

# КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 1, 2022 г.

Главный редактор: **Вербовой Д.Н.**, Москва

Заместитель главного редактора:  
**Бояринцев В.В.**, профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: **Зубарев А.В.**,  
профессор, д.м.н., Москва

Верстка: **Никашин Н.Н.**, Москва

# KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice

№ 1, 2022

Chief Editor: **Verbovoy D.N.** (Moscow)

Deputy Editor: **Boyarintsev V.V.** (Moscow)

Executive Editor: **Zubarev A.V.** (Moscow)

Layout: **Nikashin N.N.** (Moscow)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Абельцев В.П.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Аверков О.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Адамян Л.В.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Алексин Б.Г.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Алехин М.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Алферов С.М.**, д.м.н. (Москва)  
**Баринов В.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Бенберин В.В.**, профессор, д.м.н. (Казахстан)  
**Блохин Б.М.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Бояринцев В.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Брагин Е.А.**, профессор, д.м.н. (Ставрополь)  
**Брехов Е.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Вершинина М.Г.**, к.м.н., доцент (Москва)  
**Волель Б. А.**, доцент, д.м.н. (Москва)  
**Гажонова В.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Гильфанов С.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Городниченко А.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Григорьев А.И.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Давыдов М.И.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Даренков С.П.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Девяткин А.В.**, д.м.н. (Москва)  
**Жестовская С.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Зарубина Е.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Закарян Н.В.**, доцент, д.м.н. (Москва)  
**Затейщиков Д.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Зубарев А.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Иллариошкин С.Н.**, член-корреспондент РАН,  
профессор, д.м.н. (Москва)  
**Камалов А.А.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Караулов А.В.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Козлова М.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Корчажкина Н.Б.**, профессор, д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник  
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал  
Издается с 1993 г.

Выходит 4 раза в год

Журнал включен в перечень периодических научных изданий,  
рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов  
диссертационных работ  
ISSN 1818-460X

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ  
19.03.1998, перерегистрирован 18.11.2005. ПИ № ФС 77-22382

Учредитель и издатель:  
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента Российской Федерации  
Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр.1А  
Тел.: +7(499) 140-29-54

Редакция:  
E-mail: km@cgm.a.su

Web: www.kremlin-medicine.ru

Зав редакцией: А.П. Якушенкова.  
Экспертный научный совет: И.К. Иосава, С.М. Крыжановский,  
М.А. Берестовой

Подписной индекс в каталоге Почты России ПМ769  
Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с  
точкой зрения авторов публикуемых материалов  
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели

**Костюк Г.П.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Круглова Л.С.**, доцент, д.м.н. (Москва)  
**Кутепов Д.Е.**, д.м.н. (Москва)  
**Львов А.Н.**, д.м.н. (Москва)  
**Маев И.В.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Минаев В.И.**, д.м.н. (Москва)  
**Минушкин О.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Минушкина Л.О.**, доцент, д.м.н. (Москва)  
**Мороз В.В.**, член-корреспондент РАН,  
профессор, д.м.н. (Москва)  
**Морозов П.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Назаренко А.Г.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Онищенко Г.Г.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Пасечник И.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Походенько-Чудакова И.О.**, профессор, д.м.н. (Минск)  
**Пурсанов М.Г.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Русецкий Ю.Ю.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Садовская Ю.Е.**, д.м.н. (Москва)  
**Самушия М.А.**, доцент, д.м.н. (Москва)  
**Свиштушкин В.М.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Сидоренко Б.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Смулевич А.Б.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Стенина М.Б.**, д.м.н. (Москва)  
**Фриго Н.В.**, д.м.н. (Москва)  
**Хан М.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Червинская А.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Чорбинская С.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Чучалин А.Г.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Шатохина Е.А.**, доцент, д.м.н. (Москва)  
**Шмырев В.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Ющук Н.Д.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Якушенкова А.П.**, д.м.н. (Москва)

Kremljovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik  
(Kremlin Medicine Journal) is peer-reviewed medical journal  
The journal has been published since the 1993.

Published 4 time per year  
ISSN 1818-460X

Publishing House:  
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

Adress: Marshala Timoshenko str., 19 -1 A. Moscow, 121359, Russia  
Tel.:+7(499) 140-29-54  
Contacts information: E-mail: km@cgm.a.su  
Web : www.kremlin-medicine.ru  
Managing Editor: A. Yakushenkova  
Scientific Expert Group: I. Iosava, S. Kryzhanovskiy, M. Berestovoy

Publisher is not responsible for the information contained  
in the Advertising

The opinion expressed in the Kremlin Medicine Journal are those of  
the authors and do not necessary reflect those of the Editorial Board.

The subscription index in Pochta Rossia's catalog is ПМ769

# CONTENTS

## № 1, 2022

### Original article

V.A. Bondar, I.V. Davydova, M.A. Basargina,  
A.P. Fisenko, A.A. Pushkov, I.S. Zhanin, I.V. Borisov,  
K.V. Savostyanov

#### **5 THE ROLE OF GENETIC PREDICTORS IN PRECLINICAL DIAGNOSTICS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA**

N.N. Suvorova, Zh.V. Zyuzina, L.O. Minushkina,  
A.A. Rogozhina, I.K. Iosava

#### **10 A NEW DIRECTION OF OPPORTUNIST SCREENING FOR FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA IN THE PRIMARY HEALTH CARE SYSTEM IN MOSCOW**

A.V. Zubarev, V.E. Gazhonova, E.V. Gusakova,  
S.O. Churkina, E.V. Mironova

#### **16 NEW ULTRASOUND TECHNOLOGIES: SHEAR WAVE DISPERSION AND SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF POST-COVID-19 LIVER INJURY**

E.G. Koshelev, G.Yu. Belyaev, S.V. Kitaev,  
O.V. Sokolova, A.A. Egorov

#### **21 CT DIAGNOSTICS OF INTRALUMINAL AND INTRAMURAL FORMATIONS IN THE INTESTINE**

R.S. Kovaltsova, S.F. Zadvorev, N.N. Petrova

#### **32 ANXIETY AND DEPRESSION IN CARDIAC SURGICAL PATIENTS**

Yu.V. Bogushevskaya

#### **36 CLINICAL FACTORS PREVENTING TIMELY VISITS OF PATIENTS WITH SOMATIZATION DISORDERS TO PSYCHIATRIC SPECIALISTS**

A.B. Kozhokaru

#### **42 PHOTOPAROXYSMAL RESPONSE IN THE PRIMARILY DETECTED EPILEPSY IN ADOLESCENTS AND ADULTS**

M.O. Sukhorukikh, M.V. Kozlova, B.M. Manuilov,  
E.A. Esina, T.A. Glybina

#### **48 CORRECTION OF pH ORAL FLUIDS IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS AFTER BISPHOSPHONATE TABLETS**

I.O. Pohodenko-Chudakova, T.N. Terekhova,  
O.A. Yudina, N. Nijziati

#### **52 RESULTS OF MORPHOMETRIC STUDIES OF AN INFECTIOUS AND INFLAMMATORY FOCUS AT DIFFERENT STAGES OF LASER TREATMENT IN LOWER JAW PERIOSTITIS IN EXPERIMENT**

# СОДЕРЖАНИЕ

## № 1, 2022

### Оригинальная статья

В.А. Бондарь, И.В. Давыдова, М.А. Басаргина,  
А.П. Фисенко, А.А. Пушков, И.С. Жанин, И.В. Борисов,  
К.В. Савостьянов

#### **5 РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ В ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ**

Н.Н. Суворова, Ж.В. Зюзина, Л.О. Минушкина,  
А.А. Рогожина, И.К. Иосава

#### **10 НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ОПОРТУНИСТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В СИСТЕМЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ МОСКВЫ**

А.В. Зубарев, В.Е. Гажонова, Е.В. Гусакова,  
С.О. Чуркина, Е.В. Миронова

#### **16 НОВЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: ДИСПЕРСИЯ И ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ В ДИГНОСТИКЕ ПОСТКОВИДНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ**

Э.Г. Кошелев, Г.Ю. Беляев, С.В. Китаев,  
О.В. Соколова, А.А. Егоров

#### **21 КТ-ДИАГНОСТИКА ВНУТРИПРОСВЕТНЫХ И ИНТРАМУРАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ КИШЕЧНИКА**

Р.С. Ковальцова, С.Ф. Задворьев, Н.Н. Петрова

#### **32 ТРЕВОГА И ДЕПРЕССИЯ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

Ю.В. Богушевская

#### **36 КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ СВОЕВРЕМЕННОМУ ОБРАЩЕНИЮ БОЛЬНЫХ СОМАТИЗИРОВАННЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ЗА ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩЬЮ**

А.Б. Кожокару

#### **42 ФОТОПАРОКСИЗМАЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛЫХ**

М.О. Сухоруких, М.В. Козлова, Б.М. Мануйлов,  
Е.А. Есина, Т.А. Глыбина

#### **48 КОРРЕКЦИЯ pH РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ ПОСЛЕ ПРИЕМА ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМ БИСФОСФОНАТОВ**

И.О. Походенько-Чудакова, Т.Н. Терехова,  
О.А. Юдина, Н. Ницзяти

#### **52 РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИНФЕКЦИОННО- ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОЧАГА ПРИ РАЗНЫХ СРОКАХ ВКЛЮЧЕНИЯ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКС ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИОСТИТА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

## Обзорная статья

А.М. Алиева, Т.В. Пинчук, В.А. Кисляков,  
Р.К. Валиев, Р.А. Аракелян, И.Г. Никитин

### **59** ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ-23 (FGF23) – НОВЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.В. Грязева, А.В. Тамразова, Е.Б. Александрова

### **66** ГОРМОНЫ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ В ЛЕЧЕНИИ АКНЕ

М.С. Ветшева, С.В. Свиридов, О.Л. Подкорытова

### **71** АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТИ (литературный обзор)

В.И. Пустовойт, Р.В. Никонов

### **78** ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ И СПОРТИВНОЙ ПРАКТИКЕ

## Клинические рекомендации

Л.С. Круглова, А.Н. Львов, Е.Р. Аравийская, А.Л. Бакулев,  
А.Г. Гаджигороева, О.Г. Елисютина, Р.М. Загртдинова,  
Д.В. Заславский, О.Р. Зиганшин, А.В. Игнатовский,  
М.М. Кохан, О.И. Летяева, Е.В. Матушевская,  
Т.В. Медведева, Н.Б. Мигачева, К.Н. Монахов,  
Н.Н. Мурашкин, О.Б. Немчанинова, Н.М. Ненашева,  
О.Ю. Олисова, О.В. Правдина, О.А. Притуло,  
М.Н. Репецкая, Н.В. Романова, А.В. Самцов,  
О.А. Сидоренко, Е.С. Снарская, Е.В. Соколовский,  
О.Б. Тамразова, Н.С. Татауршчигова, Е.С. Феденко,  
Н.В. Федотова, Н.В. Шартанова, Е.А. Шатохина,  
Л.А. Юсупова

### **87** ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМОЛЕНТОВ, СОДЕРЖАЩИХ МОДУЛЯТОРЫ СИНТЕЗА ФИЛАГГРИНА, В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И КСЕРОЗОМ. РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

## Клинические случаи

Е.И. Брехов, В.В. Калинин, А.В. Сычев

### **96** ОРИГИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОПЕРАЦИЯ ПРИ РЕДКОЙ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.С. Васильев, В.И. Шмырев

### **100** БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ

## Разное

С.П. Ляшедько, А.А. Благинин, Ю.В. Сазонов

### **105** ФИЗИОЛОГИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРИЕНТИРОВКИ ЛЕТЧИКОВ

## Review

A.M. Alieva, T.V. Pinchuk, V.A. Kislyakov,  
R.K. Valiev, R.A. Arakelyan, I.G. Nikitin

### **59** FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF23) IS A NOVEL BIOLOGICAL MARKER IN HEART FAILURE

N.V. Gryazeva, A.V. Tamrazova, E.B. Alexandrova

### **66** HORMONES AS AN ADDITIONAL THERAPEUTIC TARGET IN ACNE CARE

M.S. Vetsheva, S.V. Sviridov, O.L. Podkorytova

### **71** ANTIOXIDANT THERAPY IN VARIOUS DISEASES. PREVENTING OPPORTUNITIES (a literature review)

V.I. Pustovoit, R.V. Nikonov

### **78** HYPERBARIC OXYGENATION IN CLINICAL AND SPORTS PRACTICE

## Clinical guidelines

L.S. Kruglova, A.N. Lvov, E.R. Araviyskaya, A.L. Bakulev,  
A.G. Gadzhigoroeva, O.G. Elisyutina, R.M. Zagrtdinova,  
D.V. Zaslavsky, O.R. Ziganshin, A.V. Ignatovsky,  
M.M. Kokhan, O.I. Letyaeva, E.V. Matushevskaya,  
T.V. Medvedeva, N.B. Migacheva, K.N. Monakhov,  
N.N. Murashkin, O.B. Nemchaninova, N.M. Nenasheva,  
O.Yu. Olisova, O.V. Pravdina, O.A. Pritulo,  
M.N. Repetskaya, N.V. Romanova, A.V. Samtsov,  
O.A. Siorenko, E.S. Snarskaya, E.V. Sokolovsky,  
O.B. Tamrazova, N.S. Tataurshchikova, E.S. Fedenko,  
N.V. Fedotova, N.V. Shartanova, E.A. Shatokhina,  
L.A. Yusupova

### **87** Practical issues on the application of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis. resolution of the council of experts

## Clinical case

E.I. Brekhov, V.V. Kalinnikov, A.V. Sychev

### **96** AN ORIGINAL SURGICAL INTERVENTION FOR A RARE COMBINED PATHOLOGY OF THE ABDOMINAL ORGANS. A CLINICAL CASE

A.S. Vasiliev, V.I. Shmyrev

### **100** BIOMECHANICAL ASPECTS OF POST-COVID-19 SYNDROME PATHOGENESIS IN ADULTS

## Miscellanea

S.P. Lyashedko, A.A. Blaginin, Yu.V. Sazonov

### **105** PHYSIOLOGY OF THE SPATIAL ORIENTATION OF PILOTS

S.I. Gazhva, A.I. Teterin, E.I. Smirnova

**109 CERAMIC MATERIALS  
FOR NON-METAL RESTORATIONS:  
CHEMICAL COMPOSITION, PROPERTIES,  
AND INDICATIONS**

V.G. Barinov

**115 A RETROSPECTIVE VIEW  
AT THE HISTORY OF FOUNDATION  
AND MANAGEMENT OF THE FIRST  
CLINICAL LABORATORY FOR EXPRESS  
DIAGNOSTICS IN THE USSR**

С.И. Гажва, А.И. Тетерин, Е.И. Смирнова

**109 КЕРАМИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ  
ДЛЯ БЕЗМЕТАЛЛОВЫХ РЕСТАВРАЦИЙ:  
ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА,  
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

В.Г. Баринов

**115 РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ВЗГЛЯД  
НА ИСТОРИЮ ОРГАНИЗАЦИИ  
И РАЗВИТИЯ ПЕРВОЙ В СССР  
КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ  
ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ**

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати  
и информации Российской Федерации  
под названием «Кремлевская медицина. Клинический  
вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,  
перерегистрирован 18.11.2005 г.  
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Почты России ПМ769

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)  
Министерства образования и науки РФ журнал  
«Кремлевская медицина. Клинический вестник»  
включен в Перечень ведущих рецензируемых научных  
журналов и изданий, выпускаемых в  
Российской Федерации,  
в которых рекомендована публикация  
основных результатов диссертационных исследований  
на соискание ученых степеней доктора  
и кандидата наук

Сдано в набор 28.02.2022 г.  
Подписано в печать 29.03.2022 г.  
Формат 62x94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.  
Авт. листов 10,1. Усл -печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 5  
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.  
Полиграфическое исполнение журнала —  
ООО «Медиаколор»

ISSN 1818-460X



9 771818 460775 >

## РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ В ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

В.А. Бондарь<sup>1\*</sup>, И.В. Давыдова<sup>1</sup>, М.А. Басаргина<sup>1</sup>, А.П. Фисенко<sup>1</sup>, А.А. Пушков<sup>1</sup>,  
И.С. Жанин<sup>1</sup>, И.В. Борисов<sup>2</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup> ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Московская область

## THE ROLE OF GENETIC PREDICTORS IN PRECLINICAL DIAGNOSTICS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

V.A. Bondar<sup>1\*</sup>, I.V. Davydova<sup>1</sup>, M.A. Basargina<sup>1</sup>, A.P. Fisenko<sup>1</sup>, A.A. Pushkov<sup>1</sup>,  
I.S. Zhanin<sup>1</sup>, I.V. Borisov<sup>2</sup>, K.V. Savostyanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow region, Russia

E-mail: Bondva23@gmail.com

### Аннотация

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) в настоящее время является одним из самых опасных с клинической точки зрения последствий недоношенности и представляет собой патологию, развивающуюся на фоне совершенствования перинатальных технологий и респираторной терапии в неонатальном периоде. Новая форма бронхолегочной дисплазии – наиболее часто встречающееся заболевание легких у недоношенных детей.

**Цель.** Выявить клинико-генетические предикторы развития новой формы бронхолегочной дисплазии.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 100 недоношенных детей, получавших терапию респираторного дистресс-синдрома и развивших новую форму БЛД. Из клеток эпителия буккального соскоба выделена ДНК с помощью экстракции фенол-хлороформом. Для поиска редких нуклеотидных вариантов было проведено массовое параллельное секвенирование экзозом с последующим биоинформатическим анализом.

**Результаты.** Большинство детей имели экстремально низкую массу тела при рождении – 81%, очень низкую массу тела при рождении – 19%. ИВЛ была проведена 95 детям, медиана продолжительности – 18 дней [5, 34]. Випхазис проводился 50 пациентам, медиана составила 12 дней [5, 19]. СРАР – 50 детям, медиана продолжительности – 8 дней [5, 13]. Из видов респираторной поддержки также можно отметить дополнительную оксигенацию через маску, носовые канюли и в кювет. Медиана общей продолжительности кислородозависимости у детей – 49 дней [37, 67]. В результате полноэкзомного секвенирования было обнаружено 17 генов, потенциально участвующих в патогенезе БЛД. Среди генов, ранее описанных при БЛД и найденных в рамках данного исследования, было выделено 8 генетических вариантов, частота встречаемости которых у пациентов значительно отличалась от референсного значения: rs12489516, rs2476601, rs1042703, rs5744174, COSV53739696, rs45488997, rs1059046, rs62542745. Найденные генетические варианты могут потенциально влиять на следующие системы: сурфактантная; иммуновоспалительного ответа; организации внеклеточного матрикса и его деградации; ангиогенеза; трансмембранного транспорта.

**Выводы.** Изучение генетических предикторов новой формы БЛД является актуальным направлением, что подтверждается растущим количеством исследований, выявляющих редкие нуклеотидные варианты генома, а также насущной проблемой детской пульмонологии, требующей дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, секвенирование, экзом, генетические предикторы.

### Abstract

Currently, bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most dangerous clinical consequences of premature birth. However, this pathology is met with constantly improving perinatal technologies and respiratory therapy in the neonatal period. A new form of multi-factor bronchopulmonary dysplasia is the most common lung disease in premature infants.

**Purpose.** To identify clinical and genetic predictors of the new form of bronchopulmonary dysplasia.

**Materials and methods.** 100 premature infants who were treated for the respiratory distress syndrome and developed a new BRD form were included in the trial. DNA was isolated from buccal epithelial cells using the phenol-chloroform extraction technique. To search for rare nucleotide variants, mass parallel exome sequencing was carried out followed by the bioinformatic analysis.

