему мнению, было следствием смещения зуба 8.3 в сторону дефекта нижнего зубного ряда.

На диагностических моделях челюстей (рис. 1) изучали ширину и длину передних отделов зубных рядов по методам Pont и Korkhaus. По причине отсутствия в ряду зубов 1.2 и 2.2 сумму ширины коронок резцов верхней челюсти вычисляли по формуле с применением индекса Tonn ($SI'=si \times 4/3$). Выявили сужение зубных рядов, укорочение правого бокового сегмента и асимметрию нижнего зубного ряда.

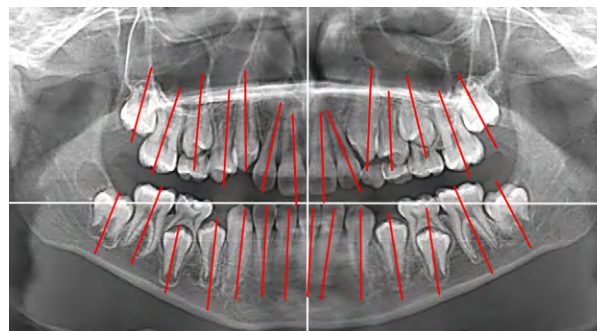


Рис. 3. Ортопантомограмма пациента Л. 12 лет

На ортопантомограмме направление прорезывания зачатков постоянных зубов было нарушено, выявлен недостаток места в дуге для прорезывания боковых резцов (рис. 2).

Сформулировали диагноз: «ДО, зубоальвеолярная форма. Сужение зубных рядов. Асимметрия нижнего зубного ряда, укорочение бокового сегмента справа. Скученность и тортопозиция нижних резцов. Диастема в области зубов 1.1 и 2.1».

Сравнение формулировки диагноза с предыдущим указывало на ухудшение клинической ситуации, о чём пациент Л. и его родители были предупреждены. Обратили их внимание на наличие факторов риска формирования зубочелюстных аномалий: задержку прорезывания постоянных резцов, асимметрию нижнего зубного ряда, укорочение правого сегмента нижнего зубного ряда.

Составили план лечения: «Расширить зубные ряды при помощи съёмных пластиночных устройств механического действия, удлинить нижний зубной ряд справа. Осуществлять коррекцию направления прорезывания резцов и их положения в зубном ряду, контролировать соотношение первых постоянных моляров и временных клыков. Исключить функциональные нарушения и «вредные привычки».

Отсутствие нарушений гармоничности лица и имеющийся в этом возрасте потенциал роста пациента позволяли прогнозировать положительный результат лечения.

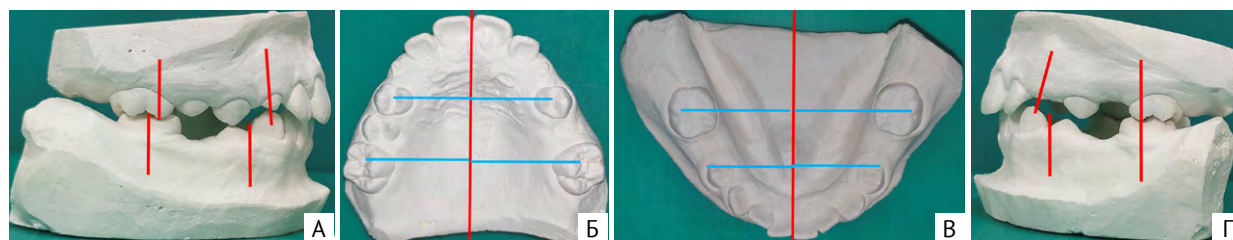


Рис. 4. Диагностические модели челюстей пациента Л. 13 лет: А — вид справа; Б — модель верхней челюсти; В — модель нижней челюсти; Г — вид слева

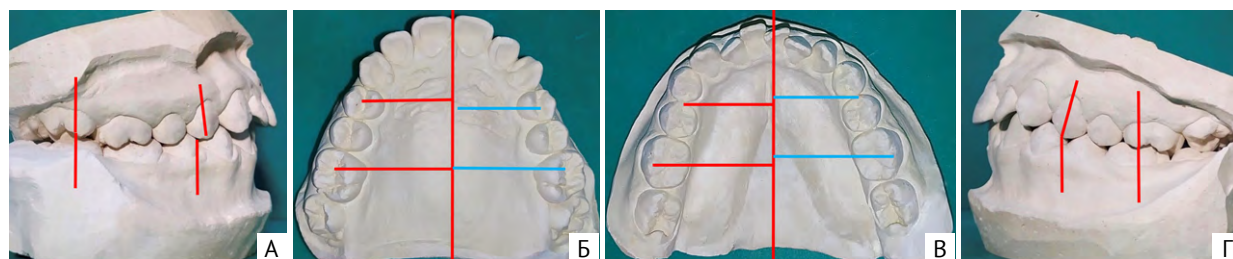


Рис. 5. Диагностические модели челюстей пациента Л. 15 лет: А — вид справа; Б — модель верхней челюсти; В — модель нижней челюсти; Г — вид слева

В возрасте 12 лет по причине задержки прорезывания постоянных зубов и неравномерной резорбции корней временных моляров [28] пациент был направлен на ортопантомографию и удаление временных зубов (рис. 3).

Составлен план лечения: «Расширить зубные ряды при помощи съёмных ортодонтических устройств с винтами и дистализировать первые постоянные моляры до их соотношения по I классу Энгля. Осуществлять контроль прорезывания клыков и премоляров. Исключить функциональные нарушения». Получен удовлетворительный результат лечения (рис. 4).

Достигнута нейтральная окклюзия. Устранено глубокое резцовое перекрытие. Положение резцов улучшилось, сохранялось тесное их положение. Создано место для прорезывания клыков и премоляров. Обращала на себя внимание задержка сроков прорезывания постоянных клыков, вторых премоляров и вторых моляров. Было рекомендовано исключить функциональные нарушения и «вредные привычки», посещать ортодонта 2 раза в год для контроля над формированием постоянного прикуса. Однако пациент не посещал ортодонта.

В возрасте 15 лет пациент вновь обратился к ортодонту с жалобами на тесное положение нижних резцов.

В результате занятий спортом улучшились осанка и наклон головы. Обращали на себя внимание напряжение мимических мышц лица и незначительное ограничение открывания рта. Конфигурация лица в покое была гармоничной, в момент окклюзии высота нижней трети лица была меньше нижней трети лица на 2,0 мм.

Выявили «вредную привычку» опираться рукой на подбородок. Родителям и пациенту разъясняли необходимость соблюдения правильной осанки, исключения «вредных привычек», функциональных нарушений [29]. На диагностических моделях челюстей (рис. 5) определили правильные фиссурно-бугорковые контакты боковых зубов. Перекрытие нижних резцов оказалось больше 1/2 высоты коронок сопровождалось их тесным положением и тортопозицией.

Измерение на диагностических моделях челюстей ширины и высоты коронок постоянных зубов показало, что параметры одноимённых зубов асимметричны. Ширина коронок отдельных зубов, в частности, зубов 1.7, 1.1, 2.1, 2.3, 2.7, 3.1, 4.1, превышала среднестатистическую норму (табл. 1).

Отклонения ширины коронок отдельных зубов от среднестатистической нормы способствовали диспропорции сегментов зубных рядов.

Пропорциональность ширины коронок постоянных зубов и протяжённости сегментов зубных рядов по Tonp и Korkhaus представлены в табл. 2.

Ортодонтическая помощь в периоде сменного прикуса позволила расширить нижний зубной ряд и устранить его асимметрию, тем самым уменьшить скученность резцов и обеспечить условия для прорезывания клыков и премоляров. В результате многолетней реабилитации деформации зубных рядов у пациента были максимально устранены, однако получить «идеальный» результат не удалось (рис. 6).

Таблица 1. Ширина и высота коронок постоянных зубов и их отличия от индивидуальной нормы

Ширина и высота коронок зубов (норма по В.Л. Устименко)													
Ширина норма	8,7–10	8,7–10	6,0–7,0	6,2–7,2	7,1–8,1	6,0–7,1	8,0–9,0	8,0–9,0	6,0–7,1	7,1–8,1	6,2–7,2	6,0–7,0	8,7–10
Ширина	12,0	9,9	6,3	6,4	7,7	7,0	8,7	8,6	6,6	7,9	6,4	6,6	10,8
Высота норма	4,5–5,9	4,5–5,9	5,3–6,9	6,6–8,0	8,0–9,6	7,1–8,5	8,2–9,7	8,2–9,7	7,1–8,5	8,0–9,6	6,6–8,0	5,3–6,9	4,5–5,9
Высота	5,6	5,4	5,9	7,8	8,4	8,1	10,6	10,6	8,5	10,0	8,0	6,1	5,5
Зубы в/ч	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26
Зубы н/ч	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36
Высота	5,1	5,2	6,2	7,4	8,5	8,3	9,0	8,8	8,3	8,7	7,8	6,4	6,0
Высота норма	4,5–5,9	4,4–6,1	6,0–7,3	7,2–8,5	8,5–10,2	7,2–8,7	7,0–8,6	7,0–8,6	7,2–8,7	8,5–10,2	7,2–8,5	6,0–7,3	4,4–6,1
Ширина	10,0	10,4	7,3	7,3	6,6	5,7	5,4	5,4	5,6	6,8	7,1	7,4	11,2
Ширина норма	9,6–10,8	10,3–11,7	6,5–7,4	6,4–7,3	6,3–7,2	5,6–6,4	4,9–5,6	4,9–5,6	5,6–6,4	6,3–7,2	6,4–7,3	6,5–7,4	10,3–11,7

Примечание: в/ч — верхняя челюсть; н/ч — нижняя челюсть.

Таблица 2. Сегментарный анализ зубных рядов

Сегментарный анализ зубных рядов по методу Gerlach в периоде постоянного прикуса									
Lor		Lur		Lol		Lul		SI	si
сумма	измер.	сумма	измер.	сумма	измер.	сумма	измер.		
30,3	33,2	31,6	35,0	30,6	34,1	32,5	34,2	30,9	22,1

Примечание: измер. — измерение. Соотношение сегментов зубных рядов следующее: $Si/si=1,398$; $Lor < Lur$ на 1,3 мм; $Lor < Lur$ на 1,9 мм.

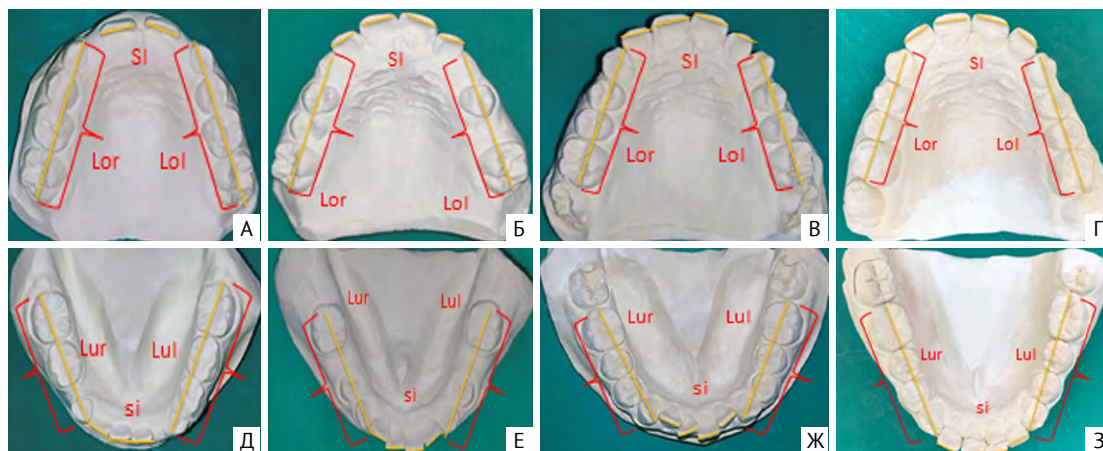


Рис. 6. Сегментарный анализ по методу Gerlach зубных рядов верхней (А–Г) и нижней (Д–З) челюстей пациента Л. в возрасте от 8 лет 6 мес до 17 лет

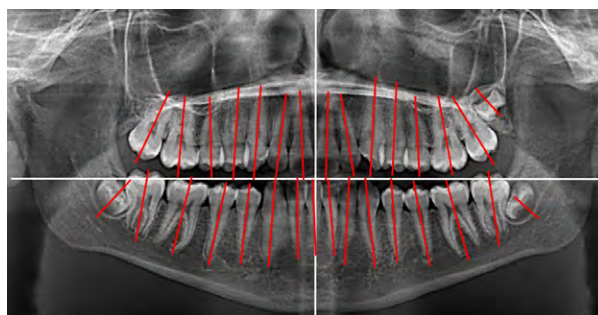


Рис. 7. Ортопантомограмма пациента Л. 15 лет



Рис. 8. Диагностические модели челюстей пациента Л. 17 лет: А — вид справа; Б — модель верхней челюсти; В — модель нижней челюсти; Г — вид слева

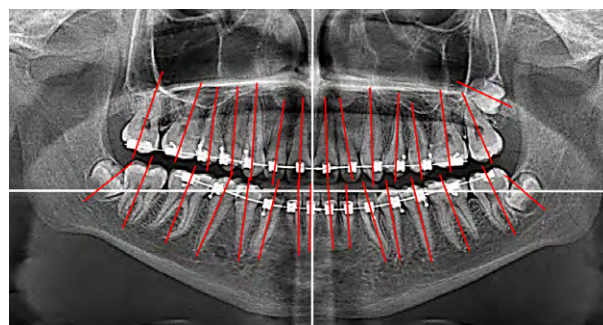


Рис. 9. Ортопантограмма пациента Л. 17 лет

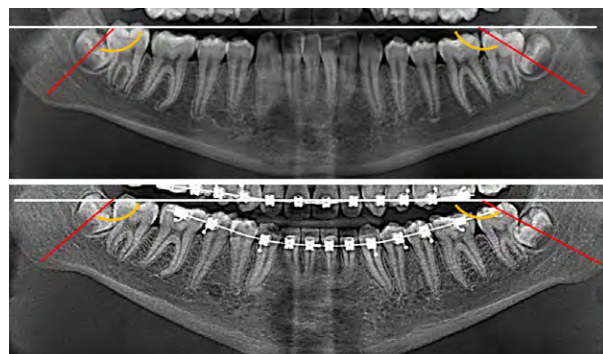


Рис. 10. Изменение наклона нижних третьих постоянных моляров пациента Л. относительно окклюзионной плоскости на ортопантограммах в возрасте 15–17 лет

Отклонения ширины коронок зубов от нормы, нарушения пропорциональности сегментов зубных рядов затрудняли формирование окклюзии в соответствии с «шестью ключами» по Эндрюсу.

Кроме того, на ортопантограмме выявили искривление корней постоянных зубов (рис. 7), что затрудняло их перемещение, а нормализация наклона корней при этом не представлялась возможной.

Пациент и родители были предупреждены о вероятности возникновения некоторых проблем при перемещении зубов и формировании окклюзии. С планом лечения пациент и его родители согласились. Однако обратились с просьбой удалить зачатки третьих моляров позже, мотивируя семейными обстоятельствами.

В результате ортодонтического лечения брекет-системой Damon Q с соответствующими силовыми элементами получен удовлетворительный результат (рис. 8).

На ортопантограмме после завершения ортодонтической коррекции окклюзии выявлены незначительная асимметрия положения зубов и искривление корней отдельных зубов (рис. 9).

Положение зачатков зубов 2.8, 3.8 и 4.8 в динамике наблюдения от 15 до 17 лет ухудшилось (рис. 10).

Это подтверждала динамика наклона осей постоянных зубов и зачатков третьих постоянных моляров относительно окклюзионной плоскости (табл. 3).

Таким образом, результаты нашего исследования показали ряд факторов, оказавших влияние на развитие зубочелюстных аномалий и эффективность лечения у пациента с ДО.

Несвоевременное обращение за специализированной стоматологической помощью и преждевременная потеря временного моляра привели к асимметрии нижнего зубного ряда и увеличению тяжести зубочелюстных аномалий.

Недостаточной оказалась мотивация [30] к устранению «вредных привычек». Регулярная опора подбородком на ладонь руки способствовала увеличению степени перекрытия резцов.

Несоблюдение рекомендаций по улучшению осанки и сохранение чрезмерного изгиба шейного отдела позвоночника и наклона головы назад также отразились на формировании окклюзии.

Несвоевременное удаление зачатков третьих постоянных моляров [31] и нарушения развития отдельных постоянных зубов препятствовали полноценной коррекции положения зубов при помощи эффективной современной несъемной ортодонтической техники (брекет-системы Damon Q).

Выводы

1. Конфигурация лица в сагитальном направлении при зубоальвеолярной форме дис-

Таблица 3. Наклон осей постоянных зубов пациента Л. в динамике наблюдения методом ортопантомографии

Возраст	Наклоны осей в градусах постоянных зубов верхней челюсти															
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
8,5 лет		47,4	63,1	66,6	105	93	85	85	96	101,9	93	78,8	108,9	119,2	140,9	
12,5 лет		77,7	75	90,7	91,6	90,6	77,3	93,6	93,3	108,8	86,8	92,2	98,4	110	117,8	
15 лет		65	84,9	91,2	86,7	85,5	82,8	92,2	88,5	99	86,8	87,4	93,1	100,5	121,4	132,7
17 лет		70,9	71,3	82,9	85,7	86,3	81,9	87,1	87,7	101,4	91,8	87,7	97,7	97,2	113	155
Возраст	Наклоны осей в градусах постоянных зубов нижней челюсти															
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
8,5 лет		123,4	120,6	105,3	100,2	117,3	92	91	98,7	95,8	58,2	83,7	84,8	64,3	53,5	
12 лет		115,5	111,5	103,5	93,8	96,6	91,6	91,6	93,1	98,3	89,3	81,4	81,4	66,3	62,6	
15 лет	132,4	100,2	104,3	102	96,6	94,3	89,4	87,8	85,4	92,7	83,7	85,8	78,8	74,2	81,4	130,8
17 лет	141,4	112,8	111,6	113,6	97,1	104,3	83,3	90,9	85,5	86,3	77	80	76,2	111,5	64,2	140,8

тальной окклюзии гармоничная. При сочетании дистальной окклюзии с глубокой резцовой окклюзией возможно уменьшение высоты нижнего отдела лица.

2. Преждевременная потеря временно-го моляра (зуба 8.4), нарушение развития отдельных зубов и задержка их прорезывания, функциональные нарушения и «вредные привычки» способствовали возникновению деформаций нижней зубной дуги, повышению тяжести зубочелюстных аномалий и снижению эффективности вторичной профилактики и ортодонтического лечения пациента с зубоальвеолярной формой дистальной окклюзии.

3. Преждевременная потеря временного моляра с одной стороны привела к сокращению протяжённости бокового сегмента и асимметрии зубоальвеолярной дуги, нарушению окклюзионных контактов. Устранение этих деформаций вызвало необходимость применения дополнительных ортодонтических устройств.

4. Задержка смены временных зубов предположительно может стать причиной искривления корней прорезывающихся постоянных зубов, является показанием к удалению этих временных зубов.