**Results.** Most of the children had extremely low birth weight (ELBW) – 81% or very low birth weight (VLBW) – 19%. Mechanical ventilation was done to 95 children; median duration 18 days [5, 34]. Biphasic one was done to 50 patients; median duration 12 days [5, 19]. CPAP was done to 50 children; median duration 8 days [5, 13]. Oxygenation through a mask, nasal cannulas and incubator can also be mentioned as additional types of respiratory support. Median total duration of oxygen dependence of children was 49 days [37, 67]. After the full exome sequencing, 17 genes that may be potentially involved in BPD pathogenesis have been found. Among genes previously described in BPD and found in the present study, 8 genetic variants were identified; their incidence in patients significantly differed

from the reference value: rs12489516, rs2476601, rs1042703, rs5744174, COSV53739696, rs45488997, rs1059046, rs62542745. The discovered genetic variants can potentially affect the following systems: surfactant; immune-inflammatory response; organization of extracellular matrix and its degradation; angiogenesis; transmembrane transport.

**Conclusion.** To study genetic predictors of the BPD new form is a relevant issue. It has been confirmed by the growing number of researches where rare nucleotide variants of the genome were revealed; besides, a new BPD form is an urgent problem in pediatric pulmonology that also requires further research.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, premature infants, sequencing, exome, genetic predictors.

*Ссылка для цитирования: Бондарь В.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А., Фисенко А.П., Пушков А.А., Жанин И.С., Борисов И.В., Савостьянов К.В. Роль генетических предикторов в доклинической диагностике бронхолегочной дисплазии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 5–9.*

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно до 15 млн детей рождаются преждевременно. Срок гестации в 84% случаев составляет 32–36 недели, в 10% – 28–32 недели и в 5% – до 28 недель [1]. Одной из основных причин заболеваемости и смертности недоношенных детей является патология дыхательной системы, требующая проведения респираторной терапии, в том числе искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Новая форма бронхолегочной дисплазии (БЛД) – наиболее часто встречающееся заболевание легких у недоношенных детей. Высокий риск смертельных осложнений со стороны легочной, сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной и других систем относит БЛД к мультидисциплинарной проблеме, требующей системного подхода [2].

На данный момент общепринятого определения БЛД, как и критериев диагностики, не существует [2]. Однако разные литературные источники выделяют следующие главные аспекты данного заболевания:

- 1) хроническое паренхиматозное заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных в исходе респираторного дистресс-синдрома (РДС);
- 2) диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 недель постконцептуального возраста [2, 3].

БЛД сопряжена с высоким риском жизнеугрожающих осложнений – острой и хронической дыхательной недостаточностью, белково-энергетической недостаточностью, легочной гипертензией, «легочным сердцем» [2, 4, 5]. Новая форма бронхолегочной дисплазии – многофакторное заболевание, являющееся результатом недоразвития легких и воздействия первичного респираторного заболевания (РДС, пневмонии), системной воспалительной реакции, агрессивной интенсивной терапии, вентилятор-ассоциированного повреждения и др. Низкая эластичность стенок примитивных альвеол и отсутствие перераспределения воздуха между ними не позволяют детям, родившимся на каникулярной и саккулярной стадиях развития легких, в полной мере осуществлять дыхательную функцию и требуют назначения респираторной поддержки [2, 4, 6].

В основе перечисленных факторов риска лежат патогенетические изменения в следующих системах: сурфактанта, иммуновоспалительного ответа, антиоксидантов, ангиогенеза, организации внеклеточного матрикса и его деградации, трансмембранных белков и др.

Гены, кодирующие белки перечисленных выше систем, с функциональной и патогенетической точек зрения являются важнейшими генами-кандидатами развития БЛД. Накопление клеток, участвующих в иммунном ответе, дефицит сурфактанта, нарушение организации внеклеточного матрикса, ангиогенеза и работы трансмембранных

каналов являются ключевыми факторами, приводящими к РДС – предшественнику БЛД [7–9]. Поиск молекулярно-генетических предикторов БЛД – актуальное направление современной медицинской науки, которое позволит своевременно определить предпосылки к формированию заболевания и применить профилактические воздействия уже в раннем неонатальном периоде.

### Материалы и методы

Исследование проведено на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации в отделении патологии новорожденных детей и в лаборатории медицинской геномики.

В исследование включено 100 недоношенных детей первого полугодия жизни, перенесших РДС в неонатальном периоде и развивших новую форму БЛД. Критерии включения в исследование:

- 1) недоношенные дети, получавшие респираторную поддержку в неонатальном периоде в связи с РДС недоношенных, сформировавшие БЛД среднетяжелой и тяжелой степени;
- 2) гестационный возраст ребенка при рождении менее 32 недель;
- 3) возраст ребенка на момент сбора данных не более 6 месяцев;
- 4) подписанное информированное согласие родителя/законного представителя на генетическое исследование у ребенка.

Критерием исключения из исследования являлось наличие у ребенка врожденного порока сердечно-сосудистой или бронхолегочной системы, муковисцидоза, врожденного стридора.

Математическая обработка материала проведена с использованием статистического пакета Statistica 10.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3).

Для поиска редких нуклеотидных вариантов всем пациентам было проведено массовое параллельное секвенирование полного экзона с последующим биоинформатическим анализом. Для этого дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) из клеток буккального эпителия была выделена с помощью фенол-хлороформной экстракции. Для создания библиотек и обогащения целевыми регионами (экзом) использовали набор реактивов Ion AmpliSeq Library Kit и панель Ion AmpliSeq Exome. При помощи пакета программ Torrent Suite полученные прочтения триммировали,

картировали на геном (hg19), проводили поиск генетических вариантов и их аннотацию. Поиск новых генов, потенциально вовлеченных в патогенез БЛД, проводился по следующему алгоритму: все генетические варианты фильтровали по качеству и глубине чтения ( $QD > 3$ ), частоте минорного аллеля в популяции ( $MAF < 0,01$  по GnomAd 2.1 [10]), эффекту на белок (Moderate или High по SnpEff [11] и Deleterious по PolyPhen [12] или Sift [13]). Затем выбирали те гены, в которых было как минимум 2 подобных варианта, встречавшихся более чем в 2 аллелях среди всей основной выборки. Полученный список генов использовался как test list в программе TopGene [14] – алгоритме предсказания возможных связей между генами, основанном на анализе их функций. В качестве обучающего списка генов были использованы гены, связь которых с БЛД была показана ранее. На следующем этапе исследования было проведено сравнение встречаемости генетических вариантов в генах, ранее ассоциированных с БЛД и выбранных в данном исследовании, у пациентов с БЛД по сравнению с контрольной выборкой. Контрольная выборка состояла из 68 пациентов из Центрального и Северо-Западного федеральных округов, у которых не было заболеваний бронхолегочной системы. Генетический материал всех пациентов был просеквенирован на одном приборе и с использованием одинаковых реактивов. Частоты аллелей у двух выборок сравнивались при помощи точного критерия Фишера.

### Результаты и обсуждение

В исследование включено 100 недоношенных детей первого полугодия жизни с гестационным возрастом менее 32 недель при рождении, перенесших РДС в неонатальном периоде и сформировавших БЛД. На основании анамнеза и клинических данных детей (гестационный возраст, масса тела, длина тела при рождении и оценка по шкале APGAR на 1-й и 5-й минутах жизни, длительность кислородозависимости, длительность и режимы ИВЛ) создана современная модель пациента с новой формой бронхолегочной дисплазии. Распределение по гендерному признаку практически равномерное: мальчиков – 52%, девочек – 48%. Распределение по гестационному возрасту: до 28 недель 6 дней – 85%, от 29 недель до 31 недели 6 дней – 15%.

Подавляющее число детей были рождены до 29-й недели гестации. Большинство детей, включенных в исследование, имели экстремально низкую массу тела (ЭНМТ) при рождении – 81%, остальные дети родились с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении – 19%. По шкале APGAR на первой минуте после рождения 89% детей имели оценку от 1 до 5 баллов, 11% детей – 6 баллов и более. К 5-й минуте после рождения 24% детей имели оценку по шкале APGAR 5 баллов и ниже. Все младенцы получали профилактику РДС препаратами экзогенного сурфактанта эндотрахеально после рождения. Традиционная ИВЛ была проведена 95 детям, медиана продолжительности (нижний и верхний квартили) составила 18 дней [5; 34]. Biphasic проводился 50 пациентам, медиана составила 12 дней [5; 19]. CPAP также проводился 50 детям, медиана продолжительности – 8 дней [5; 13]. Из видов осуществления респираторной поддержки также можно выделить масочную терапию ( $n = 20$ ), носовые канюли ( $n = 67$ ) и кювез ( $n = 25$ ), медиана продолжительности составила 14 дней [11, 5; 27], 17 дней [8; 27] и 19 дней [7; 28] соответственно. Медиана общей продолжительности кислородозависимости у детей – 49 дней [37; 67]. Из 100 пациентов только у 7 (7%) детей отмечена легочная гипертензия,

пневмония осложнила течение БЛД более чем у половины пациентов исследуемой группы (54%), внутрижелудочковое кровотечение выявлено у 83 (83%) пациентов, некротизирующий энтероколит – у 43 (43%) пациентов.

Таким образом, современная модель пациента с новой формой бронхолегочной дисплазии – это недоношенный ребенок с ОНМТ или ЭНМТ, рожденный до 32-й недели гестации (на каникулярной или саккулярной стадии развития легких), нуждающийся в длительной респираторной поддержке и дополнительной оксигенации. Профилактика РДС препаратами сурфактантов является необходимым методом терапии в первые минуты жизни таких пациентов и входит в стратегии интенсивной терапии и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении [15].

В результате анализа приоритизации генов исходя из статистической значимости были выбраны 17 генов, которые потенциально могут участвовать в патогенезе БЛД: *TTN*, *HTRA2*, *AMH*, *MAPK8IP3*, *UGT1A7*, *UGT1A6*, *UGT1A3*, *UGT1A9*, *UGT1A4*, *UGT1A8*, *UGT1A10*, *AUP1*, *HYAL3*, *GALR2*, *ARHGEF11*, *UGT1A5*, *AQP7*. Среди генов, ранее описанных при БЛД и найденных в рамках данного исследования, было выделено 8 генетических вариантов, частота встречаемости которых у пациентов значимо отличалась от контрольной выборки: rs12489516 (*CPA3*), rs2476601 (*PTPN22*), rs1042703 (*MMP14*), rs5744174 (*TLR5*), COSV53739696 (*COL8A1*), rs45488997 (*CTGF*), rs1059046 (*SFTPA2*), rs62542745 (*AQP7*). Найденные генетические варианты могут потенциально влиять на следующие системы: сурфактанта; иммуновоспалительного ответа; организации внеклеточного матрикса и его деградации; ангиогенеза; трансмембранного транспорта.

Ассоциация генетических вариантов гена *SFTPA2* с развитием РДС и БЛД описана в исследовании К.К. Рукман и соавт. Ген *SFTPA2* кодирует сурфактантный белок А (SP-A – surfactant protein-A). SP-A является частью сложной смеси, в которую входят фосфолипиды, в первую очередь фосфатидилхолин, и белки сурфактанта SP-B, SP-C и SP-D, которые совместно определяют физическую структуру, функцию и метаболизм сурфактанта в альвеолах [16, 17].

Накопление клеток, участвующих в иммунном ответе, является важным защитным фактором, и гены-предикторы, кодирующие белки воспалительного ответа, были подтверждены в качестве значимых в формировании БЛД, а именно: *CPA3*, *PTPN22*, *TLR5*. Ген *CPA3* кодирует карбоксипептидазу А3, относящуюся к семейству цинковых металлопротеаз. Экспрессия данного гена является специфичной для тучных клеток (ТК), ассоциация с БЛД описана в исследовании Y. Ren и соавт. [18]. Существует 2 основных фенотипа ТК, участвующих в иммунной защите дыхательной системы: слизистые ТК и ТК соединительной ткани. Карбоксипептидаза А3 – фермент, вырабатываемый ТК соединительной ткани, выполняющий не только протективную, но и гомеостатическую функцию. Белок, кодируемый *CPA3*, описан в качестве предиктора таких заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма [19, 20]. Продукт гена *PTPN22* известен как лимфоидспецифическая тирозинфосфатаза (lymphoid tyrosine phosphatase – LTP) и является мощным ингибитором активации Т-клеток [21]. Мутации гена *PTPN22* были описаны в качестве предикторов преждевременного рождения в диссертационной

работе J.A. Plunkett [22]. Ген *TLR5* кодирует мембранный белок, входящий в семейство толл-подобных рецепторов (TLR – toll-like receptor), обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета [23]. Толл-подобные рецепторы участвуют в окислительных реакциях при травмах и воспалительных процессах в легких. В 2012 г. в США было проведено исследование с целью поиска ассоциации 9 генов-кандидатов (*TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, IRAK1, MAL, TIRAP, NFKB1, NFKBIA*) с БЛД у детей из 4 медицинских центров. Статистически значимым в отношении формирования БЛД оказался полиморфизм с.1174C>T гена *TLR5* [24, 25].

В нарушении метаболизма легочного коллагена большое значение имеет изменение содержания матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов [26]. Ген *MMP14* кодирует тканевую коллагеназу ММП-14, функция которой связана с деградацией соединительнотканного матрикса. ММП как полифункциональные белки способны денатурировать фибриллярные коллагены и активировать развитие фиброза. Ассоциация ММП-14 с бронхолегочной дисплазией неоднозначна. В исследовании M. Rezvani и соавт. среди 11 генотипированных полиморфизмов различных генов ММП (ММП-1, ММП-2, ММП-9, ММП-12, ММП-14, ММП-16) не было обнаружено БЛД-ассоциированных [27]. Экспрессия ММП-14 может свидетельствовать о продолжающемся активном фиброзе легочной ткани на этапе стихания клинических проявлений заболевания [26].

Ген *COL8A1* кодирует одну из двух альфа-цепей коллагена VIII типа. Продукт гена представляет собой короткоцепочечный коллаген и главный компонент базальной мембраны эндотелия роговицы. Значительная разница в экспрессии данного гена у пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД, была описана в исследовании S. Bhattacharya и соавт. [28].

Ген *CTGF* кодирует фактор роста соединительной ткани – одно из важнейших звеньев ангиогенеза. Уникальная молекулярная структура CTGF (connective tissue growth factor – фактор роста соединительной ткани) позволяет ему связывать различные факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста  $\beta$ , сосудистый эндотелиальный фактор роста и др. [29]. Секретция CTGF регулируется различными факторами роста, гипоксическим состоянием, биомеханическим растяжением ткани, индуцируется в процессе восстановления тканей [30]. Помимо антиангиогенной активности этого фактора, описана его роль в адгезии, миграции и пролиферации эндотелиальных клеток [29, 31]. В настоящее время доказана гиперэкспрессия CTGF в альвеолоцитах II типа, вызывающая ремоделирование сосудов и приводящая к легочной гипертензии. Ингибирование CTGF моноклональным антителом CTGF улучшает альвеоляризацию и развитие сосудов, а также снижает ремоделирование легочных сосудов и легочную гипертензию, вызванную гипероксией. CTGF может быть новой мишенью для терапии БЛД у недоношенных детей [32].

Ген *AQP7* кодирует белок группы аквапоринов (аквапорин 7), который образует канал, проницаемый для воды и глицерина. Открытие семейства водоселективных каналов – аквапоринов, отвечающих за транспорт воды через клеточные мембраны, позволило идентифицировать молекулярные механизмы, лежащие в основе постнатальной гомеостатической адаптации, и способствовало лучшему

пониманию связанных с водным дисбалансом нарушений в младенчестве. Роль нарушения работы аквапоринов 1, 3, 4 и 5-го типов при РДС и БЛД описана в исследовании M. Zelenina и соавт. [33]. Легкие плода выделяют около 0,5 л жидкости в день. При рождении эпителий легких трансформируется из секреторного в абсорбирующий. Это переключение включает повышенную экспрессию натриевого насоса, а также изменения в экспрессии легочных AQP. При рождении большая часть легочной жидкости удаляется механически, но некоторая часть остается для абсорбции в течение первых постнатальных дней. У недоношенных детей способность легких реабсорбировать воду часто нарушена, что способствует повышению частоты формирования как РДС, так и бронхолегочной дисплазии [34].

Для разработки эффективных мер профилактики БЛД необходимо исследовать механизмы развития патологии в перинатальном периоде на молекулярно-генетическом уровне. Доклиническая диагностика и прогноз течения заболевания позволят не только своевременно проводить профилактику развития БЛД, но и минимизировать осложнения в случае формирования заболевания у ребенка.

### Выводы

Результатом совершенствования перинатальных технологий и методов респираторной поддержки стало увеличение выживаемости недоношенных детей и, следовательно, увеличение частоты развития новой формы бронхолегочной дисплазии. В данном исследовании представлен не только современный клинический портрет пациента с БЛД, но и обозначены главные молекулярно-генетические предикторы патологии. Следующим этапом исследования планируется определить разницу в экспрессии выбранных вариантов у детей с БЛД и у выборки детей с РДС, но без БЛД. Данный этап исследования будет необходим для определения возможных генетических вариантов, которые могут быть использованы в качестве ранних предикторов развития БЛД. Персонализированный подход на основании результатов исследования позволит предотвратить развитие заболевания или уменьшить тяжесть его течения. ☑

### Литература

1. Walani S.R. Global burden of preterm birth // *Int J Gynecol Obstet.* – 2020. – V. 150. – № 1. – P. 31–33.
2. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г. Бронхолегочная дисплазия // *Пульмонология.* – 2020. – № 4. – С. 176. [Ovsyannikov D.Y., Kuzmenko L.G. Bronchopulmonary dysplasia // *Pulmonology.* – 2020. – № 4. – P. 176. In Russian].
3. Abman S.H., Collaco J.M., Shepherd E.G. et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia // *J Pediatr.* – 2017. – V. 181. – P. 12–28.
4. Dudek R.W. *High-yield embryology.* – Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
5. Wang S.H., Tsao P.N. Phenotypes of bronchopulmonary dysplasia // *Int J Mol Sci.* – 2020. – V. 21. – № 17. – P. 6112.
6. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2018. – Т. 6. – № 3. – С. 74–98. [Ovsyannikov D.Y., Kravchuk D.A., Nikolaeva D.Yu. Clinical pathophysiology of the respiratory system in preterm infants //



- Neonatology: News, Opinions, Training.* – 2018. – V. 6. – № 3. – P. 74–98. In Russian].
7. Басаргина М.А., Фисенко А.П., Давыдова И.В., Бондарь В.А. Ранняя диагностика бронхолегочной дисплазии: актуальный вектор научных исследований // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* – 2021. – № 1. – С. 90–99. [Basargina M.A., Fisenko A.P., Davydova I.V., Bondar V.A. Early diagnostics of bronchopulmonary dysplasia: an actual vector of scientific research // *Kremlin medicine. Clinical bulletin.* – 2021. – № 1. – P. 90–99. In Russian].
  8. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2015. – № 3 (9). – С. 50–68. [Belyashova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Ogorodova L.M. Molecular genetic mechanisms of bronchopulmonary dysplasia development // *Neonatology: News, Opinions, Training.* – 2015. – № 3 (9). – P. 50–68. In Russian].
  9. Давыдова И.В., Аникин А.В., Кустова О.В. и др. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания // *Вопросы современной педиатрии.* – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 514–518. [Davydova I.V., Anikin A.V., Kustova O.V. et al. Bronchopulmonary dysplasia in post-surfactant era: results of an objective assessment of the disease // *Current Pediatrics.* – 2015. – V. 14 – № 4. – P. 514–518. In Russian].
  10. Karczewski K., Francioli L.C., MacArthur D.G. et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans // *Nature.* – 2020. – P. 434–443.
  11. Cingolani P., Platts A., Wang L.L. et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w<sup>1118</sup>; iso-2; iso-3 // *Fly (Austin).* – 2012. – V. 6. – № 2. – P. 80–92.
  12. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L. et al. A method and server for predicting damaging missense mutations // *Nat Methods.* – 2010. – V. 7. – № 4. – P. 248–249.
  13. Ng P.C., Henikoff S. SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function // *Nucleic Acids Res.* – 2003. – V. 31. – № 13. – P. 3812–3814.
  14. Chen J., Aronow B.J., Jegga A.G. Disease candidate gene identification and prioritization using protein interaction networks // *BMC Bioinformatics.* – 2009. – V. 10. – P. 73.
  15. Антонов А.Г., Борисевич О.А., Буркова А.С. и др. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Методическое письмо Минздравоохранения России от 16.12.2011 № 15-0/10/2-11336. М., 2011. С. 36. [Antonov A.G., Borisevich O.A., Burkova A.S. et al. Intensive care and nursing of newborns with extremely low and very low birth weight. Methodic letter from the Ministry of Health and Social Development of Russia No. 15-0/10/2-11336 dated 16 December 2011. M., 2011. P. 36. In Russian].
  16. Ryckman K.K., Dagle J.M., Kelsey K. et al. Genetic associations of surfactant protein D and angiotensin-converting enzyme with lung disease in preterm neonates // *J Perinatol.* – 2012. – V. 32. – № 5. – P. 349–355.
  17. Whittsett J.A., Wert S.E., Weaver T.E. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis // *Ann Rev Pathol Mech Dis.* – 2015. – V. 10. – P. 371–393.
  18. Ren Y., Lyu Y., Mereness J.A. et al. Rare pulmonary connective tissue type mast cells regulate lung endothelial cell angiogenesis // *Am J Pathol.* – 2020. – V. 190. – № 8. – P. 1763–1773.
  19. Pejler G. The emerging role of mast cell proteases in asthma // *Eur Respir J.* – 2019. – V. 54. – № 4.
  20. Winter N.A., Gibson P.G., McDonald V.M., Fricker M. Sputum gene expression reveals dysregulation of mast cells and basophils in eosinophilic COPD // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2021. – V. 16. – P. 2165.
  21. Budding K., van Setten J., van de Graaf E.A. et al. The autoimmune-associated single nucleotide polymorphism within PTPN22 correlates with clinical outcome after lung transplantation // *Front Immunol.* – 2019. – V. 9. – P. 3105.
  22. Plunkett J.A. Genetic influences on preterm birth. – Washington University in St. Louis, 2010. doi: 10.1055/s-2006-956774.
  23. Lien E., Ingalls R.R. Toll-like receptors // *Crit Care Med.* – 2002. – V. 30. – № 1. – P. 1–11.
  24. Пожарищенская В.К., Давыдова И.В., Савостьянов К.В. и др. Генетическая детерминация формирования бронхолегочной дисплазии: за и против // *Педиатрическая фармакология.* – 2017. – Т. 14. – № 1. – С. 24–32. [Pozharishchenskaya V.K., Davydova I.V., Savost'yanov K.V. et al. Genetic determination of bronchopulmonary dysplasia formation: pros and cons // *Pediatric pharmacology.* – 2017. – V. 14. – № 1. – P. 24–32. In Russian].
  25. Malash A.H., Ali A.A., Samy R.M., Shamma R.A. Association of TLR polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia // *Gene.* – 2016. – V. 592. – № 1. – P. 23–28.
  26. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы как биомаркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей // *Пульмонология.* – 2009. – № 4. – С. 80–84. [Davydova I.V., Yatsyk G.V., Bershova T.V. et al. Matrix metalloproteinases as biomarkers of bronchopulmonary dysplasia in children // *Pulmonology.* – 2009. – № 4. – P. 80–84. In Russian].
  27. Rezvani M., Wilde J., Vitt P. et al. Association of a FGFR-4 gene polymorphism with bronchopulmonary dysplasia and neonatal respiratory distress // *Dis. Markers.* – 2013. – V. 35. – № 6. – P. 633–640.
  28. Bhattacharya S., Go D., Krenitsky D.L. et al. Genome-wide transcriptional profiling reveals connective tissue mast cell accumulation in bronchopulmonary dysplasia // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – V. 186. – № 4. – P. 349–358.
  29. Cicha I., Goppelt-Struebe M., Yilmaz A. et al. Endothelial dysfunction and monocyte recruitment in cells exposed to non-uniform shear stress // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2008. – V. 39. – № 1–4. – P. 113–119.
  30. Kapoor M., Liu S., Huh K. et al. Connective tissue growth factor promoter activity in normal and wounded skin // *Fibrogenesis Tissue Repair.* – 2008. – V. 1. – № 1. – P. 1–9.
  31. Васильева О.В., Голубцова Н.Н., Филиппов Ф.Н., Гунин А.Г. Фактор роста соединительной ткани (CTGF) в дерме человека в онтогенезе // *Онтогенез.* – 2016. – Т. 47. – № 2. – С. 75–82. [Vasilieva O.V., Golubtsova N.N., Filippov F.N., Gunin A.G. Connective tissue growth factor (CTGF) in the human dermis through ontogenesis // *Russian Journal of Developmental Biology.* – 2016. – V. 47. – № 2. – P. 75–82. In Russian].
  32. Wang X., Cui H., Wu S. CTGF: A potential therapeutic target for Bronchopulmonary dysplasia // *Eur J Pharmacol.* – 2019. – V. 860. – P. 172588.
  33. Zelenina M., Zelenin S., Aperia A. Waterchannels (aquaporins) and their role for postnatal adaptation // *Pediatr Res.* – 2005. – V. 57. – № 7. – P. 47–53.
  34. Modi N. Clinical implications of postnatal alterations in body water distribution // *Semin Neonatol.* – 2003. – V. 8. – № 4. – P. 301–306.

## НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ОППОРТУНИСТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В СИСТЕМЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ МОСКВЫ

Н.Н. Суворова<sup>1\*</sup>, Ж.В. Зюзина<sup>1</sup>, Л.О. Минушкина<sup>2</sup>, А.А. Рогожина<sup>2</sup>, И.К. Иосава<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская поликлиника № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## A NEW DIRECTION OF OPPORTUNIST SCREENING FOR FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA IN THE PRIMARY HEALTH CARE SYSTEM IN MOSCOW

N.N. Suvorova<sup>1\*</sup>, Zh.V. Zyuzina<sup>1</sup>, L.O. Minushkina<sup>2</sup>, A.A. Rogozhina<sup>2</sup>, I.K. Iosava<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Polyclinic No 62, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: suvorova\_n\_n@mail.ru

### Аннотация

**Цель исследования** – оценка распространенности семейной гиперхолестеринемии (СГХС) на выборке населения молодого и среднего возраста, прикрепленного к городской поликлинике Москвы, с использованием возможностей лаборатории первичного звена и Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС).

**Материалы и методы.** Проведен оппортунистический скрининг СГХС по лабораторной и медицинской информационной базе данных ЕМИАС среди 11 564 человек (женщин – 58%): мужчин в возрасте 18–55 лет и женщин в возрасте 18–60 лет, обращавшихся в амбулаторно-поликлинический центр Москвы (обслуживаемое население – 210 000 человек) с сентября 2017 г. по октябрь 2018 г. Для установления СГХС использовались критерии Голландской сети липидных клиник The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) без проведения генетического тестирования. По лабораторным данным выявлено 189 человек с уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) выше 4,9 ммоль/л. После исключения 6 случаев вторичной гиперхолестеринемии в исследование вошли 183 человека (женщин – 74%), средний возраст 50,1 ± 7,2 года (женщин – 52,5 ± 5,8 года, мужчин – 43,0 ± 8,0 лет,  $p=0,001$ ). Средний уровень ЛПНП составил 5,76 ± 0,55 ммоль/л (у женщин – 5,78 ± 0,55 ммоль/л, у мужчин – 5,71 ± 0,53 ммоль/л,  $p=0,5$ ). В исследуемой группе 37 человек имели уровень ЛПНП выше 6,4 ммоль/л; 61 – отягощенный семейный анамнез ранних атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ); 65 – АССЗ: 49 – цереброваскулярную болезнь (ЦВБ); 13 – ишемическую болезнь сердца (ИБС); 3 – ИБС и ЦВБ; 13 больных – сухожильные ксантомы; 4 молодые женщины – липоидную дугу роговицы. Гиполипидемическую терапию статинами получали 26 (14%) больных.

Оценка вероятности СГХС по критериям DLCN в исследуемой группе проводилась сначала по лабораторным показателям ЛПНП, а затем по рассчитанным с поправкой на гиполипидемическую терапию значениям ЛПНП.

**Результаты.** Оцененная по критериям DLCN без поправки на гиполипидемическую терапию СГХС у 13 больных может расцениваться как определенная (более 8 баллов), у 26 больных – как вероятная (6–8 баллов), у 144 – как возможная (3–5 баллов). Частота определенной/вероятной СГХС составила 1:296. После поправки на гиполипидемическую терапию у 15 больных полученные данные позволили говорить об определенной СГХС, у 35 больных – о вероятной, у остальных 133 больных СГХС могла быть расценена как возможная. Таким образом, частота определенной/вероятной СГХС по шкале DLCN в исследуемой возрастной группе больных после поправки на гиполипидемическую терапию составила 1:231, что сопоставимо с результатами последних исследований по распространенности СГХС.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности СГХС у трудоспособного населения Москвы и подтверждают актуальность оппортунистического скрининга с использованием возможностей лаборатории первичного звена и ЕМИАС.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, оппортунистический скрининг, липопротеиды низкой плотности, Голландские критерии липидных клиник DLCN, распространенность.

### Abstract

**Purpose.** To evaluate the prevalence of familial hypercholesterolemia (FHC) in a sample of young and middle-aged population in one Moscow outpatient unit. Data from the primary care laboratory and unified medical information analytical system (UMIAS) were used.

**Materials and methods.** FHC opportunistic screening using UMIAS laboratory and medical information database was done to 11 564 people (female – 58%) aged 18–55 for male and 18–60 for female who visited one Moscow outpatient unit which consulted 210 000 people from September 2017 to October 2018. To determine FHC, the criteria of Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) were used without genetic testing. Laboratory findings identified 189 people as having low-density lipoprotein (LDL) levels above 4.9 mmol/l. After excluding 6 cases of secondary hypercholesterolemia, 183 patients were taken in the trial: female – 74%, mean age 50.1 ± 7.2 (female – 52.5 ± 5.8, male – 43.0 ± 8.0,  $p=0.001$ ). Average LDL level was 5.76 ± 0.55 mmol/l (female – 5.78 ± 0.55, male – 5.71 ± 0.53,  $p=0.5$ ). In the studied group, 37 people had LDL levels above 6.4 mmol/l; 61 – burdened family history of early atherosclerotic cardiovascular

diseases (ASCVD); 65 – ASCVD: 49 – cerebrovascular disease (CVD); 13 – ischemic heart disease (IHD); 3 – IHD and CVD; 13 – tendon xanthomas; 4 young women – lipoid corneal arch. Lipid-lowering therapy with statins was prescribed to 26 (14%) patients.

According to DLCN criteria, FHC probability in the studied group was first assessed by LDL laboratory parameters, and then by calculated LDL values adjusted for LDL-lowering therapy.

**Results.** If to be assessed by DLCN criteria without adjustment for LDL-lowering therapy, FHC in 13 patients can be regarded as definite (more than 8 points), in 26 patients – as probable (6–8 points), in 144 – as possible (3–5 points). The rate of definite/probable FHC was 1:296. After adjusting for LDL-lowering therapy, definite familial hypercholesterolemia may be regarded as possible in 15 patients; in 35 patients – as probable, and in the remaining 133 patients – as possible. Thus, the rate of definite/probable FHC by DLCN scale in the studied age group of patients after adjusting for LDL-lowering therapy was 1:231, which is comparable to the results of recent studies on FHC prevalence.

**Conclusion.** The data obtained have demonstrated a high FHC prevalence in working population in Moscow what highlights the need for opportunistic screening among this population using primary care laboratory and UMIAS data.

**Key words:** familial hypercholesterolemia, opportunistic screening, low-density lipoprotein, Dutch Lipid Clinic Network, DLCN, prevalence.

*Ссылка для цитирования: Суворова Н.Н., Зюзина Ж.В., Мишушкина Л.О., Рогожина А.А., Иосава И.К. Новое направление оппортунистического скрининга семейной гиперхолестеринемии в системе первичной медико-санитарной помощи Москвы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 10–15.*

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – наиболее распространенное моногенное заболевание преимущественно с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное мутацией генов, ответственных за рецепторное поглощение клетками холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Это приводит к стойкому повышению его уровня в крови и сопровождается преждевременным, как правило в молодом возрасте, развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), особенно ишемической болезни сердца (ИБС), а также отложением холестерина в тканях в виде кожных и сухожильных ксантом, периорбитальных ксантелазм, липоидной дуги роговицы и поражения суставов [1, 2]. СГХС диагностируется на основании клинических критериев (наиболее часто используются критерии Голландской сети липидных клиник) с последующим, если имеется возможность, генотипированием – таргетным секвенированием генов рецептора ЛПНП (LDLR), апополипротеина В (АПОВ), пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9) и некоторых других [3].

В Европейских рекомендациях по ведению больных с дислипидемиями СГХС выделяется как категория очень высокого риска. Настороженность в отношении этой группы больных сегодня неслучайна, так как представления о СГХС как о редком заболевании кардинально изменили результаты крупных эпидемиологических исследований, в том числе с верификацией диагноза с помощью генетического тестирования, показавших очень высокую распространенность СГХС – 1:217 [4], 1:216 [4], 1:250 [6]. Основываясь на экстраполяции оценочных значений распространенности СГХС во всем мире насчитывает от 14 до 34 млн человек, еще более высокая распространенность наблюдается в субпопуляциях с эффектом основателя (например, жители Африки голландского происхождения) и может достигать 1:100. По данным исследования ЭССЕ-РФ, в Кемеровской и Тюменской областях Российской Федерации распространенность определенной/вероятной СГХС составляет 1:108 [7].

Среди лиц с АССЗ распространенность СГХС в 18 раз выше (1:17), чем в общей популяции (1:311), по метаанализу 62 исследований, включивших более 7,3 млн человек (без существенных различий во всех регионах мира, где проводились исследования). Около 15% инфарктов миокарда в возрасте до 55 лет связаны с СГХС.

Несмотря на доступность различных методов клинической диагностики и снижение стоимости генетического тестирования в последние годы, выявляемость СГХС продолжает оставаться чрезвычайно низкой и не превышает 1% [8, 9].

Причиной этого является в первую очередь сложность диагностики заболевания, которое долгое время протекает без симптомов, а также, как показали опросы, плохая осведомленность врачей о заболевании: осведомленность о рекомендациях по СГХС в странах Западной Европы составила 61%, в Японии – 47% [10]. Опрос врачей, проведенный на юге России, показал: несмотря на то что 31% специалистов знают о значительной распространенности СГХС, только 5% осведомлены о ее крайне высоком сердечно-сосудистом риске [11].

Риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СГХС сложно оценить с помощью традиционных инструментов оценки риска. Риск ИБС повышен для всех больных СГХС, но ни один из традиционных методов оценки не позволяет рассчитать 10-летний риск ИБС для данной категории больных. Получены убедительные данные, что использование стандартной оценки по системе SCORE для больных СГХС приводит к недооценке риска [12, 13]. Несмотря на то что факторы риска при СГХС такие же, как и в общей популяции, у данной группы пациентов они усиливаются и время манифестации АССЗ определяется скоростью кумулятивного эффекта и зависит от уровня ЛПНП, поэтому всем пациентам с СГХС требуются изменение образа жизни, долгосрочная гиполипидемическая терапия и динамическое наблюдение, что может существенно снизить риск АССЗ [14–17].

Следствием низкой и несвоевременной выявляемости СГХС (чаще всего заболевание диагностируется уже после первого сердечно-сосудистого события) становится запоздалая и часто неадекватная терапия. Многочисленные исследования показали, что риск раннего развития АССЗ у нелеченых больных с СГХС увеличивается в 10 раз [9, 18], а эффективная ранняя гиполипидемическая терапия значительно улучшает прогноз, снижая риск АССЗ до 70% [19].

Для выявления больных СГХС в настоящее время используется 4 вида скрининга.

1. Универсальный – обследование больших когорт населения, желательнее молодых или детей, в том числе

динамический скрининг в 3, 7, 9, 11, 18 лет. Требуется больше ресурсов и финансовых затрат [14].

2. Таргетный — используется при поиске лиц СГХС среди взрослого населения с ранним развитием АССЗ, у мужчин моложе 55 и женщин моложе 60 лет. Наиболее часто применяется у больных в кардиологических и неврологических стационарах и в отделениях сердечно-сосудистой хирургии. Частота выявления СГХС у таких больных самая высокая, но прогностически поздняя [20, 21].

3. Каскадный — наиболее эффективный метод диагностики СГХС. Используется для выявления СГХС у родственников 1-й и более высоких степеней родства индексного пациента. Частью его является генетическое тестирование [22]. Метод дорогостоящий и имеет ограничения в возможности обследования родственников. Впервые примененный в Нидерландах в 1994 г., сегодня метод успешно используется в ряде скандинавских стран, в Испании, Уэльсе и Новой Зеландии. Несмотря на значительные финансовые затраты, проведенный анализ показал, что раннее выявление и успешное лечение СГХС экономически оправданы и для каждого диагностированного случая сохраняют 3,3 года жизни [23].

4. Опportunистический — экономичный перспективный метод, позволяющий охватить не только лиц с АССЗ, но и асимптомные фенотипы СГХС. Метод основан на исследовании уровня липидов крови всех обращающихся в медицинские учреждения первичного звена. Слабая сторона метода — низкая самостоятельная обращаемость обследованных после получения результатов лабораторных анализов с высокими значениями холестерина крови — может устраняться с помощью оповещения первичного звена об этих отклонениях и дальнейшей активной оценки больных с предполагаемой СГХС.

Новая перспективная разновидность опportunистического скрининга — создание системы оповещения о регистрации высокого уровня липидов на уровне клинической лаборатории [24, 25]. Опportunистический скрининг СГХС предполагает также наличие данных персонального и наследственного анамнеза и фенотипических признаков СГХС и может проводиться по электронным медицинским базам и/или с помощью специальных опросников [26]. Его эффективность основана на взаимодействии лаборатории и клинических отделений медицинского медико-санитарного звена. Данный скрининг требует высокой осведомленности медиков о клинической значимости повышенных уровней липидов и высоких рисках развития сердечно-сосудистых осложнений. Опportunистический скрининг может быть дополнен систематическим поиском пациентов с СГХС через электронные информационные базы данных/истории болезни [23].

Врачи первичной медико-санитарной помощи занимают ключевую позицию в раннем обнаружении и лечении СГХС и должны быть обеспечены консультативной помощью со стороны специалистов-липидологов.