5. Асимметрия размеров коронок зубов и искривление корней отдельных постоянных зубов затрудняли достижение ортодонтического результата в соответствии с общепринятыми «шестью ключами окклюзии» по Эндрюсу.

6. На формирование зубочелюстных аномалий и результаты ортодонтического лечения оказали влияние недостаточная мотивация к активному сотрудничеству пациента и его близких со специалистами стоматологического профиля.

7. Аномальное направление прорезывания зачатков третьих моляров сохранялось в дина-

мике наблюдения в периоде сформированного постоянного прикуса.

Участие авторов. Ф.С.А. — руководство работой, анализ литературных сведений и результатов исследования; Р.А.Х. — проведение исследования, анализ литературных сведений и результатов исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хорошилкина Ф.Я. *Руководство по ортодонтии*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 1999. 800 с. [Khoroshilkina FYa. *Rukovodstvo po ortodontii*. (A guide in orthodontics.) 2nd ed. Moscow: Medicine; 1999. 800 p. (In Russ.)]
2. Хорошилкина Ф.Я. *Ортодонтия*. 2-е изд., испр. и доп. М.: МИА; 2010. 592 с. [Khoroshilkina FYa. *Orthodontia*. (Orthodontics.) 2nd ed. Moscow: MIA; 2010. 592 p. (In Russ.)]
3. Персин Л.С. *Ортодонтия*. Национальное руководство. Т. 1. Диагностика зубочелюстных аномалий. Под ред. Л.С. Персина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 304 с. [Persin LS. *Ortodontiya*. Natsional'noe rukovodstvo. Vol. 1. Diagnostika zubochelestnykh anomalii. (Orthodontics. National guide. In 2 vol. Vol. 1. The diagnostics of the dentoalveolar abnormalities.) Ed. by LS Persin. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 304 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/9704-5408-4-1-ONRD-2020-1-304.
4. Аюпова Ф.С., Восканян А.Р. Структура зубочелюстных аномалий у детей в регионах России, ближнего и дальнего зарубежья (обзор литературы). *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2016;(3):49–55. [Ayupova FS, Voskanyan AR. Structure of dental alveolar anomalies in children in the regions of Russia and in the near and far abroad (literature review). *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2016;(3):49–55. (In Russ.)]
5. Аюпова Ф.С., Терещенко Л.Ф. Структура зубочелюстных аномалий у детей, обратившихся за ор-

тодонтической помощью. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2013;(4):50–54. [Ayupova FS, Tereshchenko LF. Structure of dental alveolar anomalies in children taking orthodontic advice. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2013;(4):50–54. (In Russ.)]

6. Образцов Ю.Л., Ларионов С.Н. *Пропедевтическая ортодонтия*. СПб.: СпецЛит; 2007. 210 с. [Obrazcov YuL, Larionov SN. *Propedevticheskaya ortodontiya*. (Propeaedeutic orthodontics.) Saint-Petersburg: SpecLit; 2007. 210 p. (In Russ.)]

7. Митчелл Л. *Основы ортодонтии*. Пер. с англ. Под ред. Ю.М. Малыгина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 336 с. [Mitchell L. *An introduction to orthodontics*. Oxford (UK): Oxford University Press; 2013. 228 p. Russ ed.: Mitchell L. *Osnovy ortodontii*. Ed. by Yu.M. Malygin. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 336 p. (In Russ.)]

8. Espeland LV, Stenvik A. Perception of personal dental appearance in young adults: relationship between occlusion, awareness, and satisfaction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008;100(3):234–241. DOI: 10.1016/0889-5406(91)70060-A.

9. Проффит У.Р. *Современная ортодонтия*. 5-е издание. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 712 с. [Proffit WR. *Contemporary orthodontics*. 5th ed. St. Louis, Mo.: Elsevier/Mosby, 754 p. Russ ed.: Proffit WR. *Sovremennaya ortodontiya*. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 712 p.]

10. Персин Л.С. *Ортодонтия*. Национальное руководство. Т. 2. Лечение зубочелюстных аномалий. Под ред. Л.С. Персина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 376 с. [Persin LS. *Ortodontiya*. Natsional'noe rukovodstvo. T. 2. Lechenie zubochelyustnykh anomalii. (Orthodontics. National guide. Vol. 2. The treatment of the dentoalveolar abnormalities.) Ed. by LS Persin. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 376 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/9704-5409-1-2-ONRD-2020-1-376.

11. Персин Л.С., Шаров М.Н. *Стоматология. Нейростоматология. Дисфункции зубочелюстной системы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 360 с. [Persin LS, Sharov MN. *Stomatologiya. Neyrostomatologiya. Disfunktsii zubochelyustnoy sistemy*. (Dentistry. Neurostomatology. Dysfunctions of the dentoalveolar system.) Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 360 p. (In Russ.)]

12. Аюпова Ф.С., Хотко Р.А. Современные тенденции выбора тактики и способа лечения растущих пациентов с дистальной окклюзией (обзор литературы). *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2020;20(2):156–159. [Ayupova FS, Khotko RA. Modern trends in the choice of tactic and method for the treatment of growing patients with distal occlusion (literature review). *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2020;20(2):156–159. (In Russ.)] DOI: 10.33925/1683-3031-2020-20-2-156-159.

13. Малыгин Ю.М., Пылева Н.В. Оценка эффективности различной ортодонтической аппаратуры при дистальном перемещении боковых зубов. *Клиническая стоматология*. 2009;(3):64–67. [Malygin YuM, Pyleva NV. Evaluation of different orthodontic facilities effectiveness while distal placement of lateral teeth. *Clinical dentistry*. 2009;(3):64–67. (In Russ.)]

14. Картон Е.А. Организация и планирование комплексной реабилитации пациентов с сагиттальными аномалиями окклюзии. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2015;(3):8. [Karton EA. Organizing and planning comprehensive rehabilitation programs for patients with sagittal abnormalities of occlusion. *Social aspects of public health*. 2015;(3):8. (In Russ.)]

15. Веретенникова О.П., Гвоздева Л.М. Комплексный подход в лечении дистальной окклюзии у детей в период раннего сменного прикуса. *Dental Forum*. 2014;(4):38–42. [Veretennikova OP, Gvozdeva LM. Integrated approach in the treatment of children with distal malocclusion during early mixed dentition. *Dental Forum*. 2014;(4):38–42. (In Russ.)]

16. Дорошенко С.И., Кульгинский Е.А., Стороженко К.В. Особенности ортодонтического лечения пациентов с дистальным прикусом в разные возрастные периоды формирования зубочелюстного аппарата. *Современная ортодонтия*. 2012;(3):5–12. [Doroshenko SI, Kulginskiy EA, Storozhenko KV. Specificities of orthodontic treatment of patients with distal occlusion in different age periods of the dentoalveolar system's formation. *Modern orthodontics*. 2012;(3):5–12. (In Russ.)]

17. Graber TM, Vanarsdall RL Jr. *Orthodontics. Current principles and techniques*. Book. 5th ed. Mosby; 2011. 994 p.

18. Patti A, Perrier G. *Clinical success in early orthodontic treatment*. Quintessence International; 2005. 124 p.

19. Malnagren O, Omblus J, Hagg U, Pancherz H. Treatment with an orthopedic appliance system in relation to treatment intensity and growth periods. A study of initial effects. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1987;191:143–151. DOI: 10.1016/0889-5406(87)90472-0.

20. Набатчикова Л.П., Хорошилкина Ф.Я., Чобанян Арман, Чобанян Армине. Различия в размерах коронок временных моляров и их значение для выбора профилактических мероприятий при сагиттальных аномалиях окклюзии зубных рядов. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014;(3):132–138. [Nabatchikova LP, Horoshilkina FYa, Chobanyan Arman, Chobanyan Armine. Differences in the sizes of crowns of primary molars and premolars and their significance for the choice of preventive measures at the sagittal occlusion dentition anomalies. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;(3):132–138. (In Russ.)]

21. Хорошилкина Ф.Я., Френкель Р., Демнер Л.М., Фальк Ф., Малыгин Ю.М. *Диагностика и функциональное лечение зубочелюстно-лицевых аномалий*. М.: Медицина; 1987. 304 с. [Khoroshilkina FYa, Frenkel R, Demner LM, Falk F, Malygin YuM. *Diagnostika i funktsional'noe lechenie zubochelyustno-litsevykh anomalii*. (Diagnosis and functional treatment of maxillofacial anomalies.) Moscow: Medicine; 1987. 304 p. (In Russ.)]

22. Васильев А.Ю. *Лучевая диагностика в стоматологии*. Национальное руководство. Под ред. А.Ю. Васильева, С.К. Тернового. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 171 с. [Vasilyev AY. *Luchevaya diagnostika v stomatologii*. Natsional'noe rukovodstvo. (Radiodiagnostics in dentistry. National guide.) Ed. by A.Y. Vasilyev, S.K. Ternovoy. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 288 p. (In Russ.)]

23. Морозова Н.В., Васманова Е.В., Ландинова В.Д., Голочалова Н.В., Иванкина Е.О. Возможность рентгенологических исследований в детской терапевтической стоматологии. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2014;13(3):3–7. [Morozova NV, Vasmanova EV, Landinova VD, Golochalova NV, Ivankina EO. Possibility of radiologic research in children preventive dentistry. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2014;13(3):3–7. (In Russ.)]

24. Аюпова Ф.С., Павлий Ю.С. Возможности ортопантомографии у детей с зубочелюстными аномалиями. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2016;(1):34–38. [Ayupova FS, Pavlyi YuS.

Opportunities of orthopantomography for children with dentoalveolar anomalies. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2016;(1):34–38. (In Russ.)]

25. Зволинская А.М., Мозолюк Е.Ю. Нарушение осанки детей и подростков как фактор развития неправильного прикуса. *Современная стоматология*. 2018;(1):90. [Zvolinska AM, Mozoliuk EYu. Teenagers' and childrens' postural disorder as a cause for wrong occlusion development. *Sovremennaya stomatologiya*. 2018;(1):90. (In Ukr.)]

26. Морозова Н.В., Слабковская А.Б. Влияние ранней потери молочных зубов на формирование постоянных зубов. *Ортодонтия*. 2016;(4):2–7. [Morozova NV, Slabkovskaya AB. Effect of premature loss of primary teeth on permanent teeth development. *Ortodontiya*. 2016;(4):2–7. (In Russ.)]

27. Яхина З.Х., Ширяк Т.Ю., Камальдинова А.Р. Влияние ранней потери зубов на формирование зубочелюстных аномалий. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(2):57. [Yakhina ZKh, Shiryak TY, Kamalidinova AR. Effect of early loss of teeth on formation of dental anomalies. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(2):57. (In Russ.)]

28. Аюпова Ф.С., Алексеенко С.Н., Зобенко В.Я., Гайворонская Т.В. Резорбция корней многокорневых временных зубов у детей с зубочелюстными аномалиями по данным ортопантомографии. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2020;20(3):235–241. [Ayupova FS, Alekseenko SN, Zobenko VYa, Gayvoronskaya TV. Resorption of multirooted temporary teeth in children with dentofacial anomalies in accordance with the orthopantomography data. *Pediatric dentistry and*

dental profilaxis. 2020;20(3):235–241. (In Russ.)] DOI: 10.33925/1683-3031-2020-20-3-235-241.

29. Ушницкий И.Д., Алексеева Т.В., Пинелис И.С., Юркевич А.В., Михальченко Д.В., Давыдов И.Е. Этиологические факторы и патогенетические механизмы формирования и развития деформация зубочелюстной системы. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019;2:94–99. [Ushnitskiy ID, Alexeeva TV, Pinelis IS, Yurkevich AV, Mikhachenko DV, Davidov IE. Etiologic factors and pathogenic mechanisms of dent-alveolar deformities formation and development. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. (In Russ.)] 2019;2:94–99. DOI: 10.35177/1994-5191-2019-2-93-98.

30. Зинченко К.С., Дудукалова В.С., Хачатрян А.З., Садовникова Т.Г., Волошина О.В. Мотивация и сотрудничество в ортодонтическом лечении: анализ ответов пациентов подросткового возраста и их родителей. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2020;(3):7–11. [Zinchenko KS, Dudukalova VS, Khachatryan AZ, Sadovnikova TG, Voloshina OV. Orthodontic treatment motivation and cooperation: analysis of adolescent patients' and parents' responses. *Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya*. 2020;(3):7–11. (In Russ.)]

31. Арсенина О.И., Шишкин К.М., Шишкин М.К., Попова Н.В. Третьи постоянные моляры. Их влияние на зубоальвеолярные дуги. *Российская стоматология*. 2016;2(9):33–40. [Arsenina OI, Shishkin KM, Shishkin MK, Popova NV. The third permanent molars and their influence on the dentoalveolar arches. *Russian journal of stomatology*. 2016;2(9):33–40. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosstomat20169233-40.

Сведения об авторах

Аюпова Фарида Сагитовна, канд. мед. наук, доц., каф. детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО Кубанский ГМУ Минздрава России; farida.sag@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4194-664X>

Хотко Расудан Адамовна, клин. орд., каф. стоматологии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО Кубанский ГМУ Минздрава России; khotko.rasudana@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-0838>

Author details

Farida S. Ayupova, MD, Cand.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Pediatric Dentistry, Orthodontics and Oral Surgery, Kuban State Medical University; farida.sag@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4194-664X>

Rasudan A. Khotko, MD, Resident, Depart. of Stomatology, faculty of advanced training and professional retraining of specialists, Kuban State Medical University; khotko.rasudana@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-0838>

Оценка острой пробы и эффективности курсового лечения гликопиррония бромидом пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с туберкулёзом лёгких

М.Ф. Яушев^{1*}, А.П. Алексеев²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Республиканский клинический противотуберкулёзный диспансер,
г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Несмотря на существенные успехи в борьбе с туберкулёзом, количество его новых случаев в мире остаётся относительно стабильным и составляет более 10 млн ежегодно. Хроническая обструктивная болезнь лёгких негативно влияет на качество жизни больных туберкулёзом лёгких и снижает эффективность химиотерапии. Коррекция бронхообструктивного синдрома при туберкулёзе лёгких остаётся актуальной задачей.

Цель. Оценить острую пробу с гликопиррония бромидом, динамику показателей внешнего дыхания в течение 24 ч после ингаляции, а также влияние 2–3-месячного курса лечения гликопиррония бромидом на параметры внешнего дыхания и качество жизни больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Материал и методы исследования. Проведено проспективное когортное исследование 38 больных активным туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких на фоне противотуберкулёзной химиотерапии. Выполнена оценка параметров внешнего дыхания до ингаляции, через 15, 30, 120 мин, 23 ч 45 мин после однократной ингаляции гликопиррония бромида, а также после 1, 2 и 3 мес лечения. Качество жизни оценивали по вопросам CAT (от англ. COPD Assessment Test — тест для оценки хронической обструктивной болезни лёгких), SF-36 (от англ. Short Form-36 Health Survey Questionnaire — краткая форма опросника для оценки качества жизни), SGRQ (от англ. St. Georges Respiratory questionnaire — вопросник госпиталя Святого Георгия).

Результаты. Однократная ингаляция 50 мкг гликопиррония бромида привела к достоверному приросту объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду на +15,2%, +18,3%, +22,8% и +11,2% соответственно через 15, 30, 120 мин и 23 ч 45 мин. Динамика объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду после 1, 2 и 3 мес лечения составила соответственно +13,1%, +9,3% и +11,7%. Общий балл CAT через 3 мес снизился на 7. Интегральный показатель психического здоровья SF-36 увеличился на 9,2 балла. Выявлено снижение параметров SGRQ: симптомов — на 21,7 балла, физической активности — на 14,8 балла, влияния — на 18,2 балла.

Вывод. Гликопиррония бромид в виде ингаляции 50 мкг 1 раз в день можно рекомендовать для лечения больных активным туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Ключевые слова: туберкулёз, ХОБЛ, гликопиррония бромид, ОФВ₁, SF-36, SGRQ.

Для цитирования: Яушев М.Ф., Алексеев А.П. Оценка острой пробы и эффективности курсового лечения гликопиррония бромидом пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с туберкулёзом лёгких. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):143–152. DOI: 10.17816/KMJ2022-143.

*Для переписки: umukgmu@rambler.ru
Поступила 25.09.2021; принята в печать 29.10.2021;
опубликована 15.02.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: umukgmu@rambler.ru
Submitted 25.09.2021; accepted 29.10.2021;
published 15.02.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-143

Assessment of the acute bronchodilator test and the efficacy of the course of treatment with Glycopyrronium bromide in patients with pulmonary tuberculosis associated with chronic obstructive pulmonary diseaseM.F. Yaushev^{1*}, A.P. Alexeev²¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²Republic Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary, Kazan, Russia**Abstract**

Background. Despite significant progress in the fight against tuberculosis, the number of new cases in the world remains relatively stable, and amounts are more than 10 million annually. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) negatively affects the quality of life in patients with pulmonary tuberculosis and reduces the effectiveness of chemotherapy. Correction of bronchial obstruction in pulmonary tuberculosis remains an actual problem.

Aim. To assess the acute bronchodilator test with glycopyrronium bromide, pulmonary function test parameters changing within 24 hours after inhalation, as well as the effect of a 2–3-month course of treatment with glycopyrronium bromide on the same parameters and the quality of life in patients with pulmonary tuberculosis associated with chronic obstructive pulmonary disease.

Material and methods. A prospective cohort study of 38 patients with active pulmonary tuberculosis associated with the chronic obstructive pulmonary disease treated with anti-tuberculosis chemotherapy was carried out. The pulmonary function test parameters were assessed before inhalation, 15, 30, 120 min, 23 h 45 min after a single inhalation of glycopyrronium bromide, as well as after 1, 2 and 3 months of treatment. Quality of life was assessed by using CAT (COPD Assessment Test), SF-36 (Short Form-36 Health Survey Questionnaire), SGRQ (St. Georges Respiratory questionnaire).

Results. A single inhalation of 50 µg glycopyrronium bromide led to a significant increase in forced expiratory volume in 1 second by +15.2%, +18.3%, +22.8% and +11.2% after 15, 30, 120 minutes and 23 h 45 min, respectively. The change in forced expiratory volume in 1 second after 1, 2 and 3 months of treatment was +13.1%, +9.3% and +11.7%, respectively. The overall CAT score after 3 months decreased by 7. The mental health index SF-36 increased by 9.2 points. A decrease in SGRQ parameters was revealed: symptoms — by 21.7 points, physical activity — by 14.8 points, impact — by 18.2 points.

Conclusion. Inhaled glycopyrronium bromide 50 µg once daily can be recommended for the treatment of patients with active pulmonary tuberculosis associated with chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: tuberculosis, COPD, glycopyrronium bromide, FEV1, SF-36, SGRQ.

For citation: Yaushev MF, Alexeev AP. Assessment of the acute bronchodilator test and the efficacy of the course of treatment with Glycopyrronium bromide in patients with pulmonary tuberculosis associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):143–152. DOI: 10.17816/KMJ2022-143.