Долгосрочная терапия больных СГХС значительно снижает или устраняет избыточный риск возникновения ИБС, сохраняющийся в течение всей жизни больного, снижая тем самым риск в общей популяции [14].

В связи с этим мероприятия, направленные на выявление асимптомных фенотипов СГХС, должны рассматриваться как приоритетные направления в организации здравоохранения.

Таблица 1

Распределение обследованных по возрасту и полу

Возраст, лет	Все, n (%)	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
18–19	404 (3,5)	191 (1,65)	213 (1,84)
20–29	2242 (19,4)	1010 (8,7)	1232 (10,65)
30–39	3239 (28,0)	1421 (12,3)	1818 (15,7)
40–49	2687 (23,2)	1122 (9,7)	1565 (13,5)
50–60	2992 (25,9)	1159 (10,0)	1833 (15,8)

Целью исследования была оценка распространенности СГХС на выборке прикрепленного населения городской поликлиники Москвы на основании Голландских критериев The Dutch Lipid Clinic Network с использованием возможностей лаборатории первичного звена и Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы.

### Материалы и методы

Алгоритм скрининга был разработан с учетом методических рекомендаций «Диагностика кардиологических заболеваний преимущественно генетического происхождения» [27]. В исследование включались мужчины в возрасте 18–55 лет, женщины в возрасте 18–60 лет, которые обращались в ГБУЗ «ГП № 62 ДЗМ» (обслуживаемое население — 210 000 человек) с сентября 2017 г. по октябрь 2018 г. и которым проводилось исследование липидов крови. Всего скринированы 11 564 человека (женщин — 58%). Распределение по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Исследование липидов проводилось в сыворотке венозной крови ферментативным колориметрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе Siemens Advia 2400 реагентами ADVIA Chemistry (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Первоначальный отбор пациентов для скрининга проводился по данным лабораторной информационной системы. Были отобраны лица, у которых уровень холестерина ЛПНП был выше 4,9 ммоль/л. После удаления дубликатов (оставлялись наивысшие значения ЛПНП) информация передавалась врачу кабинета профилактики, который приступал к анализу медицинской документации (клинических диагнозов и состояний обследованных), используя ЕМИАС. На втором этапе скрининга исключались больные, с высокой вероятностью имевшие дислипидемию вторичного характера. На третьем этапе проводилась оценка вероятности СГХС у отобранных больных по системе критериев Голландской сети липидных клиник (DLCN) без проведения генетического тестирования.

Используемая система оценки данных обследуемого заключается в определении численных показателей — количества баллов по шкале DLCN [28, 29]. Учитывались следующие критерии:

- семейный анамнез ранней ИБС (<55 лет у мужчин, <60 лет у женщин) и/или повышение уровня ЛПНП более 4,9 ммоль/л у родственников 1-й линии (1 балл);
- наличие у обследуемого ранней ИБС, или цереброваскулярной болезни (ЦВБ), или периферического атеросклероза (1 балл); сухожильных ксантом (6 баллов), липоидной дуги роговицы, появившейся в возрасте до 45 лет (4 балла);

Таблица 2

## Средний уровень ЛПНП в обследованных группах

Обследованная группа	Средний возраст, лет	Средний уровень ЛПНП, ммоль/л	Средний уровень ЛПНП с поправкой на статины, ммоль/л
Все обследованные	50,06 ± 7,22	5,76 ± 0,55	6,10 ± 0,83
Мужчины	43,02 ± 8,06	5,71 ± 0,53	6,02 ± 0,81
Женщины	52,49 ± 5,77	5,78 ± 0,55	6,13 ± 0,82
p	0,001	0,5	0,5

- уровень ЛПНП у обследуемого выше 8,5 ммоль/л (8 баллов), 6,5–8,4 ммоль/л (5 баллов), 5,0–6,4 ммоль/л (3 балла).

Генетическое тестирование – выявление носительства известной мутации LDLR, APOB, PCSK9 (8 баллов) – у обследованных больных не проводилось. На больших данных (26 025 человек) было получено, что у больных с уровнем ЛПНП выше 4,9 ммоль/л секвенирование ДНК выявило причинную мутацию СГХС менее чем в 2% случаев. Однако у носителей мутации СГХС был значительно выше риск ИБС [30]. Отсутствие известной мутации не означает отсутствие СГХС, но и выявление носительства мутации в отсутствие остальных критериев делает наличие СГХС лишь возможным.

Если в соответствии с вышеуказанными критериями обследуемый набирал более 8 баллов, СГХС расценивалась как определенная, 6–8 баллов свидетельствовали о вероятной СГХС, 3–5 – о возможной.

Если оценка наличия СГХС производилась уже на фоне гиполипидемической терапии, вводилась поправка на лечение, которая зависела от типа и суточной дозы гиполипидемического препарата, применялись рекомендованные поправочные коэффициенты [31].

Поскольку данных ЕМИАС было недостаточно, пациенты вызывались для осмотра (на наличие сухожильных ксантом и липоидной дуги роговицы) и заполнения опросников. У всех собиралась информация об отягощенном семейном анамнезе по повышенному уровню холестерина и ранних АССЗ, также все обследованные были опрошены по поводу приема гиполипидемических препаратов. ИБС, ЦВБ, периферический атеросклероз были диагностированы на основании данных ЕМИАС или получены при опросе пациента о наличии у него ранее установленных диагнозов.

### Результаты

На первом, лабораторном этапе скрининга было выявлено 189 человек с уровнем ЛПНП выше 4,9 ммоль/л. На втором этапе были исключены 6 больных в связи с подозрением на вторичную гиперлипидемию (у трех имелась хроническая болезнь почек (ХБП) 3–5-й стадии, у двух – декомпенсированный сахарный диабет (СД) 2-го типа, у одного – СД 2-го типа и ХБП).

В исследование вошли 183 человека (женщин – 74%), средний возраст 50,06 ± 7,22 года. Уровень ЛПНП у обследованных составил в среднем 5,76 ± 0,55 ммоль/л, достоверных различий по уровню ЛПНП у мужчин и женщин не было.

Из 183 человек у 26 (14%) проводилась гиполипидемическая терапия статинами. 16 (61%) человек принимали аторвастатин в дозах 20 и 40 мг, остальные – розувастатин в дозах 10 и 5 мг. После пересчета ЛПНП с поправкой на

Таблица 3

### Оценка вероятности наличия семейной гиперхолестеринемии по шкале DLCN в обследованной группе

Баллы по шкале DLCN	Количество больных, n (%)	Количество больных с учетом приема статинов, n (%)
3–5	144 (79)	133 (73)
6–8	26 (14)	35 (19)
Более 8	13 (7)	15 (8)

терапию статинами также не было получено достоверных различий у мужчин и женщин (табл. 2).

Уровень ЛПНП превышал 6,4 ммоль/л у 37 человек, 61 человек имел отягощенный семейный анамнез ранних АССЗ, 65 пациентов – анамнез АССЗ. Из них 49 больных (женщин – 36) имели ЦВБ, 16 больных (женщин – 15) – ИБС, 3 женщины – ИБС и ЦВБ, у 13 больных (женщин – 10) при осмотре выявлены сухожильные ксантомы, у 4 молодых женщин определялась липоидная дуга роговицы.

Оценка вероятности СГХС в исследуемой группе проводилась сначала по лабораторным показателям ЛПНП, а затем по рассчитанным с помощью поправочных коэффициентов (поправка на гиполипидемическую терапию) значениям ЛПНП. Данные по распределению больных представлены в табл. 3.

На основании первичной оценки по критериям DLCN получены данные, позволяющие судить об определенной СГХС у 13 больных, о вероятной – у 26, о возможной – у остальных 144 больных. Средний балл DLCN в исследуемой группе больных составил 4,72 ± 1,49; у мужчин – 4,49 ± 1,30, у женщин – 4,80 ± 1,53. Достоверных различий между мужчинами и женщинами по среднему баллу DLCN не получено (p=0,5). Частота определенной/вероятной СГХС по критериям DLCN в обследованной возрастной группе оказалась 1:296.

После поправки на гиполипидемическую терапию суммарное количество баллов DLCN увеличилось и данные оценки позволили говорить у 50 больных об определенной/вероятной СГХС, у остальных 133 больных СГХС могла быть расценена как возможная, что составляет 0,43 и 1,15% обследованной общей популяции соответственно.

Таким образом, частота определенной/вероятной СГХС по шкале DLCN в исследуемой возрастной группе больных после поправки на гиполипидемическую терапию составила 1:231.

### Обсуждение результатов

Семейная гиперхолестеринемия является наиболее частой генетической причиной ранних АССЗ. Отсутствие эффективной стратегии скрининга, обеспечивающей

своевременную постановку правильного диагноза и начало динамического наблюдения и высокоинтенсивной гиполипидемической терапии, приводит к ранней инвалидизации и высокой летальности больных СГХС.

В структуре гиполипидемической терапии обследованных лиц преобладал аторвастатин (61%), остальные принимали розувастатин, что совпадает с данными исследования СГХС, проведенного в выборке пациентов Москвы и Московской области [32]. Проводимая у обследованных стандартная монотерапия низкими дозами статинов (84%) была неэффективна, ни в одном случае терапия не была усилена эзетимибом, что свидетельствует о недостаточном контроле за достижением целевых значений ЛПНП. Возможно, установленный диагноз СГХС поможет в решении этой проблемы, приведет к интенсификации терапии современными гиполипидемическими препаратами, включая ингибиторы PCSK9.

Исследование показало возможности лаборатории первичного звена и ЕМИАС в диагностике СГХС у трудоспособного населения, обслуживаемого городской поликлиникой.

Полученные нами данные по распространенности определенной/вероятной СГХС наиболее близки к данным, полученным в аналогичном по дизайну австралийском исследовании, в котором при проведении оппортунистического скрининга 4943 взрослых лиц лабораторией первичного звена выявлено 106 больных (средний возраст  $53,2 \pm 12,9$  года), имевших уровень ЛПНП выше  $4,9$  ммоль/л, у 16 СГХС расценивалась по критериям DLCN как определенная/вероятная и распространенность в популяции составила 1:250 [24]. Также наши результаты сопоставимы с результатами, полученными в исследовании, проведенном в другом поликлиническом московском центре. Анализировалась та же возрастная группа лиц (мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет), проходивших диспансеризацию. При обследовании 3850 лиц было выявлено 143 человека (женщин – 74%) с уровнем ЛПНП выше  $4,9$  ммоль/л, средний возраст  $52,8 \pm 8,33$  года. Частота определенной/вероятной СГХС по шкале DLCN в обследованной возрастной группе оказалась 1:296 [13]. Превалирование в обследованных на СГХС группах лиц женского пола объясняется их более частым обращением в амбулаторные медицинские учреждения, что подтверждается данными других исследований [17, 32, 33]. В испанском исследовании при проведении 37 440 лабораторных тестов выявлено 846 человек с уровнем ЛПНП более  $200$  мг/дл, которые в дальнейшем были обследованы в липидной клинике для выявления индексных случаев с последующим проведением семейного каскадного скрининга. В соответствии с критериями DLCN, у 192 человек СГХС была расценена как определенная/вероятная, у 654 – как возможная, что составляет 0,51 и 1,74% в обследованной общей популяции соответственно. Распространенность определенной/вероятной СГХС составила 1:195, что выше по сравнению с распространенностью СГХС в общей популяции (из расчета 1 на 200–300), из чего был сделан вывод, что оппортунистический поиск индексного случая с помощью лабораторного оповещения и централизованного обследования является эффективной стратегией для проведения национального скрининга для диагностики СГХС [34].

Оппортунистический скрининг в системе первичной медико-санитарной помощи с использованием возможностей лаборатории первичного звена и ЕМИАС является высокоэффективным и экономически оправданным методом выявления СГХС.

Конфликт интересов отсутствует.

## Литература

1. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2019. – № 1 (34). – С. 5–43. [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Yershova A.I. et al. *Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia* // *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. – 2019. – № 1 (34). – P. 5–43. In Russian].
2. Ridker P.M., Cook N.R. Cholesterol evaluation in young adults: absence of clinical trial evidence is not a reason to delay screening // *Ann Int Med*. – 2017. – V. 166. – № 12. – P. 901–902.
3. Reeskamp L.F., Tromp T.R., Defesche J.C. et al. Next-generation sequencing to confirm clinical familial hypercholesterolemia // *Eur J Prev Cardiol*. – 2021. – V. 28. – № 8. – P. 875–883.
4. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217 // *Eur Heart J*. – 2016. – V. 37. – № 17. – P. 1384–1394.
5. Bucholz E.M., Rodday A.M., Kolor K. et al. Prevalence and predictors of cholesterol screening, awareness, and statin treatment among US adults with familial hypercholesterolemia or other forms of severe dyslipidemia (1999–2014) // *Circulation*. – 2018. – V. 137. – № 21. – P. 2218–2230.
6. de Ferranti S.D., Rodday A.M., Mendelson M.M. et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States national health and nutrition examination surveys (NHANES) // *Circulation*. – 2016. – V. 133. – № 11. – P. 1067–1072.
7. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: a substudy of the ESSE-RF // *PLoS One*. – 2017. – V. 12. – № 7. – P. e0181148.
8. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society // *Eur Heart J*. – 2013. – V. 34. – № 45. – P. 3478–3490.
9. Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C.A.T. et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *Circulation*. – 2020. – V. 141. – № 22. – P. 1742–1759.
10. Pang J., Sullivan D.R., Harada-Shiba M. et al. Significant gaps in awareness of familial hypercholesterolemia among physicians in selected Asia-Pacific countries: a pilot study // *J Clin Lipidol*. – 2015. – V. 9. – № 1. – P. 42–48.
11. Помогайбо Б.В., Пугачев М.И., Цома В.В. Оценка осведомленности о семейной гиперхолестеринемии среди практикующих врачей лечебно-профилактических учреждений юга России // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2020. – № 2. – С. 20–25. [Pomogaibo B.V., Pugachev M.I., Tsoma V.V. Knowledge and awareness

- of familial hypercholesterolaemia among physicians in south regions of Russian Federation // *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. – 2020. – № 2. – P. 20–25. In Russian].
12. Langlois M.R., Descamps O.S., van der Laarse A. et al. EAS-EFLM Collaborative Project. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis*. – 2014. – V. 233. – № 1. – P. 83–90.
  13. Селюцкая Д.Ю., Рыжих Е.Ю., Минушкина Л.О. и др. Скрининг семейной гиперлипидемии в реальной амбулаторной практике // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2019. – № 4. – С. 31–36. [Selyutskaya D.Yu., Ryzhykh E.Yu., Minushkina L.O. et al. Screening for familial hyperlipidemia in real outpatient practice // *Kremlin Medicine Journal*. – 2019. – № 4. – P. 31–36. In Russian].
  14. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia // *J Clin Lipidol*. – 2011. – V. 5. – № 3. – P. 133–140.
  15. Galema-Boers A.M., Lenzen M.J., Engelkes S.R. et al. Cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia using optimal lipid-lowering therapy // *J Clin Lipidol*. – 2018. – V. 12. – № 2. – P. 409–416.
  16. Bianconi V., Banach M., Pirro M. et al. Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels // *Trends Cardiovasc Med*. – 2021. – V. 31. – № 4. – P. 205–215.
  17. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В. и др. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2017. – № 2. – С. 5–15. [Ezhov M.V., Sergiyenko I.V., Duplyakov D.V. et al. Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence // *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. – 2017. – № 2. – P. 5–15. In Russian].
  18. Descamps O.S., de Meester A., Cheron P. et al. Silent ischaemia in familial hypercholesterolemia // *Atheroscler Suppl*. – 2003. – V. 4. – № 3. – P. 7–8.
  19. Versmissen J., Oosterveer D.M., Yazdanpanah M. et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long-term cohort study // *BMJ*. – 2008. – V. 337. – P. a2423.
  20. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation // *Int J Cardiol*. – 2014. – V. 171. – № 3. – P. 309–325.
  21. De Backer G., Besseling J., Chapman J. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: an analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology // *Atherosclerosis*. – 2015. – V. 241. – № 1. – P. 169–175.
  22. Hopkins P.N., Lane S.R. Genotype-guided diagnosis in familial hypercholesterolemia: clinical management and concerns // *Curr Opin Lipidol*. – 2017. – V. 28. – № 2. – P. 144–151.
  23. Чубыкина У.В., Афанасьева О.И., Тмоян Н.А., Ежов М.В. Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2020. – № 2. – С. 43–48. [Chubykina U.V., Afanas'eva O.I., Tmoyan N.A., Ezhov M.V. Monitoring and screening programs for patients with familial hypercholesterolemia // *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. – 2020. – № 2. – P. 43–48. In Russian].
  24. Mirzaee S., Choy K.W., Doery J.C.G. et al. The tertiary hospital laboratory; a novel avenue of opportunistic screening of familial hypercholesterolemia // *Int J Cardiol Heart Vasc*. – 2019. – V. 23. – P. 100354.
  25. Bell D.A., Hooper A.J., Bender R. et al. Opportunistic screening for familial hypercholesterolaemia via a community laboratory // *Ann Clin Biochem*. – 2012. – V. 49. – № 6. – P. 534–537.
  26. Safarova M.S., Bailey K.R., Kullo I.J. Association of a family history of coronary heart disease with initiation of statin therapy in individuals at intermediate risk: post hoc analysis of a randomized clinical trial // *JAMA Cardiol*. – 2016. – V. 1. – № 3. – P. 364–366.
  27. Минушкина Л.О., Зотова И.В., Чумакова О.С. и др. Диагностика сердечно-сосудистых заболеваний преимущественно генетического происхождения. Учебно-методическое пособие. М., 2018. 207 с. [Minushikna L.O., Zotova I.V., Chumakova O.S. et al. Diagnosis of cardiovascular diseases mainly genetic origin. Educational and methodological manual. Moscow, 2018. 207 p. In Russian].
  28. Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *Atherosclerosis*. – 2011. – V. 1. – № 217. – P. 3–46.
  29. Dutch Lipid Clinical Network Score (DLCNS) Online Calculator© 2017 FH Australasia Network. Available from: <https://www.athero.org.au/fh/calculator/>.
  30. Khera A.V., Won H.-H., Peloso G.M. et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2016. – V. 67. – № 22. – P. 2578–2589.
  31. Besseling J., Kindt I., Hof M. et al. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers // *Atherosclerosis*. – 2014. – V. 233. – № 1. – P. 219–223.
  32. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2018. – Т. 14. – № 1. – С. 77–87. [Sergiyenko I.V., Ansheles A.A. Identification of patients with familial hypercholesterolemia in the Russian population using the example of Moscow City and Moscow Region // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2018. – V. 14. – № 1. – P. 77–87. In Russian].
  33. Блохина А.В., Ершова А.Н., Мешков А.С. и др. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 4–10. [Blokhina A.V., Ershova A.N., Meshkov A.S. et al. Lipid clinic is an efficacious model of preventive medicine // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2021. – V. 17. – № 1. – P. 4–10. In Russian].
  34. Gutiérrez-Cortizo E.N., Romero-Jiménez M.J., Rodríguez M.E.M. et al. Detection of familial hypercholesterolemia through centralized analytical data. HF HUELVA DETECTA Program // *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English edn.)* – 2021. – V. 68. – № 7. – P. 450–457.

## НОВЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: ДИСПЕРСИЯ И ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ В ДИГНОСТИКЕ ПОСТКОВИДНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

А.В. Зубарев\*, В.Е. Гажонова, Е.В. Гусакова, С.О. Чуркина, Е.В. Миронова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## NEW ULTRASOUND TECHNOLOGIES: SHEAR WAVE DISPERSION AND SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF POST-COVID-19 LIVER INJURY

A.V. Zubarev\*, V.E. Gazhonova, E.V. Gusakova, S.O. Churkina, E.V. Mironova

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: prof.zubarev@yandex.ru

### Аннотация

В статье рассматриваются вопросы применения новых ультразвуковых технологий с использованием эластографии сдвиговой волны для оценки повреждений печени у пациентов, страдающих диффузными заболеваниями печени и перенесших COVID-19. Предложен протокол проведения ультразвукового исследования печени методом эластографии сдвиговой волны. Оценена роль различных ультразвуковых маркеров эластографии сдвиговой волны в обнаружении и мониторинге повреждений паренхимы печени у пациентов, перенесших COVID-19, и у здоровых людей. Выявлены статистически значимые различия в показателях «воспалительного» маркера (цифровые значения дисперсии сдвиговой волны – SWD) пациентов «постковидной» группы, контрольной группы, а также пациентов с хронической патологией печени. Определены новые возможности применения дисперсии сдвиговой волны в оценке постковидных повреждений печени.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, повреждения печени, дисперсия сдвиговой волны, эластография сдвиговой волны, постковидный синдром.

### Abstract

This article discusses application of new ultrasound technologies using shear wave elastography to assess liver damage in patients with diffuse liver diseases who survived COVID-19. A protocol of ultrasound examination of the liver using shear wave elastography has been proposed. The role and significance of various ultrasonic markers of shear wave elastography in the detection and monitoring of liver parenchymal damage in patients after COVID-19 and in healthy people were evaluated. Statistically significant differences were found in indices of the "inflammatory" marker (numerical values of shear wave dispersion – SWD) in «post-COVID» patients, in controls as well as in patients with chronic liver diseases. New potentials for applying the shear wave dispersion in the assessment of post-COVID liver damage have been identified.

**Key words:** COVID-19, liver injury, multiparametric ultrasound, shear wave dispersion, shear wave elastography, post-COVID-syndrome.

*Ссылка для цитирования: Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Гусакова Е.В., Чуркина С.О., Миронова Е.В. Новые ультразвуковые технологии: дисперсия и эластография сдвиговой волны в диагностике постковидных повреждений печени. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 16–20.*

### Введение

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции. К настоящему времени в мире насчитывается более 380 млн случаев заболевания и около 5,7 млн летальных исходов [1]. Уже через несколько месяцев после начала пандемии стало очевидно, что не все реконвалесценты ощущают себя полностью здоровыми. Так, по данным ВОЗ, примерно у 10–20% пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 даже через 2 недели после острой фазы болезни сохраняется как минимум один симптом-признак, который невозможно объяснить иным диагнозом. В научной литературе появился даже специфический термин «long-COVID» (от англ. затяжной, длительный COVID), описывающий данное состояние [2–4]. Ясно, что число пациентов, требующих диспансерного наблюдения, будет постоянно возрастать. Как правило, осложнения развиваются после тяжелой формы течения болезни, однако они могут возникать и после легкой формы. Например, трудно объяснить постоянную апатию и слабость у многих перенесших COVID-19 пациентов, хотя все стандартные лабораторные

показатели находятся в пределах нормы и непосредственно после заболевания, и по прошествии нескольких месяцев. В этой связи большой интерес вызывает предположение о наличии у таких пациентов скрыто протекающего стеатогепатита, который и обуславливает данную симптоматику [5]. В ходе исследований было доказано, что вирус обладает чрезвычайно высокой органотропностью. Клетки, которые экспрессируют больше рецепторов ACE2, более уязвимы для SARS-CoV-2. ACE2 экспрессируется в различных системах органов, включая ткань печени. Известно, что в печени, в эндотелиальном слое мелких кровеносных сосудов и в холангиоцитах, высоко экспрессируется ACE2, при этом менее значительное количество – в гепатоцитах. Спектр потенциальных патологических механизмов повреждения печени может быть значительным из-за различных типов клеток, экспрессирующих ACE2, а также из-за того, что печень находится под сильным влиянием других систем органов и лекарств. У пациентов, перенесших инфекцию в средней и тяжелой форме, к повреждению печени приводит совокупность факторов: непосредственное действие вируса, токсическое действие лекарственных средств, иммунный ответ.



Таблица 1

## Группы испытуемых

Всего (n = 98)		
Норма (n = 38)	Патология (n = 60)	
	COVID-19 (n = 30)	Другие патологии (n = 30)

*Лабораторные методы исследований*

У всех пациентов с патологией был проведен биохимический анализ крови для оценки состояния печени (аланин-аминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза, билирубин и его фракции, С-реактивный белок), также была проверена система гемостаза (протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), D-димер). У всех испытуемых был измерен уровень антител IgM и IgG SARS-CoV-19.

*Ультразвуковая эластометрия*

Всем испытуемым было проведено мультипараметрическое ультразвуковое исследование печени с применением методик эластографии и дисперсии сдвиговой волны, измерения индекса затухания ультразвуковой волны (методика измерения уровня стеатоза в гепатоцитах). Исследование было проведено на ультразвуковом аппарате экспертного класса Canon Aplio i800.

Новая методика эластометрии сдвиговой волны (Shear Wave Elastography, SWE) была впервые апробирована в нашей стране на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. В отличие от широко распространенных в большинстве клиник методик эластографии печени, используемых для оценки фиброза и стеатоза печеночной паренхимы, мы дополнительно применили инновационную методику с расчетом дисперсии сдвиговой волны. Дисперсия сдвиговой волны (Shear Wave Dispersion, SWD) – это новый показатель состояния паренхиматозного органа. Разработчики данной методики предложили с ее помощью оценивать степень вязкости или вязкоэластичности паренхимы печени. Известно, что при наличии воспаления паренхима печени меняет свои эластичные свойства и становится более «вязкой», что соответственно можно измерить, используя специальные расчеты распространения ультразвуковых сдвиговых волн в тканях. Для сравнения, при классической эластографии печени врач оценивает эластичность или жесткость паренхимы печени в килопаскалях (кПа) и затухание эхосигнала в дистальных отделах органа, свидетельствующее о жировой инфильтрации. Индекс затухания ультразвуковой волны (Attenuation Imaging, АТИ) позволяет количественно оценить уровень стеатоза в паренхиме печени. С увеличением содержания жира в клетках растет степень поглощения ультразвукового сигнала, а значит, становится выше данный параметр. Предложенная японскими исследователями принципиально новая методика дисперсии сдвиговой волны расширяет возможности эластографии печени. Здесь показатели эластометрии (SWE) и дисперсии сдвиговой волны (SWD) рассчитываются одновременно (рис. 1), используются 13 показателей. Индекс затухания ультразвуковой волны (АТИ) измеряется в отдельном режиме (рис. 2), рассчитывается на основе 5 измерений (табл. 2).

Мы разработали собственный протокол, который включает последовательное проведение всех необходимых стандартных измерений, базирующихся на предложенных японскими авторами критериях. Протокол содержит комплекс мультипара-

В этой связи возник интерес к методам простой, быстрой и неинвазивной диагностики состояния паренхимы печени, которые необременительны для пациентов, легко воспроизводимы и надежны. К таким методам относят ультразвуковое исследование паренхимы печени с помощью методики эластографии сдвиговой волны. Уже в первых публикациях, посвященных этой теме, было показано, что, используя методику оценки дисперсии сдвиговой волны, можно достаточно надежно определить наличие скрыто протекающих воспалительных процессов в печени [7–9]. О присутствии таких изменений свидетельствуют показатели сдвиговой дисперсии, определяемые при прохождении через ткань печени ультразвуковых волн. Сдвиговая дисперсия характеризует вязкость или вискозность печеночной ткани, что коррелирует с наличием в ней воспалительных изменений [7]. Таким образом, применяя во время ультразвукового исследования печени технологию эластографии сдвиговой волны и количественно оценивая дисперсию, можно не только обнаружить наличие скрыто протекающих воспалительных процессов в печеночной паренхиме, но и использовать этот показатель как маркер для лечения и мониторинга состояния печени.

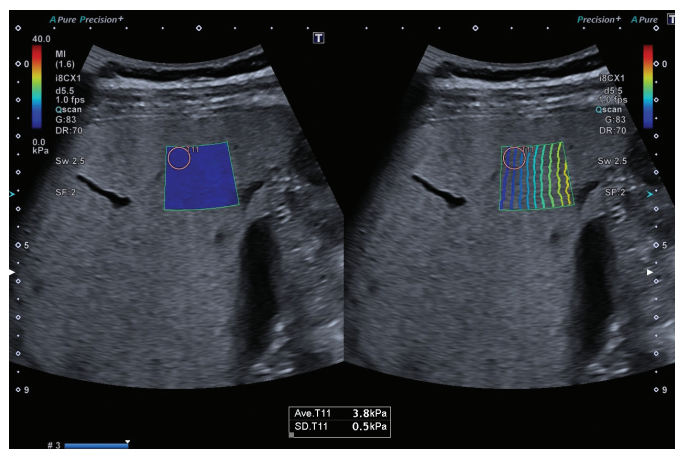
Мы применили эту инновационную методику у пациентов, перенесших COVID-19, пациентов, страдающих другими заболеваниями печени, и в группе здоровых добровольцев. Первыми методику определения дисперсии сдвиговой волны для выявления скрытых воспалительных изменений в паренхиме печени предложили японские исследователи К. Sugimoto и Ф. Moriyasu, использовавшие инновационные разработки компании Canon [6]. Были проведены экспериментальные исследования на животных, фантомах и различных эластографических моделях, которые показали информативность эластографии печени со сдвиговой дисперсией не только для выявления фиброза и стеатоза в паренхиме печени, но и для оценки скрытого стеатогепатита. Японскими исследователями было предложено использовать дисперсию сдвиговых волн при распространении ультразвуковых колебаний в печени как маркер наличия воспаления. В доступной литературе пока имеется ограниченное число публикаций по данной теме, что, вероятно, объясняется наличием данной технологии только у этого производителя аппаратуры, а также снижением числа биопсий печени в клиниках для верификации.

Целью настоящего исследования было изучить возможности эластографии сдвиговой волны для оценки состояния печеночной паренхимы в различных группах пациентов, перенесших COVID-19, при сопоставлении с контрольной группой для выявления скрытого стеатогепатита.

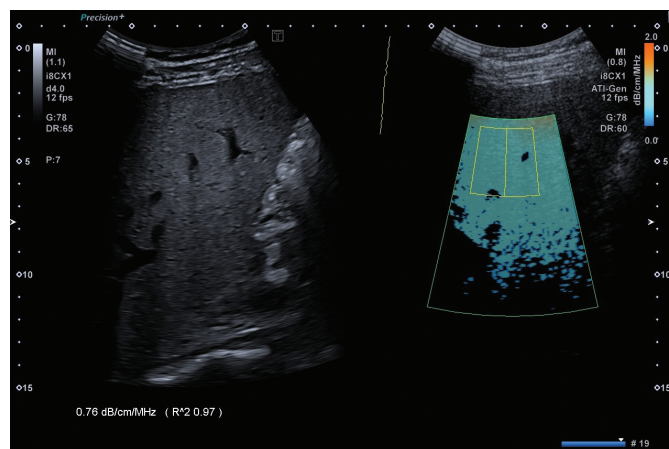
**Материалы и методы**

Исследование началось в январе 2021 г. и продолжается в настоящее время. На момент написания статьи в исследование включено 98 человек (табл. 1), 30 из них перенесли COVID-19 в течение последних 10 месяцев, остальные 68 человек не болели COVID-19, что было лабораторно подтверждено отсутствием повышения титра антител IgG и IgM anti-SARS-CoV-2. 38 обследованных из 68 человек «нековидной» группы составили контрольную группу. Остальные 30 человек имели различные хронические заболевания, влияющие на состояние печени, такие как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), застойная сердечная недостаточность, хронические вирусные гепатиты.

Пациенты «ковидной» группы перенесли инфекцию в различных формах: без госпитализации и пневмонии, средней степени тяжести с пневмонией (КТ 1, 2) и лечением в стационаре, тяжелая форма COVID-19 с лечением в реанимационном отделении.



**Рис. 1.** Измерение степени фиброза (SWE) и вязкости (SWD) ткани печени при ультразвуковом исследовании по методике эластографии сдвиговой волны



**Рис. 2.** Измерение коэффициента затухания ультразвукового сигнала (ATI) (показатель степени стеатоза паренхимы печени)

Таблица 2

**Референсные значения аппарата Canon RP Medical Systems**

Показатель	Норма	Незначительное повышение	Умеренное повышение	Значительное повышение
Эластометрия сдвиговой волны, SWE, kPa	< 7,1	7,11–9,49	9,5–10,49	> 10,5
Дисперсия сдвиговой волны, SWD, (cm/s)/kHz	< 12,00	12,00–13,99	14,00–15,99	> 16,00
Поглощение, ATI, dB/cm/MHz	< 0,63	0,63–0,71	0,72–0,80	> 0,81

**МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ**

**Эластометрия сдвиговой волны (SWE – Shear Wave Elastography)** – фибросканирование печени. Измерения проводились в IV, V, VI и VII сегментах правой доли печени, из переднего межреберного доступа на уровне 5–10-го межреберий. В расчет были взяты 13 независимых измерений, средний показатель эластометрии сдвиговой волны равен **X kPa** (SD ±0,3 kPa).

**Референсные значения SWE:** F0–F1 < 7,1; F2 = 7,2–9,49; F3 = 9,5–10,49; F4 > 10,5

**Дисперсия сдвиговой волны (SWD – Shear Wave Dispersion)** – показатель активности воспалительного процесса. Средний показатель дисперсии сдвиговой волны равен **Y (cm/s)/kHz** (SD ±0,28 (cm/s)/kHz).

**Референсные значения SWD:** A1 < 12,0; A2 = 12,1–13,99; A3 = 14,0–15,9; A4 > 16,0

**Коэффициент затухания (ATI – Attenuation Imaging)** – показатель степени жировой инфильтрации. При исследовании коэффициента затухания (Attenuation Imaging) в расчет были взяты 5 независимых измерений, средний показатель коэффициента затухания равен **Z dB/cm/MHz**.

**Референсные значения ATI:** S0 < 0,63; S1 = 0,64–0,71; S2 = 0,72–0,8; S3 > 0,81

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По результатам мультипараметрического (SWE, SWD, ATI) ультразвукового исследования печени, средняя жесткость ткани составляет **X kPa**, что соответствует стадии фиброза по шкале METAVIR F0–F4 (отсутствие фиброза/начальные проявления/умеренно выраженный фиброз/цирротические изменения).

Средний показатель дисперсии сдвиговой волны равен **Y (cm/s)/kHz**, что соответствует стадии A1–A4 (отсутствие воспаления/начальные проявления воспаления/умеренно выраженный воспалительный процесс/высокая вероятность наличия активного воспалительного процесса).

Коэффициент затухания в паренхиме печени равен **Z dB/cm/mHz**, что соответствует S0–S3 степени жировой инфильтрации (отсутствует/начальные проявления/умеренно выраженная/значимая).

Референсные значения предоставлены компанией Canon RP Medical Systems

**Рис. 3.** Образец протокола и заключения

раметрических измерений, необходимых для ультразвуковой характеристики паренхимы печени. Четкое следование единому протоколу позволило нам унифицировать и сравнить данные у всех пациентов (рис. 3).

**Результаты**

Согласно проведенному исследованию, имелись статистически значимые различия в средних показателях сдвиговой волны (SWE) у пациентов, перенесших COVID-19, и у пациентов

с хронической патологией печени по сравнению с группой нормы (p < 0,05) (табл. 3, 4, рис. 4).

У большинства обследованных показатель эластичности ткани SWE (степень фиброза) не выходил за пределы нормальных значений. Самые высокие показатели были получены у пациентов, страдающих хронической патологией печени, обусловленной НАЖБП, застойной сердечной недостаточностью, хроническими вирусными гепатитами (табл. 3, 4).

Таблица 3

Результаты эластометрии печени в различных группах

Показатель	M ± SD		
	Норма (n = 38)	COVID-19 (n = 30)	Другие патологии (n = 30)
SWE, фиброз	4,68 ± 0,7	5,69 ± 0,95	7,98 ± 3,8
SWD, воспаление	11,48 ± 0,6	13,7 ± 1,4	12,9 ± 2,1
ATI, стеатоз	0,56 ± 0,04	0,59 ± 0,09	0,71 ± 0,1

Примечание. SWE – Shear Wave Elastography, SWD – Shear Wave Dispersion, ATI – Attenuation Imaging, n – количество человек, M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратическое отклонение.

Таблица 4

Статистические данные показателей эластографии сдвиговой волны

Показатель	Норма/COVID-19	Норма/другие патологии	COVID-19/другие патологии
SWE, фиброз	p < 0,05*	p < 0,05*	–
SWD, воспаление	p < 0,05*	–	–
ATI, стеатоз	–	p < 0,05*	p < 0,09

Примечание. SWE – Shear Wave Elastography, SWD – Shear Wave Dispersion, ATI – Attenuation Imaging, p – p-уровень значимости, \* – подтверждение альтернативной гипотезы.

Также были выявлены статистически значимые различия в показателях «воспалительного» маркера (цифровые значения дисперсии сдвиговой волны (SWD)) у пациентов «постковидной» группы и пациентов с хронической патологией печени в сравнении с группой нормы (табл. 3, 4, рис. 5).

Важно отметить, что у ряда пациентов, перенесших COVID-19, удалось наблюдать динамику данного маркера, который на фоне проводимого лечения снижался.

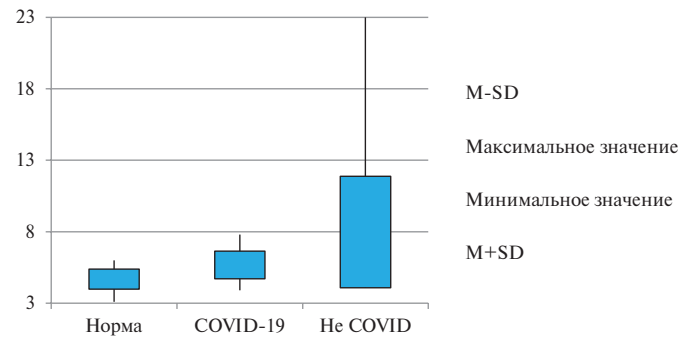
При измерении индекса затухания, отражающего уровень стеатоза, были выявлены статистически значимые различия в группе с хроническими заболеваниями печени по сравнению с группой нормы (p < 0,05). При сравнении группы пациентов, перенесших COVID-19, и пациентов с хронической патологией печени p-уровень значимости был < 0,09, что может быть связано с малочисленностью групп и требует дальнейшего наблюдения и накопления статистической информации (табл. 3, 4, рис. 6).

### Обсуждение

Интерес к применению эластографии сдвиговой волны для оценки степени тяжести заболевания печени не имеет большой истории. В ряде самых новых публикаций показана связь тяжести COVID-19 с сопутствующими изменениями и хроническими заболеваниями печени [5, 12].