Актуальность

Несмотря на существенные успехи в борьбе с туберкулёзом (ТБ) в последние десятилетия, количество новых случаев ТБ в мире остаётся относительно стабильным и составляет более 10 млн ежегодно [1]. Наряду с проблемой ТБ с множественной лекарственной устойчивостью, ТБ у больных ВИЧ-инфекцией¹, в последнее время всё больше внимания уделяют проблеме коморбидности при ТБ [2, 3].

Бронхообструктивный синдром (БОС) при ТБ лёгких (ТБЛ) в зависимости от клинической формы, по данным публикаций, диагностируют с частотой от 52,7 до 88,2% [4, 5]. Причиной развития БОС при ТБ бывает как собственно ТБЛ, так и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) [5]. Опубликованные данные

свидетельствуют о том, что ХОБЛ негативно влияет на качество жизни больных ТБЛ, снижает эффективность химиотерапии [6, 7]. Коррекция БОС при ТБЛ остаётся актуальной задачей.

Бронхолитическая терапия больных ТБЛ с БОС приводит к клиническому улучшению — снижению тяжести одышки, повышению толерантности к физической нагрузке, положительной динамике показателей внешнего дыхания, улучшению качества жизни больных [4]. Опубликованы данные о положительном влиянии длительной терапии бронхолитиками на эффективность противотуберкулёзной химиотерапии [8, 9]. Ранее были предложены схемы бронхолитической терапии при ТБЛ с БОС [10].

За последнее десятилетие в арсенале средств бронхолитической терапии появилось много новых лекарственных препаратов [11]. Гликопиррония бромид (ГБ) относится к препара-

¹ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

там базисной терапии больных ХОБЛ, группе длительно действующих антихолинэргиков с сохранением эффекта в течение 24 ч после однократной ингаляции [12].

Согласно Национальным клиническим рекомендациям Российского респираторного общества, длительно действующие антихолинэргики можно использовать при лечении ХОБЛ в виде как монотерапии, так и фиксированной комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами и/или длительно-действующими β -агонистами. Длительно действующим антихолинэргикам отдают предпочтение в связи с их более выраженным влиянием на риск обострений [13].

Цель

Цель исследования: оценить острую пробу с ГБ (однократная ингаляция 50 мкг «Сибри бризхалер»), динамику показателей внешнего дыхания в течение 24 ч после ингаляции, а также влияние 2-месячного курса лечения ГБ в виде ингаляции 50 мкг 1 раз в день на параметры внешнего дыхания и качество жизни больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное когортное исследование 38 больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ, находившихся на стационарном этапе лечения в Республиканском клиническом противотуберкулёзном диспансере Минздрава Республики Татарстан в 2017–2020 гг.

Критерии включения в исследование:

- подтверждённый диагноз ТБЛ;
- наличие ХОБЛ по данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД) [объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) / форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) <70%] после острой пробы с бронхолитиком в сочетании с длительным стажем курения сигарет;

- удовлетворительное общее состояние;
- согласие с необходимостью длительного приёма бронхолитика;

- способность правильно выполнять дыхательные манёвры при исследовании ФВД.

Критерии исключения:

- бронхиальная астма;
- тяжёлое состояние;
- кровохарканье и/или лёгочное кровотечение;
- острая фаза инфаркта миокарда;
- хроническая сердечная недостаточность;
- одышка в покое;
- проведённые торакальные операции;
- экссудативный туберкулёзный плеврит;

- тяжёлые побочные действия ГБ;
- отказ от курсового приёма ГБ;
- внелёгочный ТБ.

Получено информированное согласие пациентов на проведение необходимого обследования и лечения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Центрального научно-исследовательского института туберкулёза (протокол №4/2 от 30.12.2019).

В план обследования, помимо рекомендованных согласно стандарту обследования больных ТБЛ клинического, рентгенологического (включая компьютерную томографию высокого разрешения), микробиологического, лабораторного, инструментального, входили проведение острой пробы с ГБ (однократно 50 мкг в виде ингаляции порошка), оценка ФВД до ингаляции, через 15, 30, 120 мин и 23 ч 45 мин (на следующий день) после ингаляции ГБ. Оценка ФВД включала проведение спирометрии, петли поток-объём форсированного выдоха, бодиплетизмографии, исследование диффузионной способности лёгких по методу одиночного вдоха (Medical Graphics Elite, США).

Исследование ФВД через 23 ч после ингаляции ГБ повторяли в динамике через 30, 60 и 90 дней после начала курсового лечения ГБ. Контроль приёма пациентом бронхолитика осуществлял средний медперсонал, включая еженедельный контроль над выдачей капсул для ингаляции. Клиническое обследование пациентов включало исходное и ежемесячное заполнение анкеты для проведения теста оценки ХОБЛ (CAT — от англ. COPD Assessment Test), оценку по шкале тяжести одышки (mMRC — от англ. Modified Medical Research Council Dyspnea Scale), оценку по краткой форме опросника для оценки качества жизни (SF-36 — от англ. Short Form-36 Health Survey Questionnaire) и вопросу госпитализации Святого Георгия (SGRQ — от англ. St. Georges Respiratory questionnaire).

Статистический анализ проведён с использованием пакета Statistica 6,0 с расчётом средних величин и стандартного отклонения (SD), применением дисперсионного и корреляционного анализа, парного критерия Стьюдента при уровне достоверности $p < 0,05$.

Средний возраст по группе в целом был $51,3 \pm 11,6$ года, преобладали мужчины (92,1%, 35 больных), что характерно для больных ХОБЛ. Чаще диагностировали новый случай ТБЛ (47,4%, 18 человек), реже, но в равной степени выявляли рецидив ТБЛ (26,3%, 10 больных) и хронический ТБЛ (23,7%, 9 пациентов). Таким образом, приблизительно поровну ХОБЛ диагностировали у больных вновь выявленным

ТБЛ, с одной стороны, и рецидивом или хроническим случаем ТБЛ — с другой.

В структуре диспансерного учёта преобладали больные активным ТБЛ — группы IА и IБ, соответственно 50,0% (19 больных) и 23,7% (9 пациентов). Больных хроническим ТБЛ (группа диспансерного учёта IIА) было 9 (23,7%). У 1 больного был диагностирован неактивный ТБЛ в виде метатуберкулёзного пневмосклероза.

Среди впервые выявленных больных и в целом по группе преобладал инфильтративный ТБЛ (60,5%, 23 человека), реже диагностировали фиброзно-кавернозный ТБЛ (26,3%, 10 пациентов), что вместе с кавернозным ТБЛ (2,63%, 1 больной) составило около 1/3 всех больных. Остальные клинические формы ТБЛ встречались реже — диссеминированный ТБЛ (5,3%, 2 пациента), казеозная пневмония (2,63%, 1 человек). Больные деструктивным ТБЛ составили 68,4% (26 пациентов). Бактериовыделение (всеми методами) выявлено у 27 (71,1%) больных. ТБ с множественной лекарственной устойчивостью был установлен у 10 (52,6%) больных, с широкой лекарственной устойчивостью — у 2 (5,3%) человек. О наличии исходно выраженной интоксикации свидетельствовала высокая скорость оседания эритроцитов (34,2±19,5 мм/ч).

Результаты

На основе результатов спирометрии, включая острую пробу с ГБ, клинической оценки состояния больных по САТ-тесту, оценки выраженности одышки по шкале mMRC проведена стратификация по тяжести ХОБЛ.

В соответствии со спирометрической классификацией в группе преобладали больные среднетяжёлой ХОБЛ (68,4%), тяжёлая (15,8%) и очень тяжёлая (2,6%) ХОБЛ встречалась реже.

Согласно классификации ХОБЛ больных с типами А (26,3%, 10 человек) и В (52,6%, 20 пациентов) с низкой частотой обострений было больше, чем типами С (7,9%, 3 человек) и D (13,2%, 5 пациентов) с высокой частотой обострений и плохим прогнозом. Больных редко госпитализировали в связи с тяжёлым обострением ХОБЛ в течение последнего года.

Среднее значение по группе общего результата САТ-теста составило более 10 (13,3±7,6) баллов. Преобладали больные с незначительным (36,8%, 14 человек) и умеренным (44,7%, 17 пациентов) негативным влиянием ХОБЛ на состояние здоровья. Сильное (21–30 баллов) и очень сильное (более 30 баллов) негативное влияние ХОБЛ отмечено соответственно у 6 (15,8%) и 1 (2,63%) пациента.

Таблица 1. Параметры спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионной способности лёгких больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких на момент включения пациентов в исследование

Параметр	Абс. (n=38), M±SD	% д.в. (n=38) M±SD
ФЖЕЛ, л	3,1±0,68	71,2±15,86
ОФВ ₁ , л	1,79±0,49	52,3±13,84
ОФВ ₁ (после бронхолитика), л	2,08±0,52	61,02±14,71
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	57,2±10,59	—
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (после бронхолитика), %	58,7±12,78	—
ПОС, л/с	4,0±1,14	46,1±13,95
МОС ₂₅ , л/с	2,3±1,0	35,8±14,8
МОС ₅₀ , л/с	1,16±,57	27,1±11,84
МОС ₇₅ , л/с	0,5±,27	35,1±18,10
Raw tot, кПа/л/с	0,25±0,15	176,0±110,7
ОЕЛ, л	6,29±1,08	100,0±16,06
ООЛ, л	2,71±0,88	142,5±44,93
ООЛ/ОЕЛ, %	41,99±12,38	141,86±36,46
DLCO (SB), мМ/мин/кПа	4,95±2,05	52,3±19,16
DLCO/Va, мМ/мин/кПа/л	1,01±0,33	67,64±20,60

Примечание: д.в. — должная величина; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС — пиковая объёмная скорость; МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ — максимальные объёмные скорости на уровне ФЖЕЛ 25, 50 и 75% соответственно; Raw tot — общее сопротивление дыхательных путей; ОЕЛ — общая ёмкость лёгких; ООЛ — остаточный объём лёгких; DLCO — диффузионная способность лёгких по СО; DLCO/Va — удельная DLCO.

Проведена оценка выраженности дыхательной недостаточности по шкале mMRC. У большинства больных одышка была лёгкой (60,5%, 24 человека — MRC1) или средней (21,1%, 8 пациентов — MRC2) степени тяжести и только в 5,3% (2) и 10,5% (4) случаев соответствовала тяжёлой (MRC3) и крайне тяжёлой (MRC4). Одышка возникала только при значительной физической нагрузке у 1 (2,6%) больного (MRC0).

Подавляющее большинство больных было «злостными» курильщиками, индекс курильщика в среднем по группе составил 30,9±17,5, что свидетельствует о высоком риске развития не только ХОБЛ, но и онкологических заболеваний.

Проведено исследование ФВД, включая спирометрию, бодиплетизмографию и исследование диффузионной способности лёгких по методу одиночного выдоха до включения в исследование (табл. 1), а также в динамике.

В целом по группе были выявлены обструктивные нарушения средней тяжести, отноше-

ние $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (%) до и после острой пробы с бронхолитиком было значительно ниже 70%, что является необходимым условием для постановки диагноза ХОБЛ. Наряду с этим отмечено увеличенное в сравнении с нормой (120% д.в.) общее сопротивление дыхательных путей.

Значение общей ёмкости лёгких в среднем по группе находилось в рамках условной нормы. Нормальная величина общей ёмкости лёгких в сочетании с высоким значением остаточного объёма лёгких как проявлением «воздушной ловушки» и увеличением соотношения «остаточный объём лёгких/общая ёмкость лёгких» свидетельствует в пользу преобладания смешанного обструктивно-рестриктивного типа вентиляционных нарушений у больных. Рестриктивные нарушения обусловлены наличием у ~1/3 больных хронического и/или распространённого ТБЛ. Эти нарушения ФВД следует рассматривать как специфические для ТБЛ в сочетании с ХОБЛ.

Низкое исходное значение диффузионной способности лёгких по СО ($52,3 \pm 19,16\%$ д.в.) по группе в целом в сочетании с низким значением удельной диффузионной способности лёгких по СО ($67,64 \pm 20,60\%$ д.в.) свидетельствовала о наличии истинных диффузионных нарушений, что может быть связано как с наличием эмфиземы лёгких, так и с инфильтративными и/или фиброзными изменениями лёгочной ткани в связи с ТБЛ.

По данным компьютерной томографии высокого разрешения эмфизема была выявлена у 65,8% больных, причём эмфизематозные буллы имели диффузное расположение (во всех долях) у 43,7%, а мультифокальное (в нескольких долях) — у 28,1% больных.

Проведён анализ взаимосвязи особенностей ТБЛ (по классификации случая) и вентиляционных параметров, отражающих тяжесть обструктивных нарушений. Величина $ОФВ_1$ была снижена во всех группах и составила в группе с новым случаем, рецидивом и хроническим ТБЛ соответственно $54,1 \pm 11,35$; $55,5 \pm 14,69$ и $44,9 \pm 16,9\%$ д.в. (различие между группами недостоверно; $F=1,18$, $p=0,33$). Величина остаточного объёма лёгких была умеренно увеличена в этих группах и составила соответственно $137,4 \pm 36,60$; $148,9 \pm 28,85$ и $144,1 \pm 73,56\%$ д.в., но различия между группами не выявлены ($F=0,17$, $p=0,91$). Величина общей ёмкости лёгких была в пределах условной нормы во всех группах и составила соответственно $99,4 \pm 13,79$; $106,6 \pm 15,79$ и $91,7 \pm 18,02\%$ д.в. ($F=2,05$, $p=0,12$).

Во всех подгруппах преобладали больные со среднетяжёлой и тяжёлой ХОБЛ (соглас-

но спирометрической классификации): в группе новых случаев ТБЛ — соответственно 72,2 и 16,7%, при рецидивах — 90,0 и 0,0%, при хроническом ТБ — 33,3 и 33,3% ($\chi^2=10,03$, $p=0,347$). Таким образом, различие между группами по тяжести ХОБЛ не выявлено.

Проведены оценка острой пробы с ГБ (до и через 15 мин после ингаляции) и исследование динамики параметров вентиляции через 30, 120 мин и 23 ч 45 мин (результаты статистического анализа отражены в табл. 2).

Однократная ингаляция 50 мкг ГБ приводила к улучшению в течение дня большинства вентиляционных показателей и показателей бронхиальной проходимости (см. табл. 2). Было отмечено клинически значимое (более 12% исходного) увеличение $ОФВ_1$ уже через 15 мин. Через 30 мин положительная динамика $ОФВ_1$ нарастала и достигала своего максимума через 120 мин. Прирост $ОФВ_1$ сохранялся и на следующий день через 23 ч 45 мин с момента ингаляции.

Аналогичные изменения были выявлены для ПОС и $МОС_{50}$ (см. табл. 2). Динамика ПОС нарастала с 15 до 120 мин с +9,2 до +22,1% и оставалась положительной на следующий день (+10,9%). Динамика $МОС_{50}$ в течение дня была более 15% исходного значения и через 15, 30, 120 мин и 23 ч 45 мин составила соответственно +42,0; +23,3; +37,1 и +21,0%.

Положительная динамика ФЖЕЛ в течение дня составила через 15, 30, 120 мин и 23 ч 45 мин +17,5; +17,3; +20,5 и +6,36% соответственно, что может быть обусловлено нормализацией структуры общей ёмкости лёгких за счёт снижения остаточного объёма лёгких (уменьшение выраженности «воздушной ловушки») (см. табл. 2).

Что касается эффекта ГБ при курсовом лечении (1–3 мес), то и здесь отмечена положительная динамика как параметров, связанных с бронхиальной проходимостью ($ОФВ_1$, ПОС, $МОС_{50}$), так и ФЖЕЛ (см. табл. 2). После 1, 2 и 3 мес лечения ГБ динамика составила для $ОФВ_1$ +13,1; +9,3 и +11,7% соответственно; для ПОС — +16,5, +14,1 и +20,8%; для $МОС_{50}$ — +12,8; +16,16 и +21,8%; для ФЖЕЛ — +12,78; +5,77 и +6,12% соответственно.

Таким образом, как на протяжении 1-го дня после ингаляции ГБ, так и после 2–3 мес курсового лечения зарегистрирована клинически значимая положительная динамика вентиляционных показателей.

Проведена оценка динамики параметров бодиплетизмографии (табл. 3). Отмечено снижение общего сопротивления дыхательных путей

Таблица 2. Исходные значения и динамика показателей спирометрии после ингаляции 50 мкг гликопиррония бромидом у больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких (критерий Стьюдента, парное сравнение)

Показатель	ФЖЕЛ, л, М±SD	ОФВ ₁ , л, М±SD	ПОС, л/с, М±SD	МОС ₅₀ , л/с, М±SD
Исходно, до гликопиррония бромида (n=38)	3,13±0,68	1,79±0,49	4,00±1,13	1,16±0,57
Через 15 мин (n=38)	3,66±1,042*	2,04±0,98*	4,28±1,28	1,60±0,75*
Динамика по отношению к исходному значению, %	+17,53±30,1	+15,2±13,93	+9,21±23,18	+42,04±35,29
t, p	t=3,87, p=0,0004	t=7,48, p=0,0001	t=2,29, p=0,027	t=7,51, p=0,00001
Через 30 мин (n=38)	3,66±1,02*	2,08±0,52*	4,43±1,24	1,41±0,71*
Динамика по отношению к исходному значению, %	+17,36±0,28	+18,35±16,82	+13,15±21,2	+23,29±35,29
t, p	t=4,09, p=0,0002	t=7,37, p=0,0001	t=4,02, p=0,003	t=3,34, p=0,002
Через 120 мин (n=38)	3,76±1,04	2,16±0,55*	4,78±1,23	1,55±,79*
Динамика по отношению к исходному значению, %	+20,54±29,79	+22,8±17,7	+22,08±21,89	+37,07±39,18
t, p	t=4,73, p=0,0001	t=9,04, p=0,0001	t=7,69, p=0,0001	t=5,154, p=0,00001
Через 23 ч 45 мин (n=38)	3,31±0,74*	1,96±0,47*	4,39±1,28	1,35±0,54*
Динамика по отношению к исходному значению, %	+6,36±12,71	+11,24±10,94	+10,95±15,99	+21,0±26,17
t, p	t=2,99, p=0,005	t=6,5, p=0,0001	t=4,02, p=0,0003	t=4,47, p=0,0001
Исходно	3,10±0,69	1,73±0,45	3,94±1,09	1,07±0,40
Через 1 мес (n=27)	3,50±0,93*	1,93±0,49*	4,46±1,17	1,16±0,49
Динамика по отношению к исходному значению, %	+12,78±19,24	+13,1±19,17	+16,48±28,35	+12,85±34,23
t, p	t=3,56, p=0,0014	t=3,73, p=0,0009	t=3,31, p=0,003	t=1,32, p=0,19
Исходно	3,19±0,73	1,82±0,39	4,13±1,02	1,14±0,39
Через 2 мес (n=21)	3,39±,89*	1,99±0,45*	4,67±1,19	1,32±0,52*
Динамика по отношению к исходному значению, %	+5,77±9,49	+9,3±6,62	+14,08±15,51	+16,16±21,79
t, p	t=3,05, p=0,006	t=5,95, p=0,0001	t=3,80, p=0,001	t=3,25, p=0,004
Исходно	3,26±0,69	1,84±0,37	4,17±1,01	1,12±0,36
Через 3 мес (n=19)	3,47±,87*	2,05±0,50*	4,95±1,30	1,35±0,57*
Динамика по отношению к исходному значению, %	+6,12±9,91	+11,68±14,79	+20,76±25,05	+21,8±29,0
t, p	t=2,54, p=0,02	t=3,14, p=0,006	t=3,30, p=0,004	t=2,94, p=0,009

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1-ую секунду; ПОС — пиковая объёмная скорость; МОС₅₀ — максимальная объёмная скорость на уровне ФЖЕЛ 50%.