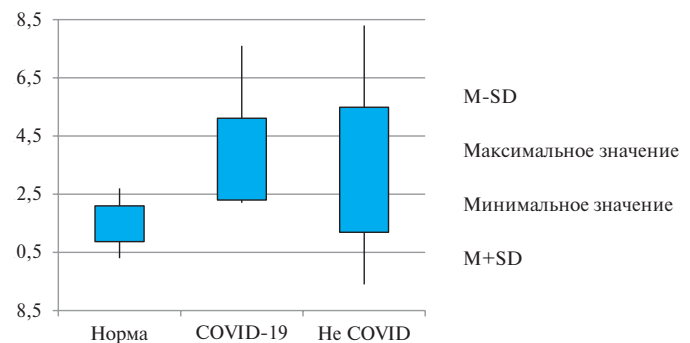
Мы также пришли к выводу, что одновременно с повреждением печени, вызванным COVID-19, необходимо учитывать дополнительные эффекты основного хронического заболевания печени, например НАЖБП, ожирения и других компонентов метаболического синдрома, которые часто коррелируют с тяжестью COVID-19, что мы и наблюдали у наших пациентов.

НАЖБП является печеночным проявлением метаболического синдрома и представляет собой спектр заболеваний от гепатоцеллюлярного стеатоза до стеатогепатита (воспаления), фиброза и, наконец, цирроза.



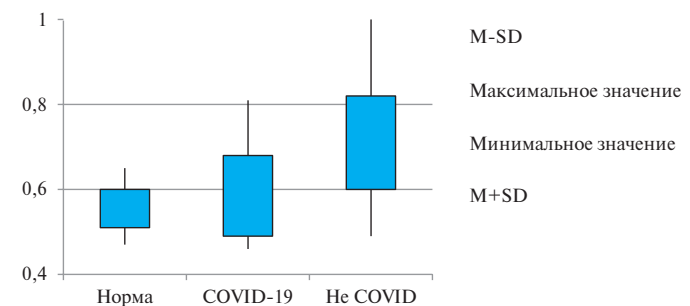
M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратическое отклонение.

Рис. 4. SWE (Shear Wave Elastography) – измерение степени фиброза в паренхиме печени



M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратическое отклонение.

Рис. 5. SWD (Shear Wave Dispersion) – измерение активности воспалительного процесса в паренхиме печени

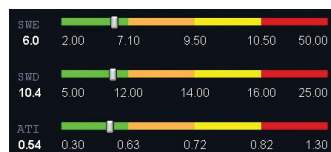


M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратическое отклонение.

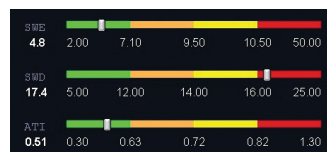
Рис. 6. ATI (Attenuation Imaging) – измерение степени стеатоза паренхимы печени

Известно, что на клеточном уровне поражение печени, связанное с COVID-19, вызвано гепатоцеллюлярным повреждением, которое в основном характеризуется умеренным стеатозом, лобулярным и портальным воспалением, а также зонами апоптоза/некроза, которые вызывают повышение уровней АЛТ и АСТ в плазме [5]. Также может присутствовать и холангиоцеллюлярное повреждение, которое поражает желчные протоки и приводит, среди прочего, к повышению уровней ГГТ, щелочной фосфатазы и билирубина, что мы и наблюдали у наших пациентов. Очевидно, необходимы исследования в этом направлении для дальнейшего изучения механизмов повреждения печени вирусом SARS-CoV-2 и роли уже существующих сопутствующих заболеваний.

Важным является и наличие у пациентов с COVID-19 уже установленного диагноза цирроза печени. Эти пациенты подвержены высокому риску заболеваемости и смерти в связи с более высокой восприимчивостью к инфекциям, прежде всего, из-за наличия системного иммунодефицита.



**Рис. 7. Результаты измерений пациента из контрольной группы. Все значения находятся в пределах «зеленой» зоны и количественно соответствуют показателям нормы**



**Рис. 8. У пациента, переболевшего COVID-19, показатель дисперсии сдвиговой формы находится в пределах «красной» зоны. Числовые значения демонстрируют показатели, характерные для активного воспалительного процесса в паренхиме печени**

Наличие декомпенсированного цирроза печени определяет не только повышенный риск развития более тяжелых форм COVID-19, но и прогрессирование собственно хронического заболевания печени.

Консенсус Baveno VI для исключения и диагностики декомпенсированного прогрессирующего хронического заболевания печени (сACLD) при отсутствии других клинических признаков предложил измерять показатели жесткости печени. По данным транзитной эластографии, порог составил < 10 и > 15 кПа (чувствительность 75%, специфичность 96%) [10].

Для описания спектра выраженного фиброза и цирроза у бессимптомных пациентов был введен термин «декомпенсированное прогрессирующее хроническое заболевание печени» (сACLD). Были также определены альтернативные значения. В более свежих публикациях уже имеются данные о значениях пороговой жесткости < 7 и > 12 кПа, которые обеспечивают более высокую общую точность для диагностики или исключения сACLD (информативность Se/Sp 91/92%). При алкогольном заболевании печени и НАЖБП (ALD и NAFLD) используют критерий отсечения < 8 кПа для исключения хронического прогрессирующего декомпенсированного заболевания печени (Se = 93%) [11].

Для достижения эффективных результатов этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 существенное значение имеют тщательное клиническое мониторирование, персонализированный подход к лечению каждого пациента с учетом коморбидности, иммунного статуса, межлекарственных взаимодействий. Изменения функциональных показателей печени, обнаруживаемые при COVID-19, ассоциируются с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса. Механизм прямой цитотоксичности вследствие активной репликации SARS-CoV-2 в гепатоцитах не совсем ясен и, по-видимому, обусловлен возможной пролиферацией гепатоцитов, повреждением печени в ответ на системное воспаление и развитием лекарственной гепатотоксичности.

Начатое нами пилотное исследование имеет ряд существенных ограничений, связанных с невозможностью полностью исключить наличие исходной патологии печени у постковидных пациентов, а также не учитывалась степень тяжести заболевания в группе пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Таким образом, проведенное исследование помогло оценить диагностическую ценность инновационных методик ультразвукового сканирования печени на основе эластографии сдвиговой волны. Применение методики дисперсии сдвиговой волны позволяет заподозрить присутствие в печени скрытого стеатогепатита (рис. 7, 8). Конечно, полу-

ченные предварительные результаты нуждаются в проверке другими исследованиями и морфологической верификации диагнозов.

## Выводы

1. Дисперсия сдвиговой волны при эластографии печени помогает измерять вязкость ее паренхимы и косвенно свидетельствует о наличии или отсутствии воспалительных изменений. Этот показатель позволяет количественно измерять уровень воспаления в паренхиме печени, особенно у пациентов, перенесших COVID-19.

2. Методика оценки дисперсии сдвиговой волны может использоваться для мониторинга состояния печени у пациентов с COVID-19 и служить для контроля качества проводимого лечения.

3. Проведенное нами пилотное ультразвуковое исследование печени позволяет рекомендовать выполнение контрольной эластографии печени с оценкой дисперсии сдвиговой волны каждые три месяца, особенно у пациентов, получающих лечение по поводу постковидного синдрома.

## Литература

1. COVID-19. Мировая статистика здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2021. URL: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>.
2. Diaz J.V., Soriano J.B. A Delphi consensus to advance on a clinical case definition for post COVID-19 condition: a WHO protocol // Protocol Exchange, 2021.
3. Iqbal F.M., Lam K., Sounderajah V. et al. Characteristics and predictors of acute and chronic postCOVID syndrome: a systematic review and meta-analysis // EClinicalMedicine eCollection. – 2021. – V. 36. – P. 100899.
4. Сориано Д., Диас Д., Маршал Д. и др. ВОЗ. Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом Дельфийского консенсуса. 2021.
5. Sharma A., Jaiswal P., Kerakhan Y. et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients – a systematic review and meta-analysis // Ann Hepatol. – 2021. – V. 21. – P. 100273.
6. Sugimoto K., Moriyasu F., Oshiro H. et al. The role of multiparametric US of the liver for the evaluation of nonalcoholic steatohepatitis // Radiology. – 2020. – V. 296. – № 3. – P. 532–540.
7. Trebicka J., Gu W., de Ledinghen V. et al. Two-dimensional shear wave elastography predicts survival in advanced chronic liver // Gut. – 2022. – V. 71. – № 2. – P. 402–414.
8. Oteşteanu C.F., Chintada B.R., Rominger M.B. et al. Spectral quantification of nonlinear elasticity using acousto-elasticity and shear-wave dispersion // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. – 2019. – V. 66. – № 12. – P. 1845–1855.
9. Trout T.A., Xanthakos S.A., Bennett P.S., Dillman J.R. Liver shear wave speed and other quantitative ultrasound measures of liver parenchyma: prospective evaluation in healthy children and adults // AJR Am J Roentgenol. – 2020. – V. 214. – № 3. – P. 557–565.
10. Ji Y., Li J., He Q. et al. Baveno VI elastography criteria for ruling in cACLD works well in patients with MAFLD // J Hepatol. – 2021. V. 75. – № 5. – P. 1243–1245.
11. Papatheodoridi M., Hiriart J.B., Lupsor-Platonet M. et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease // Hepatol. – 2021. – V. 74. – № 5. – P. 1109–1116.
12. Ji D., Zhang D., Yang T. et al. Effect of COVID-19 on patients with compensated chronic liver diseases // Hepatol Int. – 2020. – V. 14. – № 5. – P. 701–710.

## КТ-ДИАГНОСТИКА ВНУТРИПРОСВЕТНЫХ И ИНТРАМУРАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Э.Г. Кошелев<sup>1,5\*</sup>, Г.Ю. Беляев<sup>4,5</sup>, С.В. Китаев<sup>2</sup>, О.В. Соколова<sup>3</sup>, А.А. Егоров<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> Клинико-диагностический центр МЕДСИ, Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва

<sup>4</sup> ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>5</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## CT DIAGNOSTICS OF INTRALUMINAL AND INTRAMURAL FORMATIONS IN THE INTESTINE

E.G. Koshelev<sup>1,5\*</sup>, G.Yu. Belyaev<sup>4,5</sup>, S.V. Kitaev<sup>2</sup>, O.V. Sokolova<sup>3</sup>, A.A. Egorov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Clinical and Diagnostic Center "MEDSI", Moscow, Russia

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Polyclinic No 2 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: koshelev.69@mail.ru

### Аннотация

Опухоли кишечника не являются редкими. Так, рак толстой кишки по встречаемости занимает 4-е место среди всех локализаций. Наличие эндофитного, или интрамурального (ИМ), роста рака толстой кишки является прогностически неблагоприятным признаком, со снижением пятилетней выживаемости после радикального лечения до 41,2%. Диагностика ИМ-образований тонкой кишки или толстой кишки представляет трудности, в том числе для традиционной эндоскопии. Роль компьютерной томографии (КТ) живота с внутривенным контрастным усилением, являющейся рутинным и распространенным методом диагностики заболеваний parenchymal органов брюшной полости, в рамках диагностики заболеваний кишечника освещена слабо.

**Цель:** определение возможностей КТ живота с болюсным контрастным усилением (КУ) в диагностике внутрипросветных (ВП) и ИМ-образований кишечника.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты 572 КТ-исследований живота по стандартному протоколу, выполненных на мультисрезовых томографах, из них 206 случаев с верифицированными заболеваниями кишечника и 366 случаев с отсутствием патологии кишечника.

**Результаты.** Толщина стенки толстой кишки в норме  $\leq 5$  мм, тонкой –  $\leq 4$  мм, средняя плотность –  $45,0 \pm 34,8$  и  $45,2 \pm 14,9$  HU соответственно. Средняя постконтрастная плотность стенки толстой кишки – 70,8 HU, тонкой – 86,6 HU.

ИМ- и ВП-образования в 82% случаев локализовались в толстой кишке, в 18% – в тонкой. Частота ИМ-локализации составила 49,5%.

КТ-симптомами в диагностике ВП- и ИМ-образований кишечника с абсолютными рисками в порядке возрастания являлись: локальное утолщение стенки (10,9%), расширение просвета (31,2%), региональная лимфаденопатия (6,0%), изъязвление стенки (11,7%), локальное утолщение стенки и сужение просвета (62,2%), патологическое КУ (82,2%) с наибольшим градиентом КУ ИМ-образований тонкой кишки до 150 HU.

**Выводы.** КТ живота по стандартной методике высокоэффективна в выявлении и дифференцировке ВП- и ИМ-образований кишечника, с диагностической эффективностью 84,9%, чувствительностью 92,3% и специфичностью 77,4%. С учетом возможных геморрагических осложнений ВП- и ИМ-образований кишечника, КТ живота по стандартной методике может рассматриваться как метод выбора в случаях кишечного кровотечения, не распознанного эндоскопически, для исключения причинного изменения кишки.

**Ключевые слова:** опухоли кишечника, мальформации кишечника, карциноид, ГИСО, полипы.

### Abstract

Intestinal tumors is not a rare pathology. For example, colon cancer ranks the 4th place among all localizations. Endophytic or intramural colon cancer is an unfavorable sign, with a decrease in 5-year survival after radical treatment up to 41.2%. Diagnostics of intramural formations in the small intestine or in the colon is not easy, including traditional endoscopy. CT role in examining abdominal organs with intravenous contrast enhancement which is a routine and commonly used technique for examining parenchymal organs of the abdominal cavity is poorly presented in the diagnostics of intestinal diseases.

**Purpose.** To determine potentials for CT diagnostics with bolus contrast enhancement (CE) in intraluminal (IL) formations and intramural (IM) intestinal formations.

**Materials and methods.** Findings of 572 CT examinations of the abdomen with the standard protocol using multislice tomographs were analyzed; among them 206 cases had verified intestinal diseases and 366 cases had no intestinal pathology.

**Results.** The wall thickness of the colon is normally  $\leq 5$  mm, of small intestines  $\leq 4$  mm, with an average density of  $45.0 \pm 34.8$  HU and  $45.2 \pm 14.9$  HU, respectively. The average post-contrast density of the colon wall is 70.8 HU, of the small intestine is 86.6 HU. IM and IL

formations in 82% of cases were localized in the colon, in 18% – in the small intestine, intramural localization – in 49.5%. CT symptoms in the diagnostics of IL and IM intestinal formations with absolute risks: local wall thickness (10.9%), lumen dilatation (31.2%), regional lymphadenopathy (6.0%), wall ulceration (11.7%), local wall thickness and lumen narrowing (62.2%), pathological CE 82.2% with the highest gradient of CE IM formations in the small intestine up to 150 HU.

**Conclusion.** Examination of the abdomen with CT CE is an effective modality for detecting and differentiating IL and IM intestinal formations with sensitivity of 92.3%, specificity of 77.4% and efficiency of 84.9%. As far as IL and IM intestinal formations are infrequently complicated with hemorrhages, abdominal standard CT may be considered as a method of choice in case of intestinal bleeding, unrecognized endoscopically, to exclude causal changes in the intestine.

**Key words:** intestinal tumors, intestinal malformations, carcinoid, GISTs, polyps.

*Ссылка для цитирования: Кошелев Э.Г., Беляев Г.Ю., Китаев С.В., Соколова О.В., Егоров А.А. КТ-диагностика внутрипросветных и интрамуральных образований кишечника. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 21–31.*

## Введение

Внутрипросветные (ВП) и интрамуральные (ИМ) образования кишечника свидетельствуют о наличии опухоли кишки с узловым типом роста. Доля всех опухолей, локализованных в тонкой кишке, составляет 2% от общей годовой заболеваемости раком желудочно-кишечного тракта [1]. Наиболее распространенными типами ВП- и ИМ-опухолей тонкой кишки являются аденокарциномы, нейроэндокринные опухоли, желудочно-кишечные стромальные опухоли и лимфомы [2]. Толстая кишка по локализации опухолевых заболеваний занимает 4-е место среди лидирующих позиций, уступая новообразованиям молочной железы, матки и простаты [3]. В толстой кишке доминируют эпителиальные опухоли, а лимфомы, опухоли мезенхимального строения встречаются редко, с частотой от 0,08 до 2% [4–6]. Вопросы аппаратной диагностики опухолей толстой кишки разработаны достаточно полно. Выявление образований, локализованных в тонкой кишке, представляет трудности. Существующие методы диагностики – зондовая рентгеновская энтероскопия, эндоскопическая энтероскопия, видеокапсульная энтероскопия, КТ-энтероклизис, КТ- и МР-энтерография – применяются для решения конкретных клинических задач и по разным причинам не могут использоваться для скрининга ввиду специфики исполнения и необходимости специальной оборудования [7–10]. Отсутствие упрощенной скрининговой методики диагностики образований кишечника является одной из причин выявления онкологических заболеваний в поздней стадии. В 2017 г. в России рак ободочной кишки при выявлении был определен как запущенный в 50,9% случаев, из них в 27,2% – на IV стадии [11].

С учетом ежегодного увеличения числа исследований живота с внутривенным болюсным контрастным усилением (КУ) и роста числа онкологических заболеваний кишечника, знание возможностей рутинной компьютерной томографии (КТ) живота в выявлении ИМ- и ВП-образований кишечника представляет большой интерес и цель исследования.

## Материалы и методы

Для реализации поставленной цели изучены данные 572 пациентов, поступивших в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ в период с 2018 по 2021 г., которым была проведена КТ живота по стандартному протоколу с применением внутривенного болюсного КУ. Основная группа, критерием включения в которую было наличие верифицированного ВП- или ИМ-образования кишки, состояла из 206 больных в возрасте от 18 до 72 лет ( $64,1 \pm 13,2$  года) и была гендерно равноценной. Данные

основной группы сопоставляли с данными контрольной группы ( $n = 366$ ), критерием включения в которую являлось отсутствие патологии тонкой или толстой кишки. Пациенты контрольной группы, не имевшие заболеваний кишечника, в возрасте от 20 до 88 лет ( $54,2 \pm 16,4$  года) были также взяты с равнозначным гендерным распределением.

На компьютерных томограммах в аксиальной и реформированных плоскостях оценивали толщину кишечной стенки, наличие ВП- и ИМ-образований кишки, просвет кишки, степень КУ и наличие патологического КУ стенки кишки, регионарные лимфатические узлы (ЛУ) и брыжейку. К ВП- и ИМ-образованиям, по данным КТ, относили дополнительные патологические структуры, которые имели форму узла, контурируемого в стенке или локализованного в просвете кишки. Полученные данные подвергали статистической обработке с однофакторным прогнозированием целевого показателя ВП- и ИМ-образования для количественных и бинарных факторов. Статистическую значимость влияния факторов на бинарную целевую переменную определяли с помощью критерия  $\chi^2$  (критерий Пирсона). Факторы влияния (симптомы) сортировались по убыванию значимости, с определением относительного риска. Определяли значимые и ключевые факторы влияния, а также ведущие и ключевые КТ-симптомы и их сочетания в диагностике ИМ- и ВП-образований кишечника.

## Результаты и их обсуждение

С целью определения нормальной картины КУ стенок тонкой и толстой кишок в контрольной группе проведена КТ-денситометрия стенок до и после в/в болюсного КУ (табл. 1).

Средняя плотность стенки тонкой кишки в норме составляла 45,2 НУ с максимальной средней плотностью после КУ в венозную фазу, средним градиентом 41,4 НУ. Средняя плотность стенки толстой кишки в норме составляла 45,0 НУ с максимальной средней плотностью после КУ в венозную фазу и средним градиентом 25,5 НУ. Толщина стенки толстой кишки в норме составляла  $\leq 5$  мм, тонкой –  $\leq 4$  мм [12, 13].

В основной группе наибольшая часть образований кишечника в 185 (89,8%) случаях четко визуализировалась благодаря размеру, сопоставимому с диаметром просвета, и ввиду патологического КУ. Разница контрастирования нормальной стенки и опухолей, определяемая визуально, позволяла четко дифференцировать границы узловых образований. Соответствие изученных случаев с отображением ИМ-локализации и по гистологическим формам представлено в табл. 2.

ИМ- и ВП-образования в большинстве случаев локализовались в толстой кишке – 169 (82%), значительно

Таблица 1

## Денситометрия стенок кишечника в контрольной группе (n=366)

Контрольная группа	Количество измерений	Фаза исследования, средняя плотность $\pm$ SD, HU		
		Нативное исследование	Артериальная фаза КУ	Венозная фаза КУ
Тонкая кишка	183	45,2 $\pm$ 14,9	65,5 $\pm$ 10,2	86,6 $\pm$ 9,7
Толстая кишка	183	45,0 $\pm$ 34,8	59,9 $\pm$ 29,8	70,8 $\pm$ 19,6

Примечание. SD – стандартное отклонение.

Таблица 2

## Гистологические формы ВП- и ИМ-образований (n=206)

Диагноз	п, абс.	Доля, %	ИМ, абс.	Доля, %
Эктопированное образование	14	6,8	14	100
ГИСО	6	2,9	4	66,7
Карциноид	4	1,9	2	50
Гемангиома	4	1,9	2	50
Лимфома	1	0,5	0	0
Саркома кишки	3	1,5	3	100
Рак тонкой кишки	7	3,4	7	100
Полипы	64	31,1	4	6,2
Колоректальный рак	67	32,5	48	71,6
Ворсинчатая опухоль	21	10,2	3	14,3
Липома	15	7,3	15	100
ИТОГО	206	100	102	49,5

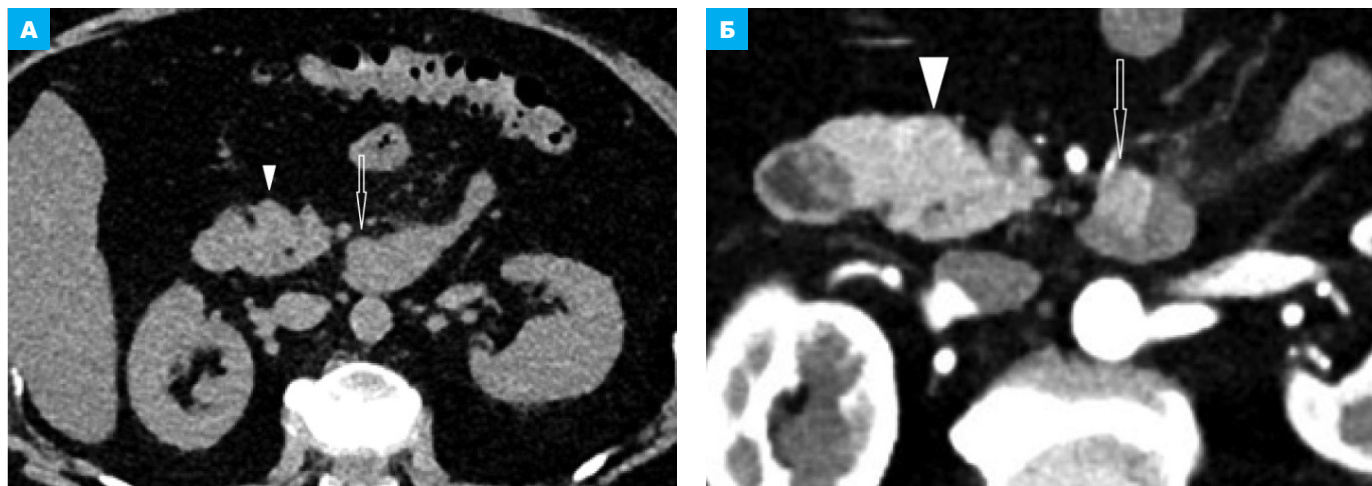
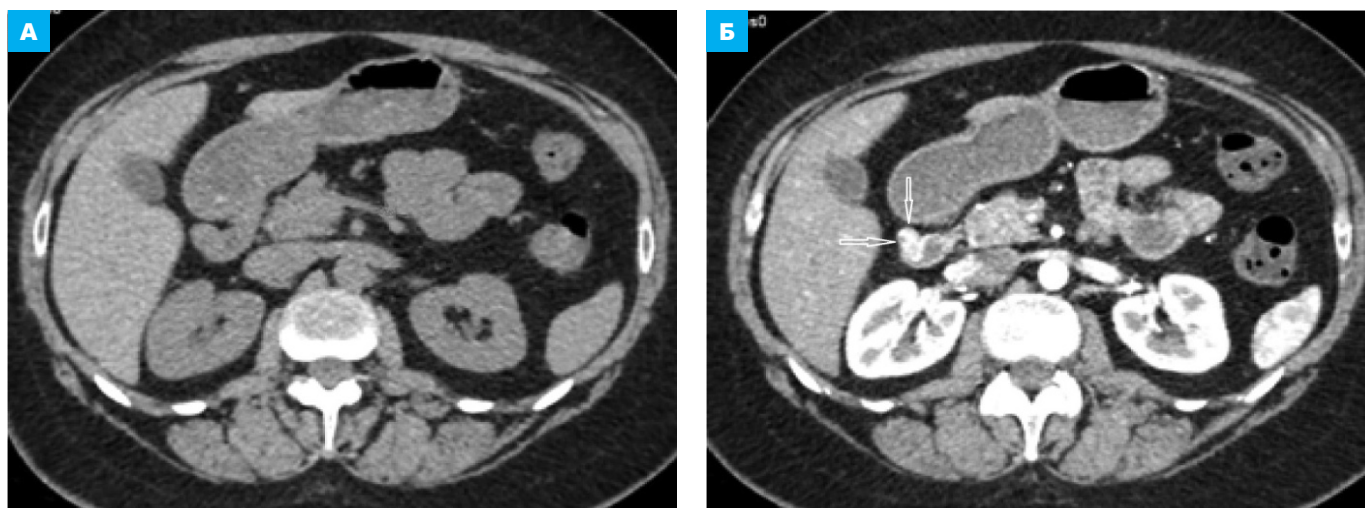


Рис. 1. КТ брюшной полости, аксиальная плоскость. А – нативное исследование. Б – артериальная фаза КУ (увеличенный фрагмент области образования). Эктопированный очаг поджелудочной железы. Нативно – минимальная деформация вентральной стенки ДПК. В артериальную фазу КУ в вентральной стенке ДПК визуализируется четко очерченный гиперденсный узел (стрелка), синхронно контрастирующий с тканью поджелудочной железы (головка стрелки)

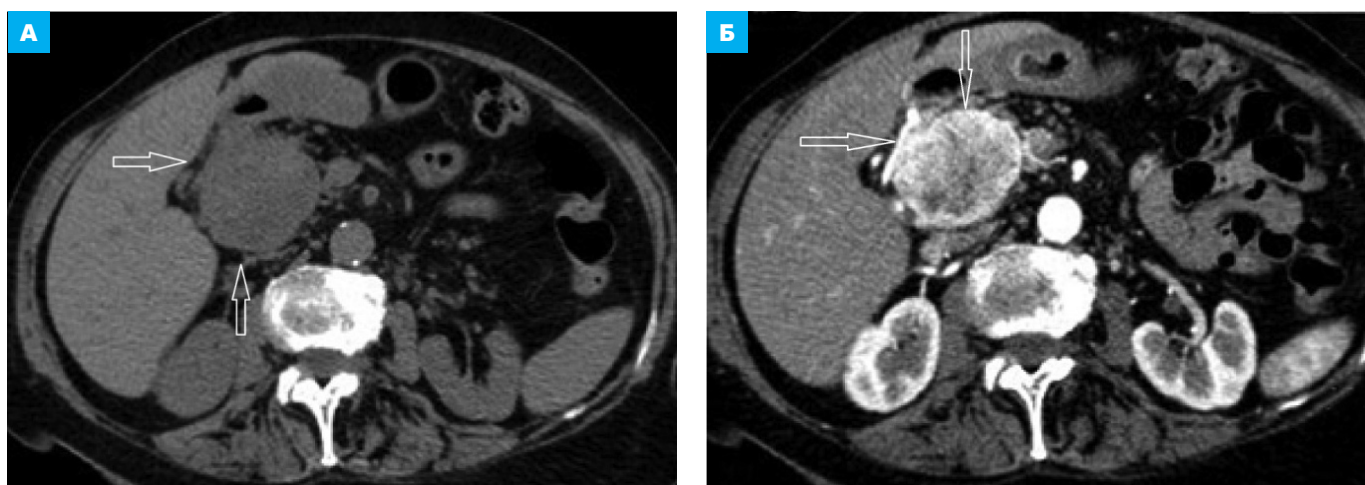
реже – в 37 (18%) случаях – в тонкой. Объемные образования кишечника в 102 (49,5%) случаях локализовались интрамурально и в половине случаев являлись доброкачественными. Соотношение злокачественных образований тонкой и толстой кишок составило 1:4.

Эктопированные образования (ЭО) изучены у 14 (6,8%) больных в возрасте от 18 до 58 лет (36,8  $\pm$  11,9 лет). ЭО кишечника локализовались в стенке двенадцатиперстной кишки (ДПК) интрамурально. По гистологическому строению 11 (78,6%) из них представляли варианты эктопии ткани поджелудочной железы, в стенке нисходящей части или нижней горизонтальной части ДПК. Эктопированная ткань поджелудочной железы визуализировалась четко отграни-

ченными образованиями повышенного КУ. Максимальный размер эктопированной ткани поджелудочной железы  $\leq$  20 мм. В нативную фазу средняя плотность ЭО соответствовала мягкотканной плотности и не отличалась значимо от средней плотности стенки ДПК (45,5  $\pm$  10,2 HU). Во все фазы КУ накопление и вымывание контрастного вещества ЭО и поджелудочной железой были синхронными и составляли  $\geq$  50 HU (рис. 1). В 3 наблюдениях объемные образования стенки ДПК являлись гастриномами размером  $\leq$  20 мм, имевшими вид четко очерченных мягкотканых образований в верхней или нисходящей части ДПК. Локализация гастриномы была типичная, в так называемом треугольнике гастриномы, в котором они встречаются в 80% случаев. При КУ гастриномы интен-



**Рис. 2.** КТ брюшной полости, аксиальная плоскость на уровне головки поджелудочной железы и нисходящей ДПК. А – нативное исследование. Б – артериальная фаза КУ. Нативно изменения не визуализируются. В артериальную фазу КУ средняя плотность гастриномы выражено повысилась до средней плотности, близкой к плотности контрастированного просвета аорты, с четкой визуализацией гиперденсного узла в стенке ДПК (стрелки)



**Рис. 3.** КТ брюшной полости, аксиальная плоскость на уровне нисходящей части ДПК. А – нативное исследование. Б – артериальная фаза КУ. ГИСО. Во 2-м отделе ДПК определяется ГИСО в виде крупного неоднородно гиперденсивного узлообразования (стрелки) с наибольшим КУ периферии

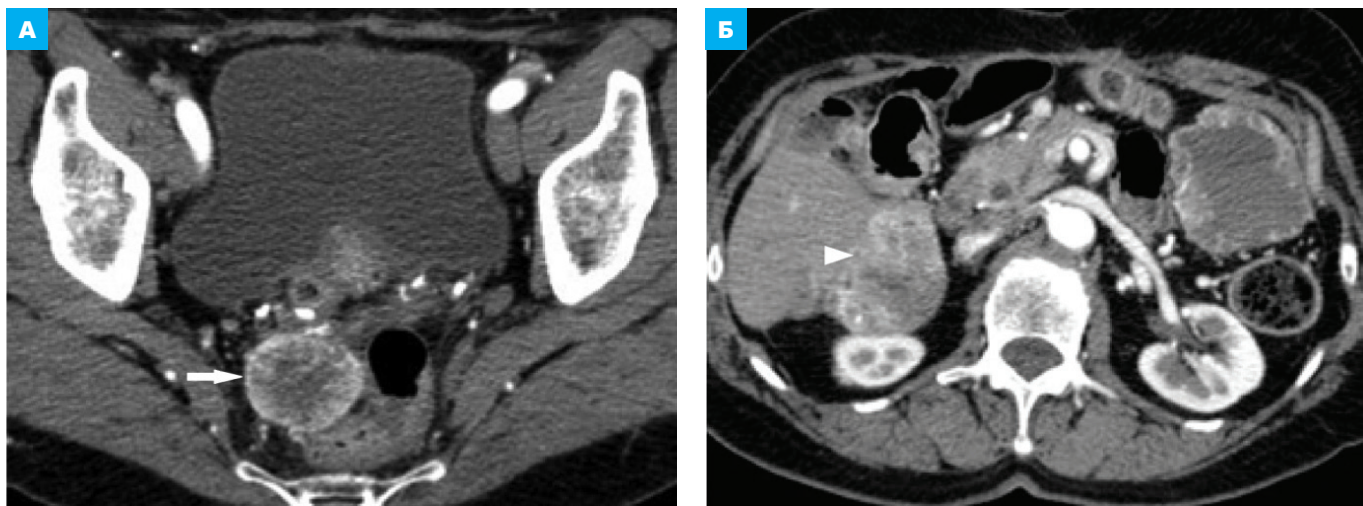
сивно накапливали контрастный препарат в артериальную фазу, с градиентом 150 HU. Вымывание контрастного вещества и снижение средней плотности образований наступали в вензную фазу (рис. 2). В отличие от дифференцируемых с ними карциноидов в случаях гастрином имела место типичная локализация, узлы панкреатической ткани и гастрином не выходили за пределы стенки кишки, определялась четкая синхронность и однотипность КУ эктопированной ткани и поджелудочной железы.

По результатам проведенного однофакторного анализа рисков и формирования рисков классов определены ключевые статистически значимые симптомы КТ в диагностике ЭО:

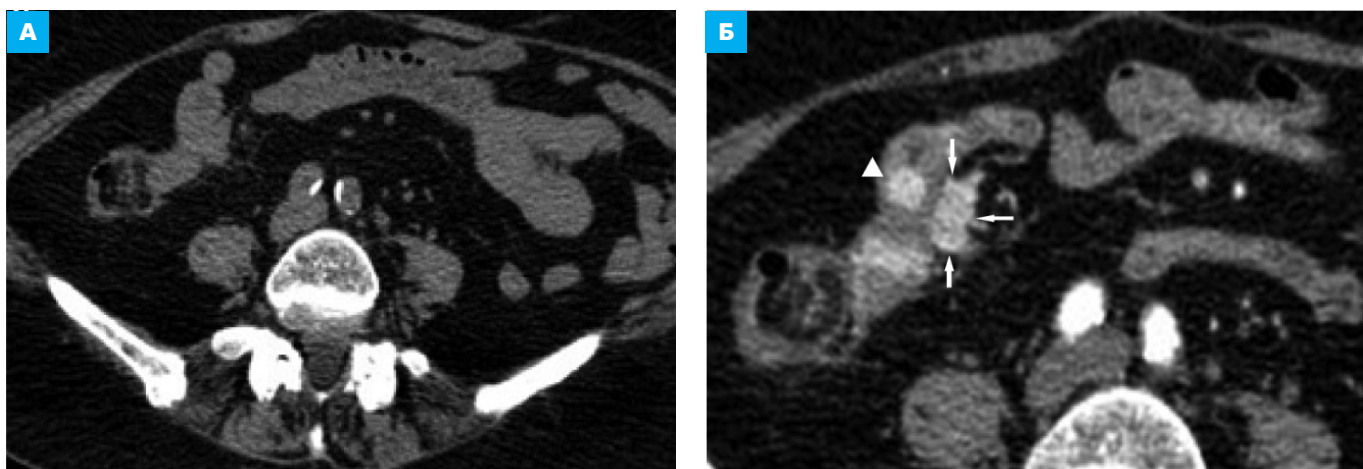
- 1) локализация в стенке тонкой кишки;
- 2) интрамуральное и четко очерченное образование, суживающее просвет;
- 3) гиперваскулярный тип КУ эктопированной ткани с градиентом  $\geq 50$ , но  $< 150$  HU, синхронно ткани поджелудочной железы;
- 4) гиперваскулярный тип КУ гастрином с градиентом  $\leq 150$  HU.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) проанализированы у 6 больных в возрасте от 40 до 50 лет ( $45 \pm 3,65$  лет). Две ГИСО являлись клинически агрессивными, проявляясь непроходимостью или кровотечением и наличием метастазов. Размер ГИСО составлял от 10 до 40 мм. Размер агрессивных ГИСО достигал 34 и 40 мм (рис. 3, 4). В этих крупных опухолях наблюдались косвенные признаки некроза и кистозной дегенерации в виде участков пониженной плотности ( $\leq 26$  HU). В нашей выборке у 4 (66,7%) больных ГИСО локализовались в ДПК, у 2 (33,3%) – в стенке тощей кишки. ГИСО имели вид округлых солидных масс с ВП- или ИМ-распространением. Центральный некроз в виде зоны низкой плотности обнаруживался в опухолях диаметром  $\geq 30$  мм. При наличии глубокого изъязвления в структуре некротически измененной ткани ГИСО появлялся уровень газа ( $\leq -750$  HU) и жидкости ( $\leq 26$  HU). Изменений регионарных ЛУ не определялось. При КУ средняя плотность больших опухолей выражено повышалась с распределением контрастного препарата по периферии (рис. 3). ГИСО малого размера контрастировались равномерно и интенсивно, с необходимостью дифференцировки с опухолями сосудистого





**Рис. 4.** КТ брюшной полости в артериальную фазу КУ, аксиальная плоскость на уровне нижнего этажа и полости таза. Метастазы ГИСО. В пресакральной жировой клетчатке и параректально (стрелка, А), в SVI печени (головка стрелки, Б) вторичные образования с неоднородно гиперваскулярным КУ периферии, с наличием гиподенсных центральных участков



**Рис. 5.** КТ брюшной полости, аксиальная плоскость на уровне нижнего этажа брюшной полости. А – нативное исследование. Б – артериальная фаза КУ, увеличение области интереса в 1,5 раза. Карциноид подвздошной кишки. Опухоль в стенке подвздошной кишки визуализируется только после КУ (головка стрелки). Прилежащая к опухоли часть брыжейки уплотнена, содержит увеличенный лимфатический узел, превышающий размером первичную опухоль (стрелки)

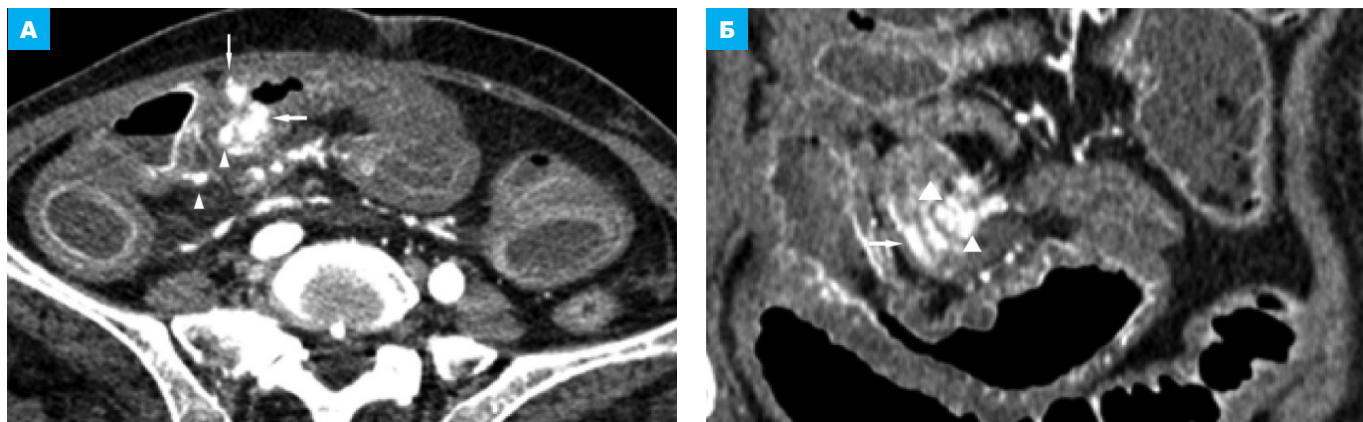
генеза и карциноидами. В трех наблюдениях по данным КТ получены ложноположительные результаты, гистологически были определены ангиофолликулярная гиперплазия лимфатического узла (опухоль Кастанеллана), узловатая лимфома и аденома. Агрессивные формы ГИСО проявлялись перитонеальными и сальниковыми метастазами (рис. 4А), а также метастазами в печень (рис. 4Б).