через 23 ч 45 мин после 1-й ингаляции ГБ на следующий день (–18,5%), через 1 мес (–15,1%) и 3 мес (–16,5%) курсового лечения. Снижение остаточного объёма лёгких как следствие уменьшения «воздушной ловушки» зарегистрировано через 23 ч 45 мин после ингаляции

ГБ, на 30-й день (–16,8%) и 90-й день (–11,2%). Изменение общего сопротивления дыхательных путей и остаточного объёма лёгких связано с бронхолитическим эффектом ГБ.

Изменения общей ёмкости лёгких через сутки, 30, 60 и 90 дней курсового лечения были

Таблица 3. Исходные значения и динамика показателей бодиплетизмографии после 23 ч 45 мин, 30, 60 и 90 дней ингаляции 50 мкг 1 раз в день гликопиррония бромид у больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких (критерий Стьюдента, парное сравнение)

Параметр ФВД	Raw tot, кПа/л/с	ОЕЛ, л	ООЛ, л
Исходно	0,236±0,129	6,25±1,06	2,65±0,08
Через 23 ч 45 мин (n=37)	0,184±0,115	6,24±1,10	2,72±0,80
Динамика по отношению к исходному значению, %	-18,53±24,88	+0,51±0,12	-0,16±29,76
t, p	t=6,4, p=0,0001	p=0,95	p=0,65
Исходно	0,272±0,170	6,35±1,14	2,87±0,90
Через 1 мес (n=27)	0,221±0,146	6,23±1,17	2,41±1,12
Динамика по отношению к исходному значению, %	-15,17±25,56	-1,56±9,05	-16,84±28,19
t, p	t=3,01, p=0,006	p=0,34	t=3,51, p=0,002
Исходно	0,231±0,111	6,23±1,13	2,73±0,65
Через 2 мес (n=21)	0,196±0,074	6,37±1,15	2,52±0,90
Динамика по отношению к исходному значению, %	-10,0±29,02	+3,04±13,8	-3,5±42,31
t, p	t=1,96, p=0,06	p=0,44	p=0,36
Исходно	0,231±0,067	6,35±1,12	2,78±0,65
Через 3 мес (n=19)	0,164±0,060	6,31±1,14	2,46±0,73
Динамика по отношению к исходному значению, %	-16,55±36,68	-0,41±8,21	-11,2±18,27
t, p	t=3,08, p=0,006	p=0,74	t=2,59, p=0,018

Примечание: ФВД — функция внешнего дыхания; Raw tot — общее сопротивление дыхательных путей; ОЕЛ — общая ёмкость лёгких; ООЛ — остаточный объём лёгких.

недостовверными (см. табл. 3), что может быть обусловлено разнонаправленным характером влияния на этот параметр как ГБ, так и морфологических изменений лёгочной ткани в процессе химиотерапии.

Проведён статистический анализ корреляционной связи вентиляционных показателей в разных точках исследования. Выявлена достоверная положительная корреляция динамики ОФВ₁ через 15 мин после однократной ингаляции ГБ в 1-й день с динамикой ОФВ₁ через 30 мин ($r=+0,912$; $p=0,0001$), через 120 мин ($r=+0,913$; $p=0,0001$), через 23 ч 45 мин на 2-й день ($r=+0,578$; $p=0,009$) и через 1 мес лечения ГБ ($r=0,688$; $p=0,001$).

Проведено исследование качества жизни больных по САТ, SF-36, SGRQ исходно и после 3 мес курсового лечения ГБ.

Исходное (до лечения ГБ) значение доменов качества жизни по SF-36 по группе в целом отличалось от популяционных по России [14]: физическое функционирование — $63,9\pm26,3$ балла (по России 77,0); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, — $48,6\pm42,5$ (по России 53,8); ин-

тенсивность боли — $75,5\pm28,4$ (по России 61,3); общее состояние здоровья — $53,0\pm19,1$ (по России 56,5); жизненная активность — $61,5\pm21,1$ (по России 55,1); социальное функционирование — $75,7\pm29,5$ (по России 69,7); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, — $43,2\pm45,7$ (по России 57,2); психическое здоровье — $68,7\pm17,0$ (по России 58,8); физический компонент здоровья — $48,9\pm5,9$; компонент психического компонента здоровья — $53,2\pm9,6$ балла.

Компоненты качества жизни по SGRQ по группе в целом были ниже нормы и составили: симптомы — $51,5\pm19,65$ (норма 9–15); активность (физическая) — $50,6\pm21,44$ (норма 7–12), влияние (негативное влияние на эмоциональное состояние) — $36,1\pm23,85$ (норма 5–7).

В процессе лечения ГБ качество жизни больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ по большинству параметров улучшилось. Общий балл вопроса САТ через 3 мес лечения ГБ снизился на 7,0 баллов с $12,15\pm6,62$ (исходно) до $5,15\pm4,63$ ($t=-5,35$, $p=0,0001$) и стал ниже значимого порога в 10 баллов. Интегральный показатель психического здоровья анкеты SF-36 через 3 мес

лечения ГБ увеличился на 9,2 балла с $46,97 \pm 9,92$ (исходно; $n=19$) до $56,13 \pm 5,61$ (после 3 мес лечения; $t=3,91$, $p=0,001$). В то же время положительная динамика интегрального показателя физического здоровья анкеты SF-36 через 3 мес была незначительной [$+3,5$; соответственно $46,5 \pm 8,4$ ($n=19$) и $49,9 \pm 7,76$ балла ($t=1,69$, $p=1,67$)].

Через 3 мес лечения ГБ отмечено улучшение качества жизни по всем компонентам специфического вопросника SGRQ. Выраженность симптомов снизилась на 21,7 балла: $49,2 \pm 20,95$ ($n=17$) исходно и $27,4 \pm 13,42$ через 3 мес ($t=-5,9$, $p=0,0001$). Показатель снижения физической активности уменьшился на 14,8 балла: $46,6 \pm 18,99$ ($n=17$) исходно и $31,7 \pm 14,57$ через 3 мес ($t=-6,5$, $p=0,0001$). Показатель негативного влияния на эмоциональное состояние снизился на 18,2 балла: $34,4 \pm 21,67$ ($n=17$) исходно и $16,2 \pm 21,19$ через 3 мес ($t=-3,49$, $p=0,003$).

Обсуждение

Проблема коморбидности при ТБЛ очень актуальна. Наряду с ВИЧ-инфекцией, хроническими вирусными гепатитами, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом ХОБЛ относится к наиболее часто выявляемым сопутствующим заболеваниям [3]. У больных ТБЛ наличие ХОБЛ не только усугубляет имеющуюся симптоматику (кашель, общую слабость), но и приводит к развитию дыхательной недостаточности и снижению переносимости физической нагрузки [5].

Специфика БОС при ТБЛ в сочетании с ХОБЛ состоит в том, что сам ТБЛ при хроническом течении, рецидиве приводит к развитию бронхиальной обструкции, тем самым усугубляя обструктивные нарушения, обусловленные ХОБЛ [5]. Клиническая структура исследованной группы полностью отражает эту зависимость — больные вновь выявленным ТБЛ (47,4%), у которых БОС был вызван преимущественно ХОБЛ, были представлены в равной мере хроническим ТБЛ (23,7%) и рецидивом (26,3%), которые стали фактором развития БОС.

Анализ показал, что диагноз ХОБЛ был обоснован, поскольку параметр $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после пробы с бронхолитиком был менее 70%, индекс курильщика в среднем по группе был более 30 (30,9), что свидетельствовало о высоком риске не только ХОБЛ, но и онкологических заболеваний у больных. Средний возраст больных по группе был старше 50 лет (51,3 года), что также характерно для ХОБЛ [13]. Преобладали больные со среднетяжёлой ХОБЛ (68,4%), типом В. По данным компьютерной томографии

высокого разрешения у ~78% была выявлена эмфизема, что наряду с фиброзными и инфильтративными изменениями в лёгких приводило к снижению диффузионной способности лёгких (52,3% д.в.).

В качестве средства бронхолитической терапии нами был использован ГБ, так как ранние исследования показали его эффективность у больных ХОБЛ [12], а возможность назначения длительно действующих антихолинергиков в виде монотерапии отражена в клинических рекомендациях Российского респираторного общества [13].

Исследование динамики параметров ФВД показало, что ГБ у больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ оказывал сходный эффект на состояние бронхиальной проходимости, что и у больных ХОБЛ без ТБЛ [12]. ГБ был эффективен в острой пробе, прирост $ОФВ_1$ через 15 мин ($+15,2\%$) и 30 мин ($+18,3\%$) был выше 12% исходного. Этот эффект достигал пика через 120 мин (22,8%) и держался на клинически значимом уровне через 23 ч 45 мин ($+11,24\%$). Эффект длительного приёма ГБ был также нами выявлен и составил $+9,3\%$ и $+11,7\%$ после 2 и 3 мес лечения соответственно. Результаты нашего исследования подтверждают ранее опубликованные данные об эффективности и характере действия ГБ у больных ХОБЛ [11].

Значимые для диагностики бронхиальной обструкции параметры бодиплетизмографии также положительно отреагировали на лечение ГБ. Так, через 1 и 3 мес произошло достоверное снижение как общего сопротивления дыхательных путей ($-15,17$ и $-16,55\%$ соответственно), так и остаточного объёма лёгких — выраженности «воздушной ловушки» ($-16,84$ и $-11,2\%$).

Положительный эффект ГБ был доказан путём анализа его влияния не только на показатели ФВД, но и на параметры качества жизни и теста САТ, что также согласуется с ранее опубликованными данными [11]. После 3 мес лечения ГБ было отмечено клинически значимое изменение выраженности симптомов ХОБЛ в виде снижения общего балла САТ ($-7,0$ баллов) ниже порога 10 баллов (негативное влияние ХОБЛ на здоровье больных), произошло улучшение качества жизни по SGRQ — снижение симптомов ХОБЛ ($-21,7$), физической активности ($-14,8$), негативного влияния ХОБЛ на эмоциональное состояние ($-18,2$).

Выводы

1. Однократная ингаляция 50 мкг гликопиррония бромида у больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной

болезнью лёгких оказывала положительное влияние в течение дня на параметры внешнего дыхания.

2. Курсовое лечение гликопиррония бромидом ежедневно 50 мкг 1 раз в день в течение 1–3 мес у больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких приводило к улучшению показателей бронхиальной проходимости.

3. Лечение гликопиррония бромидом приводило к улучшению параметров бодиплетизмографии.

4. По результатам использованных нами опросников, гликопиррония бромид оказывал положительное влияние на качество жизни больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких.

5. Гликопиррония бромид можно рекомендовать для курсового лечения больным туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Участие авторов. М.Ф.Я. и А.П.А. — концепция, дизайн исследования, набор материала, анализ данных, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global tuberculosis report 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (access date: 19.09.2021).
2. Сковцова Е.С., Бородулина Е.А., Осадчук А.М. Инфильтративный туберкулёз лёгких, язвенная болезнь желудка и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний). *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2016;94(12):62–66. [Skvortsova ES, Borodulina EA, Osadchuk AM. Infiltrate pulmonary tuberculosis, gastric ulcer and hiv infection (comorbidity and multimorbidity). *Tuberculosis and lung diseases*. 2016; 94(12):62–66. (In Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-12-62-66.
3. Багешева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулёз и ХОБЛ: проблемы коморбидности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014;9(4):329–331. [Bagisheva NV, Mordyk AV, Ivanova OG, Batishcheva TL. Tuberculosis and COPD: the problem of comorbidity. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2014;9(4):329–331. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2014.09092.
4. Шмелёв Е.И., Куклина Г.М. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулёзом лёгких. *Пульмонология*. 2005;(5):39–45. [Shmelev EI, Kuklina GM. Treatment of bronchial obstruction in patients with lung tuberculosis. *Pulmonologiya*. 2005;(5):39–45. (In Russ.)]
5. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и туберкулёз: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы). *Вестник современной клинической меди-*

цины. 2017;10(6):60–70. [Khanin AL, Kravets CL. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: the latest problem in real clinical practice (review). *The Bulletin of contemporary clinical medicine*. 2017;10(6):60–70. (In Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).60-70.

6. Чушкин М.И., Мандрыкин Ю.В., Ярцев С.С., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Качество жизни у лиц, излеченных от туберкулёза лёгких. *Пульмонология*. 2010;(2):88–90. [Chushkin MI, Mandrykin YuV, Yartsev SS, Belevsky AS, Meshcheryakova NN. Quality of life of patients recovered from pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya*. 2010;(2):88–90. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2010-2-88-90.

7. Багешева Н.В., Неганова Ю.А., Неганова Н.А., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л., Безукладова А.С. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и туберкулёз как взаимоотягощающие заболевания. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2015;(6):21–22. [Bagisheva NV, Neganova YuA, Neganova NA, Mordyk AV, Ivanova OG, Batishcheva TL, Bezukladova AS. Chronic obstructive lung disease and tuberculosis as concurrent conditions. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;(6):21–22. (In Russ.)]

8. Багешева Н.В., Мордык А.В., Нестерова К.И., Невесная Е.Ю., Ароян А.Р., Батищева Т.Л. Ингаляционные глюкокортикостероиды в комплексной терапии больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Лечебное дело*. 2020;(3):68–74. [Bagisheva NV, Mordyk AV, Nesterova KI, Nebesnaya EYu, Aroyan AR, Batishcheva TL. Inhaled glucocorticosteroids for complex therapy of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Lechebnoe delo*. 2020;(3):68–74. (In Russ.)]

9. Шмелёв Е.И. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулёзом лёгких. *Международный медицинский журнал*. 2006;(4):54–58. [Shmelev EI. Treatment of bronchial obstruction in patients with pulmonary tuberculosis. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2006;(4):54–58. (In Russ.)]

10. Шмелёв Е.И., Куклина Г.М. Современные принципы лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулёзом лёгких. *Проблемы туберкулёза*. 2001;7:36–40. [Shmelev EI, Kuklina GM. Modern principles of treatment of bronchial obstruction in patients with pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza*. 2001;7:36–40. (In Russ.)]

11. Титова О.Н. Гликопиррония бромид в терапии хронической обструктивной болезни лёгких стабильного течения. *РМЖ*. 2017;(11):808–814. [Titova ON. Glycopyrronium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with stable flow. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017;(11):808–814. (In Russ.)]

12. Miravittles M, Beeh K-M, Altman P. Glycopyrronium for chronic obstructive pulmonary disease: evidence and rationale for use from the GLOW trials. *Clinical Investigation (London)*. 2014;4(12):1095–1111.

13. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелёв Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13–20. [Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Ovcharenko SI, Shmelev EI, Chuchalin AG. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pulmonologiya*. 2017;27(1):13–20. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.

14. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36. *Научно-практическая ревматология*. 2008;(1):36–48.

[Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Rebrov AP, Sorotskaya VN. SF-36 questionnaire population quality of life indices objective. *Rheumatology science and practice*. 2008;(1):36–48. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Яушев Марат Фаридович, докт. мед. наук, проф., каф. фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; umukgmu@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6485-3166>

Алексеев Алексей Петрович, глав. врач, ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулёзный диспансер» МЗ РТ; guz.rkpd@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5334-2133>

Author details

Marat F. Yaushev, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Depart. of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, Russia; umukgmu@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6485-3166>

Alexey P. Alexeev, Chief Physician, Tatarstan Republican Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary; guz.rkpd@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5334-2133>

Эффективность трёхэтапного лечения кератоконуса с коррекцией сопутствующей аметропии

П.М. Магеррамов

Национальный центр офтальмологии им. Зарифы Алиевой,
г. Баку, Азербайджан

Реферат

Актуальность. Кератоконус — прогрессирующее эктатическое заболевание с истончением и выпячиванием роговицы. Характеризуется двусторонним и обычно асимметричным течением, что проявляется формированием иррегулярного астигматизма. В настоящее время используют несколько различных сочетаний методов лечения, чтобы остановить прогрессирование кератоконуса и увеличить остроту зрения.

Цель. Оценить эффективность применения тройного поэтапного лечения при прогрессирующем кератоконусе для стабилизации роговицы, устранения её иррегулярности и достижения максимальной остроты зрения.

Материал и методы исследования. В течение 2017–2019 гг. в Национальном центре офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой применяли тройное комбинированное лечение 48 пациентов (24 женщин и 24 мужчин) с кератоконусом 2–3-й стадии (67 глаз) в возрасте 16–31 года (средний возраст $24,4 \pm 0,21$ года). Оно состояло из интрастромальной имплантации кольца, кросслинкинга роговицы через 24 ч и топографической трансэпителиальной фоторефрактивной кератэктомии через 8 мес. У всех пациентов были проведены комплексные обследования: острота зрения без коррекции и с максимальной коррекцией, авторефрактометрия, бесконтактная тонометрия, топография роговицы, томография, оптическая когерентная томография переднего отрезка, ультразвуковая пахиметрия. Статистическую значимость различий между данными до и после лечения оценивали дисперсионным анализом при помощи программы Excel.

Результаты. Острота зрения без коррекции до операции составляла $0,2 \pm 0,041$ и колебалась в интервале 0,04–0,3. Через 12 мес после операции острота зрения без коррекции существенно улучшилась у всех пациентов, средняя её величина составляла $0,5 \pm 0,048$ и колебалась в интервале 0,2–0,7. Сходное позитивное изменение зарегистрировано по остроте зрения с максимальной коррекцией, которая колебалась в интервале 0,2–0,5 до операции и 0,4–0,8 после операции. После имплантации интракорнеальных колец + кросслинкинга роговицы + топографической фоторефрактивной кератэктомии устранены остаточные рефракционные недочёты роговицы. Значения максимального кератометрического показателя снизились с $46,1\text{--}57,3$ D до $42,1\text{--}49,9$ D (M и SD до операции $50,0 \pm 1,5$ и после операции $45,2 \pm 1,4$; $p=0,009$), астигматизм также уменьшился с $5,25\text{--}9,25$ до $0,5\text{--}3,25$ cyl (M и SD до операции $4,61 \pm 0,50$ и после операции $4,18 \pm 0,48$; $p=0,025$). Никаких осложнений во время операций и в послеоперационном периоде не зарегистрировано.

Вывод. Предлагаемый тройной метод лечения прогрессирующего кератоконуса позволит избежать необходимости в кератопластике и достичь максимальной остроты зрения, минимизировать количество аберраций и остановить прогрессирование кератоконуса.

Ключевые слова: кератоконус, интрастромальные кольца, трансэпителиальная топографическая фоторефрактивная кератэктомия, коллаген-кросслиндинг.

Для цитирования: Магеррамов П.М. Эффективность трёхэтапного лечения кератоконуса с коррекцией сопутствующей аметропии. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):153–159. DOI: 10.17816/KMJ2022-153.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-153

The effectiveness of three-step treatment for keratoconus with correction of associated ametropia

P.M. Maharramov

National Centre of Ophthalmology named after akad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan

Abstract

Background. Keratoconus is a progressive ectatic disease with thinning and bulging of the cornea structure. It is characterized by a bilateral and usually asymmetric course, which is manifested by the formation of irregular astigmatism. Several different combinations of treatments are currently being used to stop the progression of keratoconus and increase visual acuity.

Aim. To assess the effectiveness of three-step treatment for progressive keratoconus to stabilize the cornea, eliminate its irregularity and achieve maximum visual acuity.

Material and methods. A triple combined treatment was applied to 48 patients (24 women and 24 men) with stage 2–3 keratoconus (67 eyes) aged 16–31 years (mean age 24.4 ± 0.21 years) at the National Center of Ophthalmology named after Academician Zarifa Aliyeva between 2017 and 2019. It consisted of intrastromal corneal ring implantation, corneal crosslinking after 24 hours, and topography-guided transepithelial photorefractive keratectomy (PRK) after 8 months. All patients underwent complex examinations: uncorrected visual acuity and best spectacle-corrected visual acuity, autorefractometry, non-contact tonometry, corneal topography, tomography, optical coherence tomography of the anterior segment, ultrasound pachymetry. The statistical significance of the difference between the data before and after treatment was assessed by using analysis of variance in the “data analysis” package of the Microsoft Excel software.

Results. Uncorrected visual acuity before surgery was 0.2 ± 0.041 and ranged between 0.04 and 0.3. Twelve months after surgery, uncorrected visual acuity significantly improved in all patients; its average value was 0.5 ± 0.048 and ranged between 0.2 and 0.7. An improvement was observed in best spectacle-corrected visual acuity, which ranged between 0.2–0.5 before surgery and 0.4–0.8 after surgery. After intrastromal corneal ring implantation + corneal crosslinking + topography-guided transepithelial-PRK, residual refractive errors of the cornea were eliminated. The maximum keratometry (Kmax) decreased from $46.1\text{--}57.3$ D to $42.1\text{--}49.9$ D (M and SD before surgery 50.0 ± 1.5 and after surgery 45.2 ± 1.4 , $p=0.009$), astigmatism also decreased from $5.25\text{--}9.25$ to $0.5\text{--}3.25$ cyl (M and SD before surgery 4.61 ± 0.50 and after surgery 4.18 ± 0.48 , $p=0.025$). No complications were observed during and in the postoperative period.

Conclusion. The three-step treatment of progressive keratoconus will avoid the need for keratoplasty and achieve maximum visual acuity, minimize the number of aberrations and halts the progression of keratoconus.

Keywords: keratoconus, intrastromal rings, transepithelial topographic photorefractive keratectomy, collagen crosslinking.

For citation: Maharramov PM. The effectiveness of three-step treatment for keratoconus with correction of associated ametropia. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):153–159. DOI: 10.17816/KMJ2022-153.

Актуальность

Кератоконус — прогрессирующее эктатическое заболевание с истончением и выпячиванием роговицы. Характеризуется двусторонним и обычно асимметричным течением, что проявляется формированием иррегулярного астигматизма. Заболевание прогрессирует от подросткового возраста до 3–4-го десятилетия жизни, в последнее время возрастным пределом заболевания считают 8–38 лет.

При кератоконусе широко используют жёсткие газопроводящие или гибридные контактные линзы, но для предотвращения прогрессирования заболевания необходимо прибегать к хирургическим методам [1–5]. Цель хирургического лечения заключается в том, чтобы остановить прогрессирование эктазии, устранить иррегулярность роговицы, свести к минимуму

рефракционные показатели и увеличить остроту зрения. Для остановки прогрессирования и стабилизации роговицы широко применяют корнеальный кросслинкинг. Имплантация интракорнеальных колец необходима для снижения иррегулярного астигматизма. Топографическая трансэпителиальная фоторефрактивная кератэктомия и имплантация интраокулярной линзы служат альтернативными методами хирургического исправления остаточных рефракционных цифр [6–10].

Во время имплантации интрастромального кольца центральная область роговицы уплощается. В центральной 5-миллиметровой оптической зоне разница между показателями астигматизма вдоль каждого меридиана сводится к минимуму. Вершина роговицы, которая была смещена вследствие парацентральной

эктазии, возвращается в своё физиологическое положение [11, 12].

Во время корнеального кросслинкинга образование прочных связей между молекулами коллагена в роговице приводит к образованию твёрдых фибрилл и ламелл. Это приводит к реконструкции пластин роговицы и окружающей матрицы, укрепляя связи между клетками и волокнами. Этот метод считают важной процедурой в предотвращении прогрессирования эктазии [13, 14].

Кератоциты и пластинки, сформировавшиеся после кросслинкинга, достигают своей морфофункциональной плотности по количеству и качеству через 8 мес. После обеспечения полной стабильности роговицы остаточную рефракцию можно устранить путём топографической абляции (топографической фоторефрактивной кератэктомии) или имплантацией соответствующей интраокулярной линзы [9–11, 14].

В настоящее время в мире офтальмологии используют несколько различных в последовательности сочетаний методов лечения, чтобы остановить прогрессирование кератоконуса и увеличить остроту зрения. В каждом случае целью бывает повышение остроты зрения пациента с коррекцией или без неё и предотвращение необходимости в кератопластике [12–14].

Цель

Цель исследования — оценить эффективность применения тройного поэтапного лечения при прогрессирующем кератоконусе для стабилизации роговицы, устранения её иррегулярности и достижения максимальной остроты зрения.

Материал и методы исследования

В течение 2017–2019 гг. в Национальном центре офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой (г. Баку) применяли тройное комбинированное лечение 48 пациентов (67 глаз). Оно состояло из интрастромальной имплантации кольца, кросслинкинга роговицы через 24 ч и топографической трансэпителиальной фоторефрактивной кератэктомии через 8 мес. У всех пациентов были проведены комплексные обследования: острота зрения без коррекции и с максимальной коррекцией, авторефрактометрия TOMEY RC-5000, бесконтактная тонометрия TOMEY FT-1000, топография роговицы Pentacam, Wavelight Oculyzer (ALCON), топография Topolyzer VARIO (ALCON), оптическая когерентная томография переднего отрезка Cirrus HD-OCT 5000 (Zeiss, Германия), ультразвуковая пахиметрия.

В обследуемую группу вошли 24 женщины и 24 мужчины с кератоконусом 2–3-й стадии по классификации М. Amsler [15]. Возрастной диапазон пациентов составлял 16–31 год (средний возраст $24,4 \pm 0,21$ года).

В исследование были включены больные с прозрачной центральной оптической зоной и толщиной самой тонкой части роговицы более 400 мкм. У этих пациентов острота зрения без коррекции составляла 0,04–0,3, а с максимальной коррекцией — 0,2–0,5.

Хирургическая техника. Под местной анестезией создавали тоннель с внутренним диаметром 4,4 мм и внешним диаметром 5,6 мм с использованием фемтосекундного лазера WaveLight (FS200). Интрастромальное кольцо KeraRing (Mediphacos, Belo Horizonte, Brazil) имплантировали в каждый глаз на глубине 80% от самой тонкой части роговицы, соответствующей толщине роговицы и осям меридиана (рис. 1, 2).

Через 24 ч после имплантации керарингов была проведена дезэпителизация роговицы в 7-миллиметровой зоне под местной анестезией. 0,1% раствор рибофлавина инстиллировали на роговицу (рибофлавин Medio Cross) 30 мин, используя UV-X, 6 этапов по 5 мин. В конце операции накладывали контактную линзу. Таким образом с помощью колец мы создали максимальное уплощение центральной зоны роговицы и укрепили её кросслинкингом.

Изменения кератометрических и рефракционных показателей роговицы у пациентов находились под регулярным наблюдением в течение 8 мес. После получения стабильных рефракционных результатов была проведена топографическая фоторефрактивная кератэктомия для коррекции рефракционных остаточных цифр и достижения максимального зрения. Во время топографической фоторефрактивной кератэктомии эпителий роговицы был механически удалён под местной анестезией. После этого выполнена абляция (фоторефрактивная кератэктомия на строуме) по стандартной методике.

Статистическая обработка полученных данных остроты зрения и кератометрических измерений проведена методами анализа количественных показателей, рассчитаны медиана, средняя величина, дисперсия и стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между данными до и после лечения оценивали дисперсионным анализом при помощи пакета анализа данных программы Excel [16].

Результаты

Показатели остроты зрения и кератометрии до и после этапного лечения приведены в табл. 1.

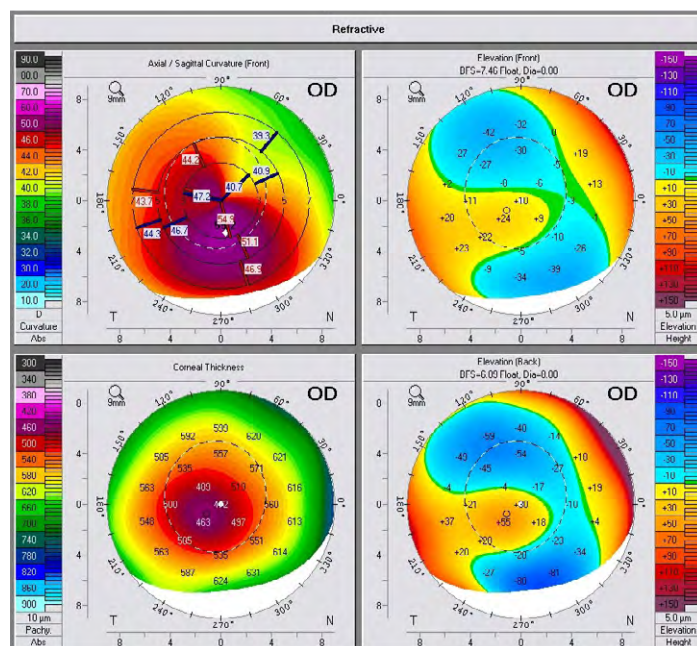


Рис. 1. Первичная топография пациента с кератоконусом

Острота зрения без коррекции до операции составляла $0,2 \pm 0,041$ и колебалась в интервале $0,04-0,3$. Через 12 мес после операции острота зрения без коррекции существенно улучшилась у всех пациентов, её средняя величина составляла $0,5 \pm 0,048$ и колебалась в интервале $0,2-0,7$. Сходное позитивное изменение зарегистрировано по остроте зрения с максимальной коррекцией, которая колебалась в интервале $0,2-0,5$ до операции и $0,4-0,8$ после операции.

Во время топографических исследований после имплантации интракорнеальных колец + корнеального кросслинкинга отмечено значительное уменьшение разницы между значениями кератометрического показателя вдоль каждого меридиана. По данным Pentacam выявлено увеличение угла передней камеры с $32,24 \pm 4,12^\circ$ до $34,18 \pm 2,35^\circ$ и уменьшение глубины передней камеры с $3,47 \pm 0,21$ до $3,28 \pm 0,24$ мм. Таким образом, разница $45,0-51,9$ D снизилась до $42,7-45,7$ D. После имплантации интракорнеальных колец + корнеального кросслинкинга + топографической фоторефрактивной кератэктомии устранены остаточные рефракционные недочёты роговицы (рис. 3).

После проведённого нами комбинированного лечения также произошло снижение и рефрактометрических показателей. После имплантации интракорнеальных колец + корнеального кросслинкинга острота зрения повышалась в соответствии со стабилизацией рефракции, а после топографической фоторефрактивной кератэктомии удалось устранить оста-

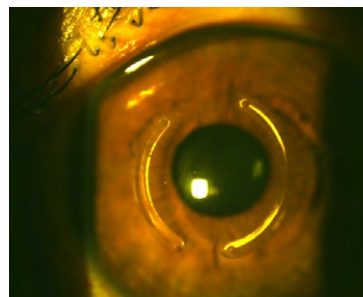


Рис. 2. Имплантированные интракорнеальные сегменты

точный рефракционный астигматизм и повысить остроту зрения до максимальных значений. Анализ пахиметрических результатов выявил, что толщина роговицы до проведения топографо-трансэпителиальной фоторефрактивной кератэктомии в центре уменьшилась с $455,2 \pm 17,12$ нм до $416,35 \pm 19,23$ нм, что позволяло устранять рефракционные недочёты максимум в 50 мкм.

Значения $K_{\max}$ снизились с $46,1-57,3$ D до $42,1-49,9$ D (M и SD до операции $50,0 \pm 1,5$ и после операции $45,2 \pm 1,4$; $p=0,009$), астигматизм также уменьшился с $5,25-9,25$ cyl до $0,5-3,25$ cyl (M и SD до операции $4,61 \pm 0,50$, после операции $4,18 \pm 0,48$; $p=0,025$). Сравнение показателей сферической и цилиндрической рефракции и важнейших кератометрических коэффициентов до и после операции также подтверждает достижение стойкого улучшения функционального состояния органа зрения. Причём никаких осложнений во время операции и в послеоперационном периоде не было.

Таблица 1. Динамика показателей остроты зрения и кератометрических коэффициентов до и через 8 мес после поэтапного применения интрастромальной имплантации кольца, кросслинкинга роговицы и топографической трансэпителиальной фоторефрактивной кератэктомии (48 пациентов, 67 глаз)

Показатели	До операции, M±SD	После операции, M±SD	p
Угол передней камеры	32,24±4,12	34,18±2,35	0,014
Глубина передней камеры, мм	3,47±0,21	3,28±0,24	0,045
Толщина роговицы в центре, нм	455,2±17,12	416,35±19,23	0,009
K _{max} (D)	50,0±1,5	45,2±1,4	0,009
Астигматизм (интервал)	4,61±0,50	4,18±0,48	0,025
Острота зрения без коррекции	0,2±0,041	0,5±0,048	0,014
Острота зрения с максимальной коррекцией	0,4±0,09	0,6±0,12	0,048
Цилиндрическая рефракция	-6,11±1,52	-2,11±0,14	0,008
Сферическая рефракция	-13,38±2,15	-9,98±2,12	0,013
Сферический эквивалент (D)	-5,48±0,32	5,14±0,30	0,035
Кератометрия передней поверхности на крутой оси (D)	48,0±2,61	42,2±1,94	0,008
Кератометрия задней поверхности на крутой оси (D)	-8,04±0,21	7,66±0,24	0,045
Объем роговицы, мм ³	55,8±0,8	53,4±0,8	0,033
Индекс дисперсии	94,8±14,0	76,81±9	0,012
Индекс вертикальной асимметрии	1,11±0,12	0,78±0,11	0,037
Индекс кератоконуса	1,28±0,06	1,18±0,03	0,041
Индекс регулярности	1,28±0,24	0,89±0,18	0,009
Индекс асимметрии поверхности	2,8±0,21	2,0±0,02	0,045

Примечание: M — средняя величина; SD — стандартное отклонение; K_{max} — максимальный кератометрический показатель.

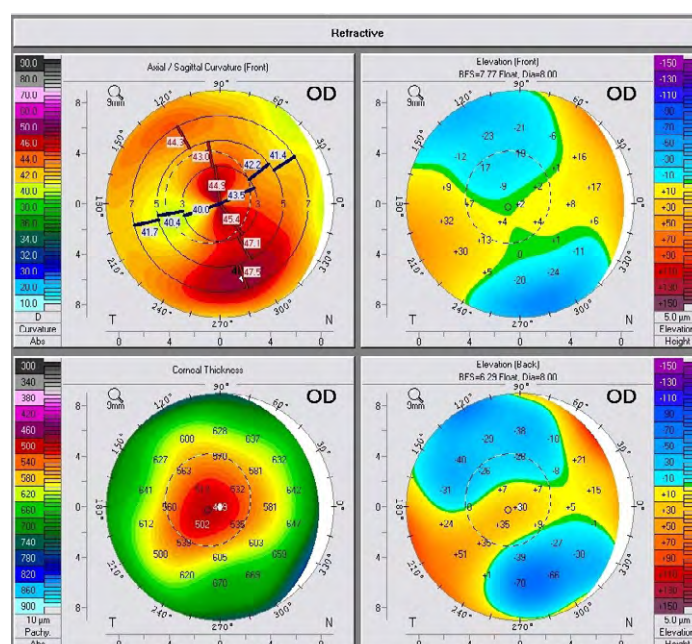


Рис. 3. Конечная топография того же больного после трёхэтапной процедуры

Обсуждение

Известно, что одномоментное проведение кросслинкинга роговичного коллагена позволяет приостановить прогрессирование кератоконуса, механизм которого хорошо изучен. Изолированное применение имплантации интрастромальных роговичных колец также даёт возможность получить хороший результат иным механизмом. Третье направление в лечении кератоконуса — топографическая фоторефрактивная кератэктомия, позволяющая изменить кривизну внешней поверхности роговицы, что обеспечивает позитивный рефракционный эффект. Сочетанием этих методов в различных вариантах получены оптимальные результаты [9–11, 14]. Комбинированным применением этих трёх методов, по данным Efehan Coshkunseven [14], достигают более надёжных результатов, хотя автор наблюдал небольшое количество пациентов.

В нашей работе объём наблюдения больше и критерии эффективности лечения обширные, они показывают положительные изменения как со стороны остроты зрения ($с\ 0,2\pm0,041$ до $0,5\pm0,048$), так и со стороны рефракционного эффекта (цилиндрическая рефракция $с\ -6,11\pm\pm1,52$ до $-2,11\pm0,14$, сферическая рефракция $с\ -13,38\pm2,15$ до $-9,98\pm2,12$).

Таким образом, после трёх операций острота зрения у пациентов без коррекции и с максимальной коррекцией ($с\ 0,4\pm0,09$ до $0,6\pm0,12$) увеличилась по сравнению с исходными показателями. Кератометрические, рефракционные показатели были снижены (см. табл. 1).

В дополнение к предотвращению прогрессирования эктазии во время кератоконуса обновление формы роговицы, то есть уменьшение центральной кривизны и устранение иррегулярности роговицы, позволяет нам достичь высоких результатов в лечении этой болезни. Коррекция остаточной рефракционной аметропии, топографической фоторефрактивной кератэктомии с целью достижения максимальной остроты зрения позволяет добиться более качественной остроты зрения.

Выводы

1. Поэтапное лечение при кератоконусе с применением интракорнеальных имплантатов, роговичного кросслинкинга и топографической фоторефрактивной кератэктомии позволяет улучшить биомеханические свойства и форму роговицы, что ассоциируется с изменениями кератометрических параметров, уменьшением астигматизма и повышением остроты зрения.

2. Результаты, полученные на сроке наблюдения 8 мес после проведённого лечения, позволяют нам рекомендовать данный метод лечения прогрессирующего кератоконуса.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Результаты лечения кератоконуса методом имплантации интрастромальных роговичных колец MyoRing в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена. *Офтальмохирургия*. 2012;(4):6–9. [Bikbov MM, Bikbova GM. Intrastromal corneal myorings with corneal collagen cross-linking in keratoconus treatment. *Oftalmokhirurgiya*. 2012;(4):6–9. (In Russ.)]
2. Синицын М.В., Паштаев Н.П., Поздеева Н.А. Имплантация интрастромальных роговичных колец MyoRing при кератоконусе. *Вестник офтальмологии*. 2014;(4):123–126. [Sinitsyn MV, Pashtaev NP, Pozdeeva NA. Corneal intrastromal myoring implantation in keratoconus. *Vestnik oftalmologii*. 2014;(4):123–126. (In Russ.)]
3. Agrawal V. Long-term results of cornea collagen cross-linking with riboflavin for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):430. DOI: 10.4103/0301-4738.116072.
4. Усубов Э.Л., Биккузин Т.И., Казакбаева Г.М. Коррекция роговичного астигматизма при кератоконусе торическими ИОЛ (обзор литературы). *Точка зрения. Восток — Запад*. 2015;(1):50–53. [Usubov EL, Bikkuzin TI, Kazakbaeva GM. Correction of corneal astigmatism in keratoconus with toric IOLs (literature review). *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2015;(1):50–53. (In Russ.)]
5. Chang CY, Hersh PS. Corneal collagen cross-linking: a review of 1-year outcomes. *Eye Contact Lens*. 2014;40(6):345–352. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000094.
6. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014;121(4):812–821. DOI: 10.1016/j.optha.2013.10.028.
7. Абдулalieva Ф.И., Аскеров Е.Ф., Хыдырова Н.Э. Отдалённые результаты топографически ориентированной фоторефракционной кератэктомии с последующим кросслинкингом роговицы в лечении кератоконуса. *Офтальмология*. 2017;(3):46–50. [Abdulaliyeva FI, Askerov EF, Khidirova NE. Long-term results of topography-oriented photorefractive keratoablation followed by corneal crosslinking in the treatment of keratoconus. *Oftalmologiya (Azerbaijan)*. 2017;(3):46–50. (In Russ.)]
8. Giacomini NT, Mello GR, Medeiros CS, Kiliç A, Serpe CC, Almeida HG, Kara-Junior N, Santhiago MR. Intracorneal ring segments implantation for corneal ectasia. *J Refract Surg*. 2016;32(12):829–839. DOI: 10.3928/1081597X-20160822-01.
9. Torquetti L, Cunha P, Luz A, Kwitko S, Carrion M, Rocha G, Signorelli A, Coscarelli S, Ferrara G, Bicalho F, Neves R, Ferrara P. Clinical outcomes after implantation of 320-Arc length intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *Cornea*. 2018;37(10):1299–1305. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001709.

10. Ibrahim O, Elmassry A, Said A, Abdalla M, El Hen-nawi H, Osman I. Combined femtosecond laser-assisted intracorneal ring segment implantation and corneal collagen cross-linking for correction of keratoconus. *Clin Ophthalmol.* 2016;22(10):521–526. DOI: 10.2147/OPTH.S97158.

11. Heikal MA, Abdelshafy M, Soliman TT, Hamed AM. Refractive and visual outcomes after Keraringintraströmäl corneal ring segment implantation for keratoconus assisted by femtosecond laser at 6 months follow-up. *Clin Ophthalmol.* 2016;23(11):81–86. DOI: 10.2147/OPTH.S120267.

12. Padmanabhan P, Radhakrishnan A, Venkataraman AP, Gupta N, Srinivasan B. Corneal changes following collagen cross linking and simultaneous topography guided photoablation with collagen cross linking for keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(2):229–235. DOI: 10.4103/0301-4738.111209.

13. Al-Tuwairqi WS, Osuagwu UL, Razzouk H, Ogbuehi KC. One-year clinical outcomes of a two-step surgical management for keratoconus-topography-guided photorefractive keratectomy/cross-linking after intrastromal corneal ring implantation. *Eye Contact Lens.* 2015;41(6):359–366. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000135.

14. Couskuseven E. Combined treatment for keratoconus. *Ophthalmology Times Europe.* 2011;7(6):1045–1047.

15. Amsler M. La notion du k ratoc ne. *Bull Soc Franc Ophthalmol.* 1951;64:272–275.

16. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999. 459 с. [Stenton G. *Mediko-biologicheskaya statistika.* (Biomedical statistics.) Moskva: Praktika; 1999. 459 p. (In Russ.)]

Сведения об авторе

Магеррамов Полад Магеррам оглы, PhD по медицине, зав. отдел хирургии и трансплантации роговицы, Национальный центр офтальмологии им. Зарифы Алиевой, Азербайджан; Statya2021@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7211-0343>

Author details

Polad M. Maharramov, PhD Med., Head, Depart. of Surgery and corneal transplantation, NOC named after Z. Aliyeva, Azerbaijan; Statya2021@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7211-0343>

DOI: 10.17816/KMJ2022-160

Как часто вы должны посещать стоматолога для профилактического осмотра? (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Как часто вы должны посещать стоматолога для профилактического осмотра?». Оригинальная публикация: Fee PA, Riley P, Worthington HV, Clarkson JE, Boyers D, Beirne PV. Recall intervals for oral health in primary care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020, Issue 10. Art. No.: CD004346. DOI: 10.1002/14651858.CD004346.pub5.

Recall intervals for oral health in primary care patients (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Fee PA, Riley P, Worthington HV, Clarkson JE, Boyers D, Beirne PV. Recall intervals for oral health in primary care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 10. Art. No.: CD004346. DOI: 10.1002/14651858.CD004346.pub5.

Зачем проводить стоматологический осмотр?

Стоматологический осмотр помогает поддерживать здоровье полости рта и позволяет стоматологу определить, нет ли у вас проблем с зубами. Это позволит вашему стоматологу устранить любые проблемы на ранней стадии, а ещё лучше — предотвратить их развитие. Если оставить проблемы без лечения, то в будущем их будет сложнее лечить.

Что происходит во время осмотра? На каждом осмотре ваш стоматолог обычно:

- осматривает ваши зубы, десны и полость рта;
- расспрашивает о вашем общем состоянии здоровья и о том, были ли у вас какие-либо проблемы с зубами, полостью рта или дёснами с момента вашего последнего осмотра;
- консультирует вас о привычках чистки зубов, а также о вашем питании, курении и употреблении алкоголя;
- при необходимости рекомендует необходимое лечение любых стоматологических проблем.

После осмотра стоматолог порекомендует вам дату следующего осмотра. Традиционно осмотры рекомендуется проводить каждые 6 мес. Однако некоторые люди подвержены повышенному риску развития стоматологических проблем и могут нуждаться в более частых осмотрах, в то время как другим такие частые осмотры могут не потребоваться.

Почему мы подготовили этот Кокрейновский обзор? Проведение осмотров каждые

6 мес может помочь сохранить здоровье полости рта и избежать проблем с зубами в будущем, но также может привести к ненужным стоматологическим процедурам. Однако если посещать стоматологические осмотры реже, это может привести к тому, что проблемы с зубами усугубятся и приведут к сложному и дорогостоящему лечению и уходу.

Мы хотели определить оптимальный промежуток времени между стоматологическими осмотрами.

Что мы сделали? Мы провели поиск на предмет рандомизированных контролируемых исследований, в которых людям случайным образом назначали различные временные интервалы между осмотрами. Рандомизированные контролируемые исследования обычно дают наиболее надёжные доказательства.

Дата поиска: мы включили данные, опубликованные к 17 января 2020 г.

Что мы нашли. Мы нашли 2 исследования с участием 1736 человек, которые регулярно проходили стоматологические осмотры. 1 исследование было проведено в государственной стоматологической клинике Норвегии среди детей и взрослых в возрасте до 20 лет. В нём сравнивали 12-месячные (ежегодные) и 24-месячные осмотры (раз в 2 года), а результаты оценивали через 2 года.

Другое исследование было проведено среди взрослых в 51 стоматологической клинике

в Великобритании. В нём сравнивали осмотры раз в полгода, раз в 24 мес и осмотры с учётом риска (когда время между осмотрами устанавливали стоматологи в зависимости от риска развития стоматологических заболеваний у конкретного человека), а результаты оценивали через 4 года.

В этих исследованиях изучали, как влияют различные интервалы времени между осмотрами на:

- сколько людей страдают кариесом;
- сколько поверхностей зубов было поражено кариесом;
- заболевания дёсен (процент кровоточащих участков на дёснах);
- качество жизни, связанное со здоровыми зубами и дёснами.

Ни в одном из исследований не измеряли другие потенциальные нежелательные эффекты.

Каковы результаты нашего обзора?

У взрослых людей разница между полугодовыми осмотрами и осмотрами с учётом риска в отношении кариеса (число поражённых поверхностей зубов), заболеваний дёсен и качества жизни через 4 года была практически нулевой, или её не было вовсе; и, вероятно, не было какой-либо разницы в том, сколько людей имели умеренный или обширный кариес.

Вероятно, разница между 24-месячными (раз в 2 года) и полугодовыми осмотрами или осмотрами с учётом риска в отношении кариеса (число людей и число поражённых поверхностей зубов), заболеваний дёсен или самочувствия могла быть незначительной и вовсе отсутствовала в отношении того, у скольких людей был умеренный или обширный кариес.

Мы не нашли достаточно надёжных доказательств о влиянии 12-месячных (1 раз в год) и 24-месячных (1 раз в 2 года) осмотров детей и подростков через 2 года. Это связано с проблемами методов проведения исследований.

Насколько надёжны эти результаты? Мы уверены, что разница между полугодовыми осмотрами и осмотрами с учётом риска у взрос-

лых в отношении числа поверхностей зубов с кариесом, заболеваний дёсен и качества жизни мала или её нет вовсе.

Мы умеренно уверены, что разница между 24-месячными осмотрами (1 раз в 2 года) и полугодовыми осмотрами или осмотрами с учётом риска в отношении числа поверхностей зубов с кариесом, заболеваний дёсен и качества жизни мала или её нет вовсе.

Выводы. Посещают ли взрослые стоматологи для осмотра каждые 6 мес или через индивидуальные промежутки времени, основанные на оценке стоматологом риска развития стоматологических заболеваний, не влияет на кариес, заболевания дёсен или качество жизни. Более длительные интервалы (до 24 мес) между осмотрами могут не влиять негативно на эти исходы.

В настоящее время не существует достаточно надёжных доказательств того, как часто дети и подростки должны посещать стоматолога для профилактического осмотра.

Заметки по переводу

Перевод: Зиганшин А.У. Редактирование: Зиганшина Л.Е. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia — Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

Обзор следует цитировать таким образом:

Fee PA, Riley P, Worthington HV, Clarkson JE, Bowers D, Beirne PV. Recall intervals for oral health in primary care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020, Issue 10. Art. No.: CD004346. DOI: 10.1002/14651858.CD004346.pub5.

Ссылки:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053198/>
https://www.cochrane.org/ru/CD004346/ORAL_kak-chasto-vy-dolzheny-poseshchat-stomatologa-dlya-profilakticheskogo-osmotra

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

DOI: 10.17816/KMJ2022-162

Рутинный скейлинг и полировка для здоровья пародонта у взрослых (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Рутинный скейлинг и полировка для здоровья пародонта у взрослых». Оригинальная публикация: Lamont T, Worthington HV, Clarkson JE, Beirne PV. Routine scale and polish for periodontal health in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018, Issue 12. Art. No.: CD004625. DOI: 10.1002/14651858.CD004625.pub5

Routine scale and polish for periodontal health in adults (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Lamont T, Worthington HV, Clarkson JE, Beirne PV. Routine scale and polish for periodontal health in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018, Issue 12. Art. No.: CD004625. DOI: 10.1002/14651858.CD004625.pub5

Вопрос обзора. В этом обзоре были изучены доказательства эффектов рутинного скейлинга (снятия зубных отложений) и полировки. Он был подготовлен авторами, работающими с Группой Кокрейн по здоровью полости рта, чтобы оценить эффекты рутинного скейлинга и полировки у здоровых взрослых; установить, влияют ли различные временные интервалы между процедурами на эти эффекты; и сравнить эффективность лечения, проводимого стоматологом (дантистом), по сравнению с зубным терапевтом или гигиенистом.

Этот обзор обновляет версию, опубликованную в 2013 г., и доказательства актуальны по состоянию на 10 января 2018 г.

Актуальность. Скейлинг и полировка удаляют зубные отложения, такие как зубной налёт и зубной камень, с поверхностей зубов. Со временем регулярное удаление этих отложений может уменьшить выраженность гингивита (лёгкая форма заболевания дёсен) и предотвратить прогрессирование периодонтита (тяжёлое заболевание дёсен). Рутинный скейлинг и полировку иногда называют «профилактикой», «профессиональным механическим удалением зубного налёта» или «инструментацией пародонта».

Многие стоматологи или гигиенисты регулярно выполняют эти процедуры у большинства пациентов, даже если у пациентов низкий риск развития заболеваний дёсен. Вопрос о том, насколько эффективны скейлинг и полировка,

а также какой интервал между этими процедурами является наиболее оптимальным, остаётся предметом дискуссий. Скейлинг является инвазивной процедурой и связан с рядом негативных побочных эффектов, включая повреждение поверхности зубов и чувствительность зубов.

Для целей этого обзора «рутинный скейлинг и полировка» заключались в скейлинге и полировке зубов и корней зубов для удаления зубного налёта (главным образом бактерий) и зубного камня. Зубной камень настолько твёрдый, что его невозможно удалить только лишь с помощью чистки зубов, а скейлинг и полировка вместе с зубным налётом удаляют другие отложения и пятна на зубах. Скейлинг или удаление отвердевших отложений выполняется с помощью специально разработанных стоматологических инструментов или ультразвуковых скалеров, а полировка выполняется механическим способом с использованием специальных паст.

В этом обзоре мы включили скейлинг выше и ниже уровня дёсен; однако мы исключили любые хирургические процедуры на дёснах, химическую промывку пространства между десной и зубом (карманы) и обработку (чистку, шлифовку) корня, что является более интенсивной процедурой, чем простой скейлинг.

Характеристика исследований. Мы включили в наш обзор 2 исследования с участием 1711 человек. Оба исследования включали взрослых без тяжёлого периодонтита, которые

регулярно посещали стоматологов в Великобритании. Исследования были проведены в общей стоматологической практике, что является наиболее подходящими условиями для оценки «рутинного скейлинга и полировки». В одном исследовании измеряли исходы через 24 мес, а в другом — через 36 мес.

Основные результаты. В исследованиях обнаружили незначительные различия (либо отсутствие различий) между регулярными плановыми скейлингом и полировкой по сравнению с отсутствием запланированных скейлинга и полировки при ранних признаках заболевания дёсен (гингивит или кровоточащие дёсны, отложения зубного налёта, зондирование глубины десневых карманов). Было небольшое уменьшение в уровне образования зубного камня, но оставалась неопределённость, является ли это значимым для пациентов или их стоматологов.

Участники, получившие 6-месячное и 12-месячное лечение, включающее скейлинг и полировку, сообщали, что по ощущениям их зубы стали чище, чем те участники, у которых не было запланированного лечения. Однако, по всей видимости, между группами не было различий с точки зрения качества жизни.

Доступные доказательства по затратам на лечение были неопределёнными.

Ни в одном из исследований не оценивали побочные эффекты (такие как повреждение поверхности зубов и чувствительность зубов), изменения в уровне прикрепления, потерю зубов или неприятный запах изо рта. Ни в одном из исследований не сравнивали скейлинг и полировку в зависимости от того, какие специалисты выполняли эти процедуры, дантист (стоматолог), зубной терапевт или гигиенист.

Определённость доказательств. Мы оценили определённость доказательств как высокую в отношении гингивита, глубины зондирования десневых карманов, зубного камня и качества жизни, но как низкую в отношении зубного налёта и от низкой до очень низкой — в отношении восприятия пациентом чистоты полости рта. Определённость доказательств в отношении затрат была очень низкой. Высокая определённость доказательств в отношении гингивита означает, что мы можем быть уверены, что рутинный скейлинг и полировка незначительно уменьшают признаки лёгкого заболевания дёсен при оценке их состояния в период до 3 лет.

Заметки по переводу

Перевод: Юдина Е.В. Редактирование: Зиганшина Л.Е. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia — Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

Обзор следует цитировать таким образом:

Lamont T, Worthington HV, Clarkson JE, Beirne PV. Routine scale and polish for periodontal health in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018, Issue 12. Art. No.: CD004625. DOI: 10.1002/14651858.CD004625.pub5

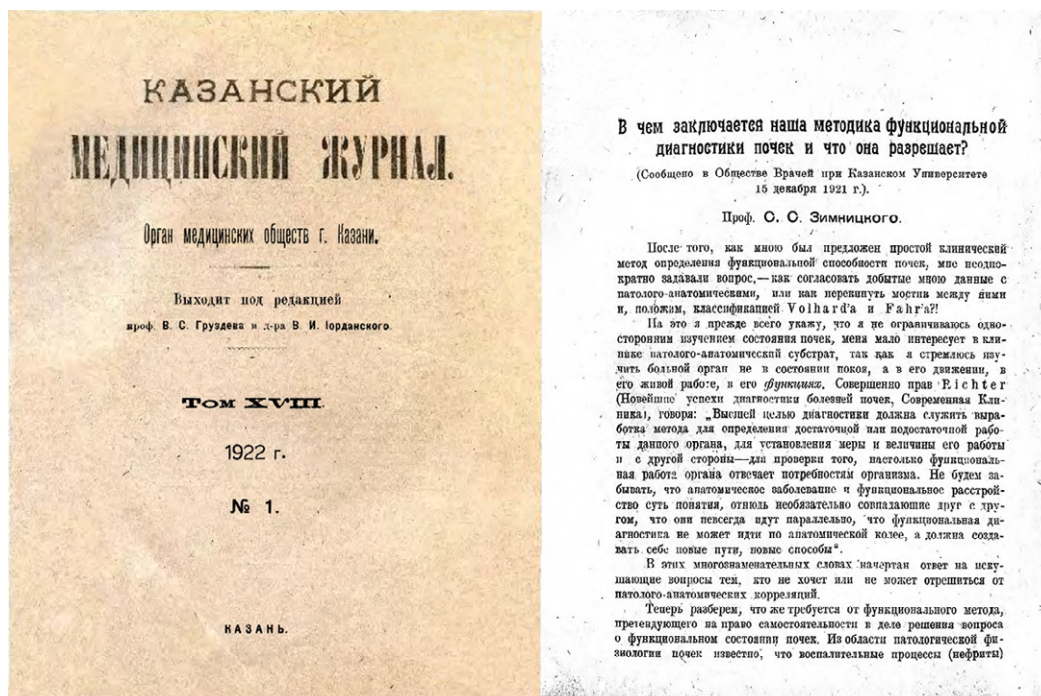
Ссылки

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24197669/>
https://www.cochrane.org/ru/CD004625/ORAL_rutinyy-skeyling-i-polirovka-dlya-zdorovya-parodonta-u-vzroslyh

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

В чём заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает?

С.С. Зимницкий



Аннотация

Настоящая публикация представляет собой перепечатывание статьи профессора С.С. Зимницкого «В чём заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает?», опубликованной в «Казанском медицинском журнале» в 1922 г. Перепечатывание осуществляется в рамках подготовки к празднованию 150-летия первого выпуска «Дневника общества врачей города Казани», правопреемником которых стал «Казанский медицинский журнал». Оригинальная публикация: Зимницкий С.С. В чём заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает? *Казанский медицинский журнал*. 1922. Т. 18. №1. С. 54–62.

Abstract

This publication is a reprint of an article by Prof. S.S. Zimnitsky “What is our method of functional diagnosis of the kidneys and what does it allow?”, Published in the Kazan Medical Journal in 1922. Reprinting is carried out in preparation for the celebration of the 150th anniversary of the first issue of the Diary of the Kazan Doctors’ Society, the assignee of which is the Kazan Medical Journal. Original publication: Zimnitsky S.S. What is our method of functional kidney diagnostics and what does it allow? *Kazan Medical Journal*. 1922. Vol. 18. N. 1. P. 54–62.

В чем заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает?

(Сообщено в Обществе Врачей при Казанском Университете
15 декабря 1921 г.).

Проф. С. С. Зимницкого.

После того, как мною был предложен простой клинический метод определения функциональной способности почек, мне неоднократно задавали вопрос, — как согласовать добытые мною данные с патолого-анатомическими, или как перекинуть мостик между ними и, пожалуй, классификацией Volhard'a и Fahr'a?!

На это я прежде всего укажу, что я не ограничиваюсь односторонним изучением состояния почек, меня мало интересует в клинике патолого-анатомический субстрат, так как я стремлюсь изучить больной орган не в состоянии покоя, а в его движении, в его живой работе, в его *функциях*. Совершенно прав Richter (Новейшие успехи диагностики болезней почек, Современная Клиника), говоря: „Высшей целью диагностики должна служить выработка метода для определения достаточной или недостаточной работы данного органа, для установления меры и величины его работы и с другой стороны — для проверки того, настолько функциональная работа органа отвечает потребностям организма. Не будем забывать, что анатомическое заболевание и функциональное расстройство суть понятия, отнюдь необязательно совпадающие друг с другом, что они не всегда идут параллельно, что функциональная диагностика не может идти по анатомической колее, а должна создавать себе новые пути, новые способы“.

В этих многозначительных словах начертан ответ на искушающие вопросы тем, кто не хочет или не может отрешиться от патолого-анатомических корреляций.

Теперь разберем, что же требуется от функционального метода, претвдующего на право самостоятельности в деле решения вопроса о функциональном состоянии почек. Из области патологической физиологии почек известно, что воспалительные процессы (нефриты)

вызывают ряд нарушений в функциях органа. Что же надо изучить для суждения о состоянии функции почек?

- 1) Общую выделительную их способность.
- 2) Разводящую и концентрирующую способность почек (Verdünnungs- und Konzentrationsfähigkeit).
- 3) Состояние выделительной работы их (раздражимость, норма, угнетение—Erregbarkeit, Uebererregbarkeit, Ueberempfindlichkeit, Torpor).
- 4) Характер выделительной работы (васкулярная или канальцевая гипостепурия и т. д.).
- 5) Степень приспособляемости в работе к обычным или исключительным запросам (Akkommodationsbreite).

Из этих заданий видно, что от методики требуется ответ на целый ряд запросов. К решению их можно было бы подойти путем отдельных опытов; но биологический исчерпывающий метод, могущий претендовать на жизненность, должен заключать в себе сразу ответы на все запросы. Только одновременное разрешение этих вопросов имеет ценность для выяснения характера, свойств и качеств работы почек. Отдельные же опыты, давая ответы на отдельные запросы, будучи поставлены разновременно, не охватывают цельной т. е. общей, содружественной работы сосудистого и канальцевого аппарата почек и потому не дают точного представления о ходе общей работы. Поэтому они и неприемлемы. Кроме того сама болезнь не есть нечто immobile, почему и опыты (с водой, концентрацией, солью и др.), требующие для своего производства времени, не могут дать общего ответа на запросы, а только частные, и то для различных дней наблюдения. На основании же разновременно добытых данных трудно составить и обобщение, и характеристику функций органа. Поэтому мы пошли новой дорогой: мы решили изучать работу почек при обычной больничной или домашней обстановке, поставив больного в условия, как качественно, так и количественно однообразной диеты (еды и питья). Нам оставалось только расчленить 24-часовую работу на периоды (день и ночь), отличные по запросам на работу, и дальше разбить и эти периоды на более мелкие для изучения характера отделения мочи в ответ на различные раздражители (чай, обед и т. д.).

Мы изучали отделение мочи по часам:

днем—с 6 до 9 час. утра, 9—12, 12—3, 3—6 ч. веч.,
ночью—с 6 „ 9 „ вечера, 9—12, 12—3, 3—6 ч. утра.

Определялось количество мочи в каждой порции, уд. вес ее, ‰-ое и абсолютное хлоридовыделение, общий (ОД), дневной (ДД)

и ночной (НД) диурез. Данные эти схематически записаны в таблички.

Для простоты и наглядности я позволю привести ряд случаев, где на примерах можно убедиться в несложности нашей методики и оценить ее качества.

1. Дело идет о большом нефритом.

День	Колич. мочи	Уд. вес	ДД	НД	ОД	%-ое и абсол. кол. хлорид.
6—9	260 к. с.	1.012	760	1870	2650	1.32
9—12	135	1.020			132%	1.52 8.97
12—3	230	1.016				0.84
3—6	155	1.015				0.92
Ночь						
6—9	600	1.004				0.32
9—12	430	1.007				0.52 8.602
12—3	240	1.006				0.4
3—6	600	1.007				0.6

17.572

Таблица эта указывает, что ОД у больного повышен, — он равняется 132% (ответ на 1-й вопрос).

Колебания уд. веса (1.004—1.020) указывают, что почка обладает хорошей разводящей и концентрирующей способностью (ответ на 2-ой вопрос).

ОД, равный 132%, свидетельствует о повышенной выделительной функции почек, следовательно, они находятся в состоянии раздражения, но превалирование ночной работы (НД—1870) над дневной (ДД—760) говорит, что почки не в состоянии справиться днем с запросами на работу и, утомляясь, переносят свою массовую работу на ночь, на время покоя. Т. о. в работе почек наряду с явлениями раздражения сказывается и утомляемость (ответ на 3-й вопрос).

Вглядываясь в работу почек, мы замечаем, что имеются колебания уд. веса и %-го выделения хлоридов, так что о фиксации их не может быть и речи; нет, далее, и намека на гипостенурию, — нет изменений в характере выделения плотных веществ (ответ на 4-й вопрос); эти же качества выделения свидетельствуют, что приспособляемость (Akkomodationsbreite) почек не изменена (ответ на 5-ый вопрос).

Резюмируя все эти данные, мы видим, что пострадал лишь сосудистый аппарат почек, что канальцевая деятельность не нарушена, что самое нарушение функций невелико, поэтому, констатируя здесь nephritis vascularis, мы считаем случай этот легким и прогноз благоприятным.

2. Возьмем другой случай нефрита.

День	Колич. мочи	Уд. вес	ДД	НД	ОД	%ое и абсол. кол. хлорид.	
6—9	480	1.007	1900	2160	4060	0.5	2.4
9—12	520	1.009			=208%	0.5	2.6
12—3	520	1.009				0.5	2.6
3—6	380	1.010				0.48	1.82
							9.42
Ночь							
6—9	520	1.006				0.46	2.39
9—12	520	1.007				0.54	2.8
12—3	680	1.009				0.37	2.43
3—6	440	1.007				0.56	2.46
							10.08
							19.50

Здесь тоже мы видим повышенную выделительную функцию почек: ОД равен 208⁰/₀ (ответ на 1-ый вопрос).

Но у почек утеряна, как видно из таблички, способность к концентрации: уд. вес фиксирован (ответ на 2-ой вопрос).

Общая работа почек указывает на повышенную раздражимость, приближение же НД к ДД (дневная работа нормальной почки равняется $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ общей работы в сутки) свидетельствует о начале утомляемости почек (ответ на 3-й вопрос).

Касаясь характера выделения, надо отметить фиксацию уд. веса и ⁰/₀-го хлоридовыделения, при хорошем их суточном выделении, которое идет путем диуреза: дело идет, значит, о васкулярной гипостенурии (ответ на 4-ый вопрос).

Вглядываясь в выделение мочи по периодам, мы видим монотонность и однообразие в выделении воды и хлоридов, при явлении фиксации уд. веса, — значит, почки в силу болезненного процесса потеряли свою приспособляемость, Akkomodationsbreite их ограничена.

Итак в данном случае нефрита дело идет о раздражимости сосудистого аппарата почек с явлениями сказывающегося утомления. Почки потеряли способность к концентрации, работают монотонно, хлоридовыделение в общем идет хорошо при явлении сосудистой гипостенурии: налицо тоже nephritis vascularis, но сильнее выраженный, чем в первом случае.

3. Позволю себе привести еще один протокол из наблюдения над нефритиком.

День	Колич. мочи	Уд. вес	ДД	НД	ОД	%ое и абсол. кол. хлорид.	
6—9	120	1.015	490	750	1240	0.24	
9—12	150	1.013			=62%	0.3	1.225
12—3	135	1.015				0.24	
3—6	85	1.016				0.22	

— 58 —

Ночь					
6—9	180	1.015	0,24		
6—12	190	1.013	0,2	1,6875	
12—3	180	1.014	0,26		
3—6	200	1.014	0,2		
					2,9125

Здесь мы видим пониженный до 62⁰/₀ ОД (ответ на 1-ый вопрос), потерю разводящей и концентрирующей способности почек, на что указывает резкая фиксация уд. веса и хлоридов (ответ на 2-ой вопрос). Работа почек явно угнетена (ответ на 3-ий вопрос). Имеется гипостенурия канальцевого типа (ответ на 4-й вопрос). Почки потеряли приспособляемость и работают монотонно и однообразно (ответ на 5-ый вопрос). Т. о. здесь имеется васкуло-тубулярный нефрит, — страдает функция и сосудистого, и канальцевого аппарата почек. По старой классификации случай этот должен трактоваться, на основании клинических данных, как хронический паренхиматозный нефрит.

4. Еще случай хронического интерстициального нефрита.

День	Колич. мочи	Уд. вес	ДД	НД	ОД	%-ое и абсол. кол. хлорид.
6—9	420	1.013	1360	1355	2715	0,96
9—12	240	1.016			118 ⁰ / ₀	1,2
12—3	440	1.015				0,68
3—6	260	1.012				1,2
						13,736
Ночь						
6—9	165	1.016				1,2
9—12	320	1.012				1,4
12—3	440	1.012				1,2
3—6	430	1.013				0,86
						14,766
						28,502

Здесь имеется полиурия (ОД—118⁰/₀), т. е. выделительная функция почек повышена (ответ на 1-ый вопрос). Почки потеряли разводящую и концентрирующую способность (ответ на 2-ой вопрос). ДД равен НД, т. е. наряду с раздражением идет и угнетение выделительной функции почек: почки до известной степени утомлены (ответ на 3-й вопрос). Отмечается васкулярная гипостенурия, при наличии хорошей работы канальцев (ответ на 4-ый вопрос). Работа почек начинает принимать монотонный характер; хотя еще заметна некоторая их приспособляемость, но размах этой приспособляемости уже значительно ограничен, что и сказалось в появ-

лении отеков и других явлений, заставивших больного лечь в клинику (ответ на 5-ый вопрос).

Т. о. дело здесь идет о явно выраженном сосудистом поражении почечного аппарата при сохраненной хорошей деятельности канальцев,—имеется налицо хронический васкулярный нефрит.

Вы видите, как наш способ отвечает на требования, которые могут быть предъявлены к функциональной диагностике почек. Теперь мы посмотрим, что даст он при изучении функции почек при других патологических состояниях, кроме нефритов.

5. Больной катарральной желтухой в стадии выздоровления.

День	Колич. мочи	Уд. вес	ДД	НД	ОД	%-ое и абсол. кол. хлорид.
6—9	430	1,010	2310	1900	4210	1,0
9—12	840	1,007			145%	0,8
12—3	440	1,013				0,38
3—6	600	1,003				0,6
Ночь						
6—9	440	1,006				0,9
9—12	420	1,005				0,3
12—3	400	1,009				0,6
3—6	640	1,009				0,5
						13,939
						10,83
						24,769

Здесь мы прежде всего видим повышенную работу почек: ОД равен 145⁰/₀ (ответ на 1-ый вопрос). Разводящая и концентрирующая способность почек удовлетворительна: уд. в. 1,003—1,013, %-ое выделение хлоридов 0,3—1,0 (ответ на 2-ой вопрос). Имеет место раздражимость сосудистого аппарата почек (ответ на 3-й вопрос). О гипостенурии не может быть и речи, так как колебания %-ого выделения хлоридов велики: 0,3—1,0 (ответ на 4-ый вопрос). Почки не утратили своей приспособляемости, посему и работа их не монотонна (ответ на 5-ый вопрос). Значит, все дело сводится здесь простому раздражению сосудистого аппарата почек под влиянием задержки желчи *).

6. Больной с сахарным мочеизнурением.

День	Колич. мочи	Уд. вес	ДД	НД	ОД	%-ое и абсол. кол. хлорид.
6—9	85	1,035	1615	1530	3145	0,70
1—12	340	1,036			157,2%	0,48
12—3	570	1,044				0,72
3—6	620	1,032				0,78
						10,82

*) В ближайшем будущем из моей клиники появится сообщение о функции почек при задержке желчи в организме.

— 60 —

Ночь				
6—9	310	1,036	0,62	
9—12	410	1,035	0,70	
12—3	660	1,035	0,70	
3—6	150	1,033	1,40	13,00
				23,82

Ясно, что общая работа почек здесь повышена: ОД равняется $157,20\%$ (ответ на 1-ый вопрос). Концентрация мочи не оставляет желать лучшего, колебания уд. веса значительны: 1,033—1,044 (ответ на 2-ой вопрос). Почки работают напряженно и днем, и ночью, причем ОД очень немногим больше НД (ответ на 3-ий вопрос). О гипостенурии не может быть и речи. Приспособляемость почек сохранена (ответы на 4-й и 5-ый вопросы).

Т. о. мы видим, что здесь идет напряженная очистительная работа как со стороны сосудистого, так и со стороны канальцевого аппарата почек. Этим путем почки справляются с нуждами организма в деле самоочищения, почему у нашего больного пока нет реакции *Derhard't'a* (см. нашу работу: Некоторые данные криоскопии мочи при сахарном мочеизнурении, Рус. Врач, № 40, 1906 г.).

Я ограничусь приведенными примерами, полагая, что они позволяют понять смысл нашей методики определения функциональной способности почек при различных состояниях организма. А так как по существу она проста, и толкования добытых данных тоже не затруднительны, то она может быть применена в каждом случае, давая ответы на основные задания в зависимости от обстоятельств.

Т. о. наш способ изучения отдельной функции почек позволяет получить наиболее полный, а главное—одновременный ответ на обычные запросы, необходимые для оценки состояния и способности почек в данный момент. Он указывает, какой из отделов почек,—сосудистый, или канальцевый, или оба вместе,—поражены функционально—и только.

Мы далеки от мысли разделяя нефриты клинически, с точки зрения нарушения функции, на сосудистые и канальцевые и признавая смешанные формы (*nephritis vascularis*, *nephritis tubularis*, *nephritis vasculo-tubularis* и *tubulo-vascularis*), трактовать их с патолого-анатомической точки зрения или даже пытаться проводить какую-либо аналогию между нашими воззрениями на суть дела и классификациями, хотя-бы, напр., *Volhard'a* и *Fahr'a*,—ведь это был-бы *popsens*, о чем, между прочим, упоминал и *Schlauer*, так как анатомическое заболевание и функциональное расстройство не

суть понятия и факты, обязательно совпадающие друг с другом, они не всегда идут рука об руку и параллельно, причем обычно функциональные расстройства не укладываются в анатомическую колею, быть может, только благодаря несовершенству методики патолого-анатомического исследования. Потому и говорить о необходимости „перекинуть мостик“ между функционально-диагностическим методом и патолого-анатомическим субстратом пока нельзя. Сама история учения о нефритах, трактуемая о согласовательной клинико-анатомической классификации, показала, что невозможно в мертвые рамки патологической анатомии вставить живые клинические картины: получался полный диссонанс.

Вот поэтому-то мы и не касаемся пока разбора того патолого-анатомического материала, который нами собран и изучается. Но мы вперед должны оговориться, что наши клинические убеждения не поколеблются патолого-анатомическими изысканиями. Мы давно уже прониклись сознанием, что *functio laesa* и *substratum morbi*—две величинны не тождественные и потому несравнимые. Забывание этого и повело к ошибочным клинико-анатомическим корреляциям в учении о нефритах, что сильно затормозило прогресс в этой области, доказательством чего служит вопль неудовольственной души клинициста на IV Съезде Российских Терапевтов: „Работать дальше при прежних условиях, при всем *убожестве* почечной диагностики, лечить больного, не зная, в каком именно положении у него та или другая из важнейших функций почек, не зная, на что еще способна в данном случае почка,—для современного врача становится уже невыносимым“ (Яновский, Труды Съезда, 1913, стр. 171).

В заключение для того, чтобы подчеркнуть, как далеки мы от мысли, характеризуя согласно получаемым данным нашей функциональной диагностики различные формы заболеваний почек, определять с патолого-анатомической точки зрения их особенности, мы, придерживавшиеся прежде классификации *Schlaeger's*, говорившие о васкулярных и тубулярных нефритах и о комбинациях их, чтобы не вводить в смущение читателя и слушателя, трактуем теперь просто о *нефронитах* васкулярного, тубулярного типа и смешанных, так как стараемся вообще избежать патолого-анатомических названий, с которыми в уме врача, выросшего и воспитанного в духе патологических корреляций, связываются особые анатомические представления (нефриты, нефрозы, склерозы и т. п.). Тогда, полагаю, каждому будет понятно, почему хронический паренхиматозный

нефрит, который нередко, по классификации Volhard'a и Fahr'a, является нефрозом, формой не воспалительной, а чисто дегенеративной, мы назовем хронической васкулярной нефропатией: для нас с точки зрения функциональной диагностики неважно, имеется ли перерождение или воспаление, но важно, чья функция, — сосудов или канальцев, — в данном случае пострадала. Мы далеки от мысли проводить какие-либо анатомические параллели; цель нашей диагностики — определить характер функциональных изменений, — и только; поэтому, чтобы в умах читателя и слушателя не зарождалось никаких сопоставительных клинико-анатомических сравнений, отныне мы будем говорить не о васкулярных, тубулярных нефритах, а о таковых же нефропатиях, — тогда исчезнут и всякие возражения со стороны тех, которые привыкли к точным анатомическим определениям. Повторяю лишь еще раз, что с точки зрения функциональной диагностики изучается характер и объем функциональных расстройств органа, а не определяется характер анатомических изменений, что надо прочно усвоить и не забывать во избежание превратных толкований.

Благодарности рецензентам (2021 г.)

Thank you to all our reviewers in 2021

Редакционная коллегия «Казанского медицинского журнала» выражает искреннюю благодарность рецензентам за плодотворное сотрудничество при подготовке статей. В 2021 году нашими рецензентами были:

The editorial board of the “Kazan Medical Journal” expresses its sincere gratitude to the reviewers for their fruitful cooperation in the preparation of articles. In 2021, our reviewers were:

- | | | |
|--|--|---|
| Абдрахманов Р.М. (Казань, Россия) | Бутина Е.В. (Киров, Россия) | Гришин С.Н. (Казань, Россия) |
| Абдулаева Э.А. (Казань, Россия) | Бутолин Е.Г. (Ижевск, Россия) | Грошилин В.С. (Ростов-на-Дону, Россия) |
| Абдулхаков С.Р. (Казань, Россия) | Вагапова Г.Р. (Казань, Россия) | Гудымович В.Г. (Москва, Россия) |
| Абросимова М.Ю. (Казань, Россия) | Вагина О.Н. (Лос Анджелес, США) | Гуляева И.Л. (Пермь, Россия) |
| Аверьянова Н.И. (Пермь, Россия) | Важенин А.В. (Челябинск, Россия) | Гурылёва М.Э. (Казань, Россия) |
| Авзалетдинов А.М. (Уфа, Россия) | Валеева Ф.В. (Казань, Россия) | Гусев Е.Ю. (Екатеринбург, Россия) |
| Агаев Р.М. (Баку, Азербайджан) | Валеева Э.Р. (Казань, Россия) | Давыдов В.В. (Москва, Россия) |
| Алексеева Л.Л. (Улан-удэ, Россия) | Валиуллин В.В. (Казань, Россия) | Данилова Т.В. (Казань, Россия) |
| Алиметов Х.А. (Казань, Россия) | Валишин Д.А. (Уфа, Россия) | Деев Р.В. (Санкт-Петербург, Россия) |
| Аллазов С.А. (Самарканд, Узбекистан) | Васильев А.Г. (Санкт-Петербург, Россия) | Джаксыбаева А.Х. (Нур-Султан, Казахстан) |
| Альбицкий В.Ю. (Москва, Россия) | Васильев В.В. (Санкт-Петербург, Россия) | Джафарли Р.Э. (Баку, Азербайджан) |
| Амиров Н.Б. (Казань, Россия) | Васильченко Е.М. (Новокузнецк, Россия) | Джорджия Р.К. (Казань, Россия) |
| Анохин В.А. (Казань, Россия) | Верткин А.Л. (Москва, Россия) | Дикарева Л.В. (Астрахань, Россия) |
| Апрелев А.Е. (Оренбург, Россия) | Визель А.А. (Казань, Россия) | Дмитриев О.В. (Самара, Россия) |
| Арсютов Д.Г. (Чебоксары, Россия) | Виноградова И.А. (Петрозаводск, Россия) | Доброковашин С.В. (Казань, Россия) |
| Артамонова Г.В. (Кемерово, Россия) | Власова Т.И. (Саранск, Россия) | Долгов И.Ю. (Чебоксары, Россия) |
| Асланов Б.И. (Санкт-Петербург, Россия) | Водолажский Д.И. (Санкт-Петербург, Россия) | Дорофеев А.В. (Екатеринбург, Россия) |
| Атманский И.А. (Челябинск, Россия) | Волгина С.Я. (Казань, Россия) | Дробленков А.В. (Санкт-Петербург, Россия) |
| Атрушкевич В.Г. (Москва, Россия) | Воротников А.А. (Ставрополь, Россия) | Дроздова Е.А. (Челябинск, Россия) |
| Афаунов А.А. (Краснодар, Россия) | Габбасова Н.В. (Воронеж, Россия) | Дубров В.И. (Минск, Беларусь) |
| Ахмадеева Л.Р. (Уфа, Россия) | Гажва С.И. (Нижний Новгород, Россия) | Дубровин В.Н. (Йошкар-Ола, Россия) |
| Ахметзянов Ф.Ш. (Казань, Россия) | Гайнетдинова Д.Д. (Казань, Россия) | Егоров Е.А. (Москва, Россия) |
| Ахметов Т.Р. (Казань, Россия) | Галеева З.М. (Казань, Россия) | Елькин А.В. (Санкт-Петербург, Россия) |
| Ахметшин Р.Ф. (Казань, Россия) | Галин П.Ю. (Оренбург, Россия) | Емельянова А.Н. (Чита, Россия) |
| Ахтямов И.Ф. (Казань, Россия) | Галиуллин А.Н. (Казань, Россия) | Еремеева О.Н. (Казань, Россия) |
| Аяганов Д.Н. (Актобе, Казахстан) | Галиевич А.С. (Казань, Россия) | Еремкина А.К. (Москва, Россия) |
| Базиков И.А. (Ставрополь, Россия) | Ганцев Ш.Х. (Уфа, Россия) | Ерохин А.Н. (Тюмень, Россия) |
| Байриков И.М. (Самара, Россия) | Гараев Р.С. (Казань, Россия) | Жестков А.В. (Самара, Россия) |
| Баландина И.А. (Пермь, Россия) | Гатауллин И.Г. (Казань, Россия) | Загртдинова Р.М. (Ижевск, Россия) |
| Баширов Ф.В. (Казань, Россия) | Гиматдинов Р.С. (Казань, Россия) | Зайцева Е.Н. (Самара, Россия) |
| Баялиева А.Ж. (Казань, Россия) | Глушенко В.А. (Санкт-Петербург, Россия) | Зайцева Н.Н. (Нижний Новгород, Россия) |
| Бирюкова Е.В. (Москва, Россия) | Головкина Л.Л. (Москва, Россия) | Заялутдинова Л.Н. (Казань, Россия) |
| Благонаравова А.С. (Нижний Новгород, Россия) | Голохваст К.С. (Краснообск, Россия) | Зельтер П.М. (Самара, Россия) |
| Блашкова С.Л. (Казань, Россия) | Голубкова А.А. (Москва, Россия) | Зефирова Т.П. (Казань, Россия) |
| Бойчук С.В. (Казань, Россия) | Горелов А.В. (Москва, Россия) | Зиганшин Б.А. (Казань, Россия, Нью-Хейвен, США) |
| Бондарь Т.П. (Ставрополь, Россия) | Городин В.Н. (Краснодар, Россия) | Зилов А.В. (Москва, Россия) |
| Боровкова Н.Ю. (Нижний Новгород, Россия) | Госманов А.Р. (Олбани, США) | Зурдинова А.А. (Бишкек, Кыргызская Республика) |
| Бородина Г.Н. (Барнаул, Россия) | Григорьева В.Н. (Нижний Новгород, Россия) | Зырянов С.К. (Москва, Россия) |
| Бородулин В.Б. (Саратов, Россия) | Григорьева Н.Ю. (Нижний Новгород, Россия) | Иващенко Т.Э. (Санкт-Петербург, Россия) |
| Брагин А.В. (Тюмень, Россия) | | |
| Брусов О.С. (Москва, Россия) | | |
| Булатова Е.М. (Санкт-Петербург, Россия) | | |
| Булашова О.В. (Казань, Россия) | | |
| Булынин В.В. (Воронеж, Россия) | | |
| Бурмистров М.В. (Казань, Россия) | | |

- Игнатъев И.М. (Казань, Россия)
 Ильинская О.Н. (Казань, Россия)
 Ильницкий А.Н. (Москва, Россия)
 Исаева Г.Ш. (Казань, Россия)
 Исламов Р.Р. (Казань, Россия)
 Ищенко А.И. (Москва, Россия)
 Кабирова М.Ф. (Уфа, Россия)
 Каганов О.И. (Самара, Россия)
 Казакова И.А. (Ижевск, Россия)
 Камилов Ф.Х. (Уфа, Россия)
 Карасаева Л.А. (Санкт-Петербург, Россия)
 Каримов Д.О. (Уфа, Россия)
 Кательницкий И.И. (Ростов-на-Дону)
 Катеренюк И.М. (Кишинев, Молдова)
 Каширский Д.В. (Москва, Россия)
 Кирсанов К.И. (Москва, Россия)
 Кислов М.А. (Москва, Россия)
 Клецкин А.Э. (Нижний Новгород, Россия)
 Ключкин И.В. (Казань, Россия)
 Ковалевский Е.В. (Москва, Россия)
 Коков А.Н. (Кемерово, Россия)
 Коновалов О.Е. (Москва, Россия)
 Конопацкова О.М. (Саратов, Россия)
 Контрощикова К.Н. (Нижний Новгород, Россия)
 Кореннова О.Ю. (Омск, Россия)
 Корсакова Н.В. (Чебоксары, Россия)
 Котив Б.Н. (Санкт-Петербург, Россия)
 Котов С.В. (Москва, Россия)
 Кочмашева В.В. (Свердловск, Россия)
 Кочорова Л.В. (Санкт-Петербург, Россия)
 Краснова Е.И. (Новосибирск, Россия)
 Крупин В.Н. (Нижний Новгород, Россия)
 Ксембаев С.С. (Казань, Россия)
 Кузьмина С.В. (Казань, Россия)
 Кульбах О.С. (Санкт-Петербург, Россия)
 Кучма В.Р. (Москва, Россия)
 Лабис В.В. (Москва, Россия)
 Ларичев А.Б. (Ярославль, Россия)
 Латушина Л.С. (Челябинск, Россия)
 Лейдерман И.Н. (Санкт-Петербург, Россия)
 Лобкарев А.О. (Казань, Россия)
 Лунева С.Н. (Курган, Россия)
 Лыскин П.В. (Москва, Россия)
 Любошевский П.А. (Ярославль, Россия)
 Мадонов П.Г. (Новосибирск, Россия)
 Максимов А.В. (Казань, Россия)
 Максимов М.Л. (Москва, Казань, Россия)
 Малков И.С. (Казань, Россия)
 Мальцева Л.И. (Казань, Россия)
 Малютина Н.Н. (Пермь, Россия)
 Маляр К.В. (Челябинск, Россия)
 Манапов Ф.А. (Мюнхен, Германия)
 Мандра Ю.В. (Екатеринбург, Россия)
 Матвеев Р.С. (Чебоксары, Россия)
 Маянская С.Д. (Казань, Россия)
 Медведева О.В. (Рязань, Россия)
 Меньшикова Л.И. (Москва, Россия)
 Микуляк Н.И. (Пенза, Россия)
 Милушкина О.Ю. (Москва, Россия)
 Мирзоян Р.С. (Москва, Россия)
 Мовчан К.Н. (Санкт-Петербург, Россия)
 Моисеева И.Е. (Санкт-Петербург, Россия)
 Мордык А.В. (Омск, Россия)
 Морозов Д.В. (Казань, Россия)
 Морятов А.А. (Самара, Россия)
 Муравьев А.В. (Ставрополь, Россия)
 Муратов Р.М. (Москва, Россия)
 Мустафин И.Г. (Казань, Россия)
 Мустафин Р.Н. (Уфа, Россия)
 Муталова Э.Г. (Уфа, Россия)
 Мухамедьяров М.А. (Казань, Россия)
 Мухаметзянов А.М. (Уфа, Россия)
 Мухарьмова Л.М. (Казань, Россия)
 Мухин А.С. (Нижний Новгород, Россия)
 Мягков А.В. (Москва, Россия)
 Набатов А.А. (Казань, Россия)
 Накоскин А.Н. (Курган, Россия)
 Напалков Д.А. (Москва, Россия)
 Натензон М.Я. (Москва, Россия)
 Недогада С.В. (Волгоград, Россия)
 Нейфельд Е.А. (Люберцы, Россия)
 Непомнящая Е.М. (Ростов-на-Дону, Россия)
 Нечаев В.С. (Москва, Россия)
 Никишина В.Б. (Москва, Россия)
 Николаева И.В. (Казань, Россия)
 Новосельцев С.В. (Санкт-Петербург, Россия)
 Оковитый С.В. (Санкт-Петербург, Россия)
 Орлинская Н.Ю. (Нижний Новгород, Россия)
 Орлов М.Д. (Тюмень, Россия)
 Ослопов В.Н. (Казань, Россия)
 Островский Н.В. (Саратов, Россия)
 Павелкина В.Ф. (Саранск, Россия)
 Павлов Ч.С. (Москва, Россия)
 Паршиков В.В. (Нижний Новгород, Россия)
 Пасынков Д.В. (Йошкар-Ола, Россия)
 Перламутров Ю.Н. (Москва, Россия)
 Петриков А.С. (Барнаул, Россия)
 Петров С.В. (Казань, Россия)
 Петрова М.М. (Красноярск, Россия)
 Плавник Р.Г. (Москва, Россия)
 Поздеев О.К. (Казань, Россия)
 Поздняков А.В. (Санкт-Петербург, Россия)
 Позднякова М.А. (Нижний Новгород, Россия)
 Полоников А.В. (Курск, Россия)
 Полупанов А.Г. (Бишкек, Кыргызская Республика)
 Пономарев С.Б. (Ижевск, Россия)
 Попонина Т.М. (Томск, Россия)
 Потапов В.Н. (Москва, Россия)
 Протасов К.В. (Иркутск, Россия)
 Протопопова Н.В. (Иркутск, Россия)
 Пучиньян Д.М. (Саратов, Россия)
 Пучков К.В. (Рязань, Россия)
 Пятаев Н.А. (Саранск, Россия)
 Рагозин О.Н. (Ханты-Мансийск, Россия)
 Радаева Е.В. (Москва, Россия)
 Рахматуллина И.Р. (Уфа, Россия)
 Резвяков П.Н. (Казань, Россия)
 Решетько О.В. (Саратов, Россия)
 Римашевский Д.В. (Москва, Россия)
 Рогожина И.Е. (Саратов, Россия)
 Романцова Е.Б. (Благовещенск, Россия)
 Ростовцев Д.М. (Челябинск, Россия)
 Рукавицын О.А. (Москва, Россия)
 Рыжков А.Д. (Москва, Россия)
 Рябых С.О. (Курган, Россия)
 Сабитов А.У. (Екатеринбург, Россия)
 Савилов Е.Д. (Иркутск, Россия)
 Савченков М.Ф. (Иркутск, Россия)
 Садыков М.М. (Казань, Россия)
 Садыкова Д.И. (Казань, Россия)
 Садыкова Т.И. (Казань, Россия)
 Сайфуллина Ф.Р. (Казань, Россия)
 Сайфутдинов М.С. (Курган, Россия)
 Сайфутдинов Р.Г. (Казань, Россия)
 Салеева Г.Т. (Казань, Россия)
 Салмина А.Б. (Красноярск, Россия)
 Самигуллин Д.В. (Казань, Россия)
 Самодова О.В. (Архангельск, Россия)
 Самойлов А.Н. (Казань, Россия)
 Сатаев В.У. (Уфа, Россия)
 Сафина Р.М. (Казань, Россия)
 Сафиуллина Г.И. (Казань, Россия)
 Селихова М.С. (Волгоград, Россия)
 Семенова Е.А. (Москва, Россия)
 Семиглазова Т.Ю. (Санкт-Петербург, Россия)
 Семина И.И. (Казань, Россия)
 Сергеев Н.И. (Москва, Россия)
 Сизонов В.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
 Синеглазова А.В. (Казань, Россия)
 Скипенко О.Г. (Москва, Россия)
 Славин Л.Е. (Казань, Россия)
 Собенников В.С. (Иркутск, Россия)
 Созинов А.С. (Казань, Россия)
 Сокуренок Г.Ю. (Санкт-Петербург, Россия)
 Соловьев М.М. (Санкт-Петербург, Россия)
 Солошенко В.В. (Санкт-Петербург, Россия)
 Спасов А.А. (Волгоград, Россия)

Благодарность рецензентам

Старинский В.В. (Москва, Россия)
Старобина Е.М. (Санкт-Петербург, Россия)
Староверов И.Н. (Ярославль, Россия)
Старчик Д.А. (Санкт-Петербург, Россия)
Ступаков С.И. (Москва, Россия)
Суханов С.Г. (Архангельск, Россия)
Сычёва Л.П. (Москва, Россия)
Телешева Л.Ф. (Челябинск, Россия)
Темирбулатов В.И. (Курск, Россия)
Тимерзянов М.И. (Казань, Россия)
Ткаченко Л.В. (Волгоград, Россия)
Торубаров С.Ф. (Москва, Россия)
Трезубов В.Н. (Санкт-Петербург, Россия)
Трифонов В.А. (Казань, Россия)
Трубачева И.А. (Томск, Россия)
Тыренко В.В. (Санкт-Петербург, Россия)
Ульянов В.Ю. (Саратов, Россия)
Уразова И.В. (Киров, Россия)
Усов В.В. (Владивосток, Россия)
Усович А.К. (Витебск, Беларусь)
Ушаков А.В. (Симферополь, Россия)
Фазылов В.Х. (Казань, Россия)
Файзуллина Е.В. (Казань, Россия)
Фаткуллин И.Ф. (Казань, Россия)
Фатхутдинова Л.М. (Казань, Россия)

Федотов В.Д. (Нижний Новгород, Россия)
Фионик О.В. (Санкт-Петербург, Россия)
Флоренсов В.В. (Иркутск, Россия)
Фомин И.В. (Нижний Новгород, Россия)
Хабриев Р.У. (Москва, Россия)
Хазиахметов Д.Ф. (Казань, Россия)
Хазиахметова В.Н. (Казань, Россия)
Хайбуллина Т.И. (Казань, Россия)
Хамитов Р.Ф. (Казань, Россия)
Ханин А.Л. (Новокузнецк, Россия)
Хасанов Н.Р. (Казань, Россия)
Хасанова Г.Р. (Казань, Россия)
Хасанова М.И. (Казань, Россия)
Хафизов Р.Г. (Казань, Россия)
Хафизьянова Р.Х. (Казань, Россия)
Храмова Е.Б. (Тюмень, Россия)
Хузиханов Ф.В. (Казань, Россия)
Хуторянский В.В. (Рединг, Великобритания)
Царёва В.М. (Смоленск, Россия)
Цыбиков Н.Н. (Чита, Россия)
Цымбал А.А. (Москва, Россия)
Цыплаков Д.Э. (Казань, Россия)
Чеботкевич В.Н. (Санкт-Петербург, Россия)
Чеперегин С.Э. (Москва, Россия)

Acknowledgements to reviewers

Чирский В.С. (Санкт-Петербург, Россия)
Чичерин Л.П. (Москва, Россия)
Шайдукова Л.К. (Казань, Россия)
Шапиро К.И. (Санкт-Петербург, Россия)
Шапошник И.И. (Челябинск, Россия)
Шарафетдинов Х.Х. (Москва, Россия)
Шаяхметов С.Ф. (Иркутск, Россия)
Шкляев А.Е. (Ижевск, Россия)
Шнейдер Ю.А. (Калининград, Россия)
Шпанер Р.Я. (Казань, Россия)
Шуваев В.А. (Москва, Россия)
Шулаев А.В. (Казань, Россия)
Шумаев К.Б. (Москва, Россия)
Шутов А.М. (Ульяновск, Россия)
Щербаков А.М. (Москва, Россия)
Щербина К.К. (Санкт-Петербург, Россия)
Щипский А.В. (Москва, Россия)
Щукин Ю.В. (Самара, Россия)
Яйцев С.В. (Челябинск, Россия)
Яковлев М.Ю. (Москва, Россия)
Якупов Э.З. (Казань, Россия)
Яременко А.И. (Санкт-Петербург, Россия)
Ярцев П.А. (Пенза, Россия)
Яхонтов Д.А. (Новосибирск, Россия)