Выраженно повышенное, неоднородное КУ ГИСО являлось характерным, однако непостоянным признаком. В одном из наблюдений ГИСО характеризовалась пролонгированным КУ слабой интенсивности и градиентом 20 НУ и гистологически была определена как склеротическая форма ГИСО.

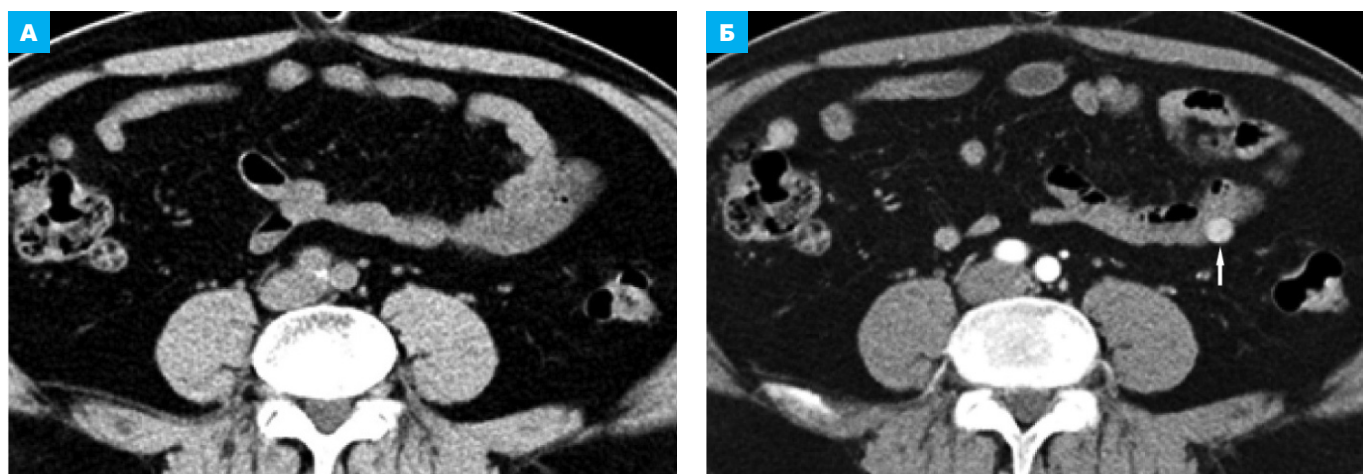
Ключевыми КТ-симптомами ГИСО являлись:

- 1) локализация изменения в стенке тонкой кишки;
- 2) неоднородное кистозно-солидное узловое образование, суживающее просвет;
- 3) гиперваскулярный тип трансмурального узла с градиентом КУ  $\geq 50$  НУ;
- 4) вторичные изменения брыжейки, брюшины, печени при агрессивных формах ГИСО.

Карциноидные опухоли тонкой кишки изучены у 4 больных в возрасте от 62 до 67 лет ( $64 \pm 2,44$  года). Клиническая симптоматика отсутствовала. Единично опухоль определяла картину непроходимости тонкой кишки и кишечного кровотечения. В 2 случаях опухоль локализовалась интрамурально в подвздошной кишке. В 3 наблюдениях размер карциноидного узла был  $\leq 30$  мм. Карциноиды  $\leq 15$  мм в диаметре не визуализировались в нативную фазу КТ-исследования (рис. 5). У одной больной опухоль визуализировалась как гиперваскулярное неузловое утолщение латеральной стенки на протяжении 20 мм. Во всех случаях при КУ определялось повышение средней плотности опухоли с градиентом от 27 до 90 НУ и максимальным КУ в артериальную фазу (рис. 5Б). Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было определено во всех случаях. Патологически измененные ЛУ превышали размер первичной опухоли в 2 раза и более и зеркально контрастировались с ней. Десмопластические изменения в стенке кишки и прилежащей брыжейке в одном наблюдении привели к непроходимости (рис. 6).



**Рис. 6.** КТ брюшной полости в артериальную фазу КУ. А – аксиальная плоскость на уровне нижнего этажа брюшной полости. Б – корональная плоскость. Карциноид терминального отдела подвздошной кишки, кишечная непроходимость: гипervasкулярная циркулярная опухоль (стрелки) суживает просвет кишки, вызывая кишечную непроходимость. В прилежащей части брыжейки определяются увеличенные ЛУ, контрастирующиеся синхронно с опухолью (головки стрелок)



**Рис. 7.** КТ брюшной полости, аксиальная плоскость на уровне нижнего этажа брюшной полости. А – нативное исследование. Б – артериальная фаза КУ. Гемангиома тощей кишки. Гемангиома визуализируется только после КУ в артериальную фазу (стрелка) в виде четко очерченного однородно гиперденсного узлового образования с сосудистым типом КУ

КТ-симптомами, определенными при карциноидной опухоли, являлись:

- 1) узлообразование или локальный участок асимметрично утолщенной стенки тонкой кишки, суживающий просвет;
- 2) гипervasкулярный тип однородно трансмурального КУ;
- 3) наличие патологически измененных регионарных ЛУ, размером превышающих первичную опухоль, с зеркальным типом КУ;
- 4) десмопластические изменения стенки кишки и прилегающей брыжейки.

У пациентов с диагностированными гемангиомами тонкой кишки (n = 4) в возрасте от 35 до 70 лет ( $55 \pm 12,74$  года) гемангиомы, полиповидные формы и ИМ-локализации в равных пропорциях локализовались в тощей и подвздошной кишках. Пациенты на протяжении длительного времени страдали хронической анемией. Неоднократно выполняемые ранее эндоскопические исследования были безрезультатны. В нативную фазу исследования гемангиомы не визуализировались по причине малого размера и изоденсивности. В артериальную фазу гемангиомы накапливали контрастный препарат, с наличием «сосудистого типа» КУ и повышением средней плотности

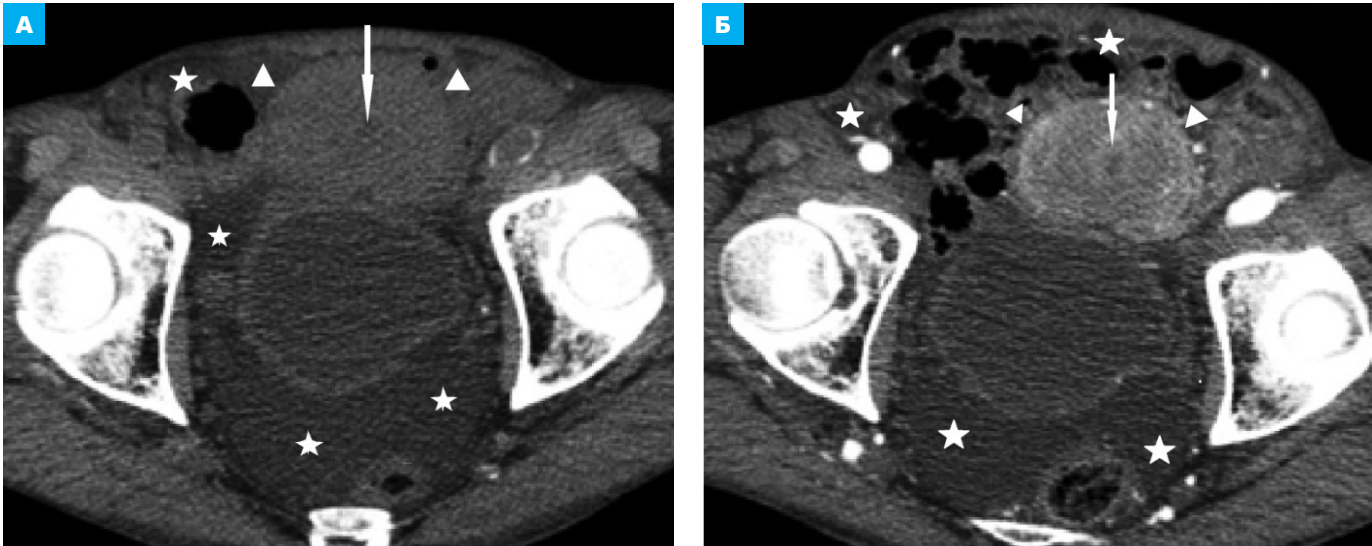
адекватно средней плотности контрастированных просветов артерий. Градиент КУ составлял  $\geq 150$  НУ (рис. 7).

КТ-признаками гемангиом кишки являлись:

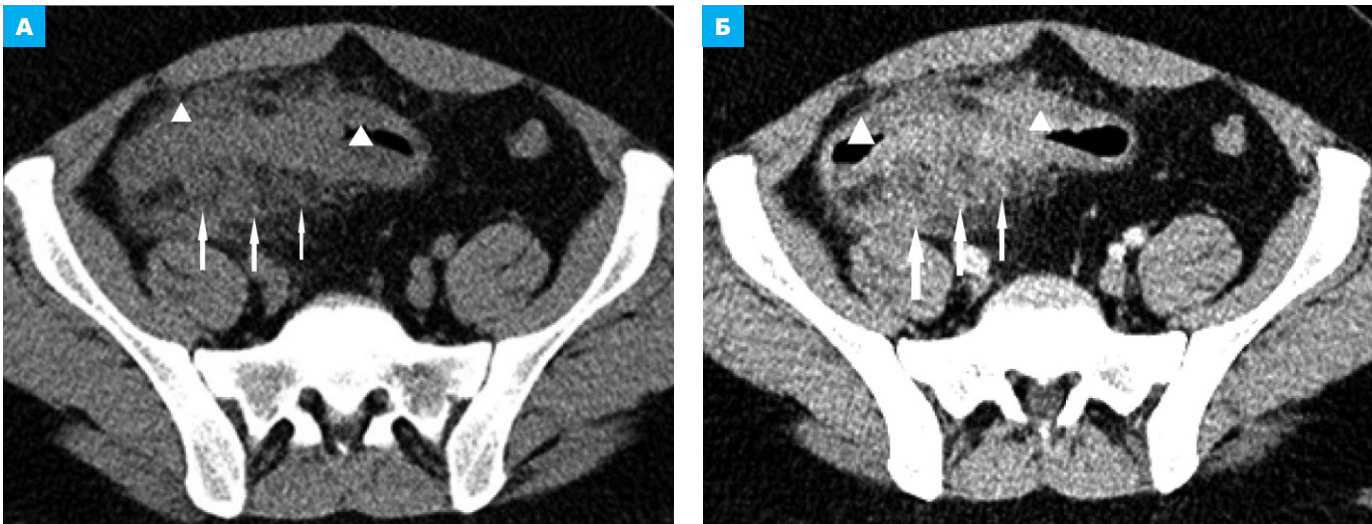
- 1) отсутствие визуализации до КУ;
- 2) гипervasкулярный узел средней плотностью после КУ  $\geq 150$  НУ;
- 3) четкие контуры и однородная структура.

Среди наблюдений ВП вариант роста лимфомы, когда узел перекрывал просвет кишки, встретился у пациентки 82 лет. По данному случаю было дано ложноотрицательное КТ-заключение. В клинической картине отмечались анемия, отсутствие признаков кишечного кровотечения или непроходимости. После КУ в артериальную фазу определялось умеренное и относительно однородное повышение плотности опухолевого узла с градиентом 23 НУ. По данным КТ предполагалась ГИСО. При гистологическом исследовании верифицирована редкая узловая форма неходжкинской лимфомы. На момент выявления узел перекрывал просвет тонкой кишки. Несмотря на стенотическое перекрытие просвета тонкой кишки, тонкокишечная непроходимость не возникла (рис. 8).

Случаи саркомы тонкой кишки проанализированы у 3 больных в возрасте от 54 до 78 лет ( $65 \pm 9,89$  лет).



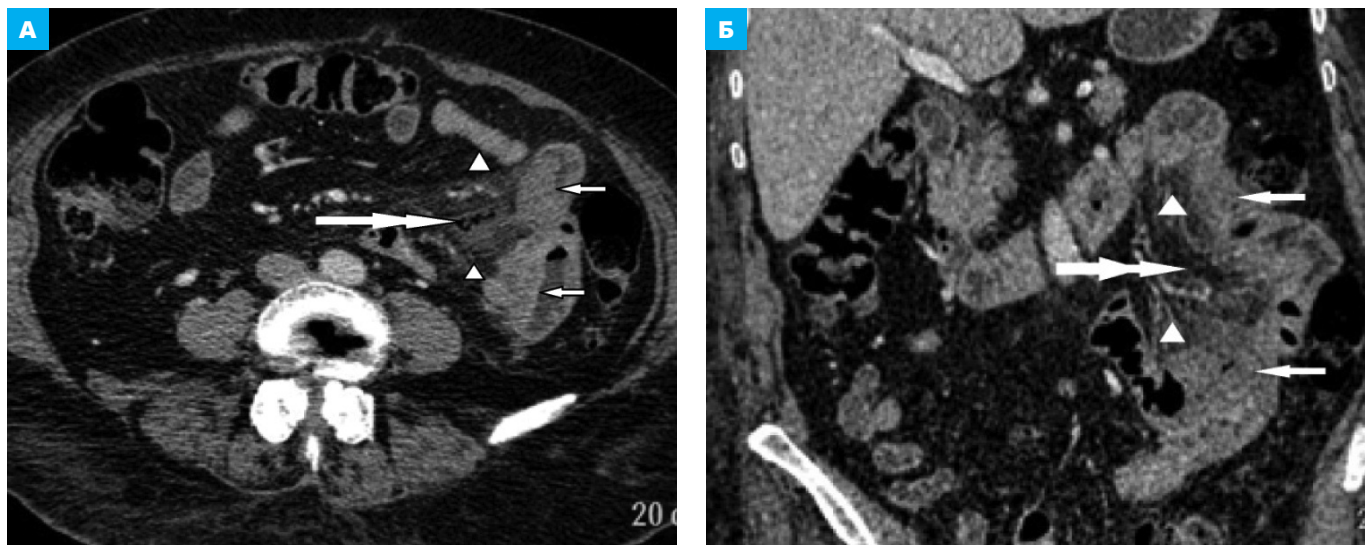
**Рис. 8.** КТ брюшной полости, аксиальная плоскость на уровне входа в малый таз. А – нативное исследование. Б – артериальная фаза КУ. Неходжкинская лимфома тощей кишки. Асцит. Определяется неоднородный опухолевый узел (головки стрелок) с гиподенсным центром (стрелка), исходящий из дорсального сектора стенки кишки и полностью перекрывающий ее просвет. В артериальную фазу узел гиперденсно неоднороден. Свободная жидкость в пузырно-прямокишечном кармане, перивезикально и в межпетельном пространстве (звездочки)



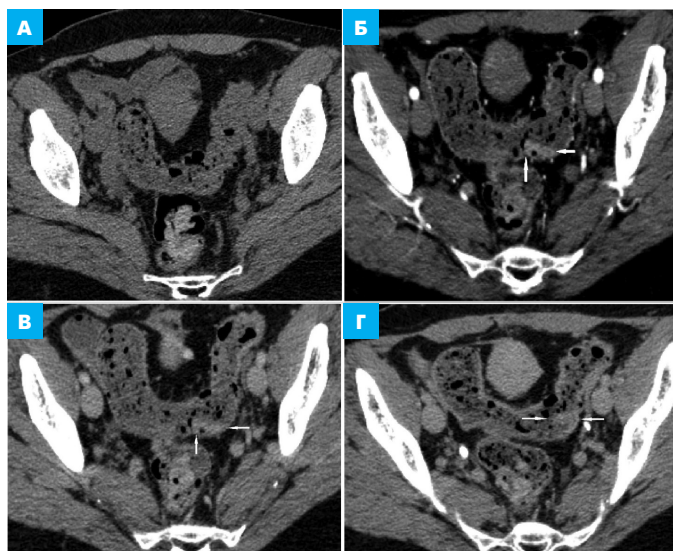
**Рис. 9.** КТ брюшной полости, аксиальная плоскость на уровне входа в малый таз. А – нативное исследование. Б – артериальная фаза КУ. Саркома подвздошной кишки. Утолщение стенки брыжеечного края подвздошной кишки сегментарной протяженностью с трансмуральным типом КУ (головки стрелок). В прилежащей части брыжейки и клетчатки визуализируется инвазивное разрастание элементов опухолевой ткани (стрелки)

В одном наблюдении опухоль располагалась в подвздошной кишке (рис. 9), в двух других – в тощей (рис. 10). По протяжению сужения кишки относились к сегментарным и не являлись циркулярными. В клинической картине заболевания ведущим был болевой симптом, обе опухоли пальпировались через брюшную стенку, однако кишечной непроходимости не вызывали. Помимо сегментарного утолщения преимущественно брыжеечного края стенки кишки, среди общих признаков этих образований отмечались выраженные изменения в брыжейке вследствие разрастания соединительнотканых элементов опухоли. Опухоли характеризовались трансмуральным КУ утолщенной стенки кишки и усилением пораженной части брыжейки, которое отчетливее проявлялось в отсроченную фазу. Саркома тощей кишки осложнялась перфорацией с формированием абсцесса брыжейки.

Полипы толстой кишки проанализированы у 64 больных в возрасте от 23 до 81 года ( $53,7 \pm 15,12$  лет). Полипы имели вид ВП-узлов толстой кишки, локализованных на широком основании или на ножке. Размер полипов варьировал от 5 до 26 мм. Полипы характеризовались одиночными или множественными ВП-образованиями, слизистая оболочка которых или вся ткань полипа в случаях аденоматозного строения активно накапливали контрастный препарат в артериальную фазу с градиентом  $KU \geq 50$  HU. В аксиальной плоскости полипы отображались дополнительными внутрипросветными однородно мягкоткаными структурами, прилежащими к внутренней поверхности кишечной стенки (рис. 11). У 4 больных был обнаружен косвенный признак злокачественного перерождения полипа – ИМ-рост (рис. 12). Ложноположительный результат малигнизации при ИМ-распространении опухоли получен в 1 наблю-



**Рис. 10.** КТ брюшной полости, венозная фаза КУ. А – аксиальная плоскость на уровне нижнего этажа брюшной полости. Б – корональная плоскость. Саркома тощей кишки. На протяжении ~250 мм определяется неравномерно-бугристое утолщение брыжеечного края стенки подвздошной кишки (стрелки). В брыжейке разрастания опухолевой ткани (головки стрелок) и скопления пузырьков газа, указывающие на перфорацию (двойная стрелка)



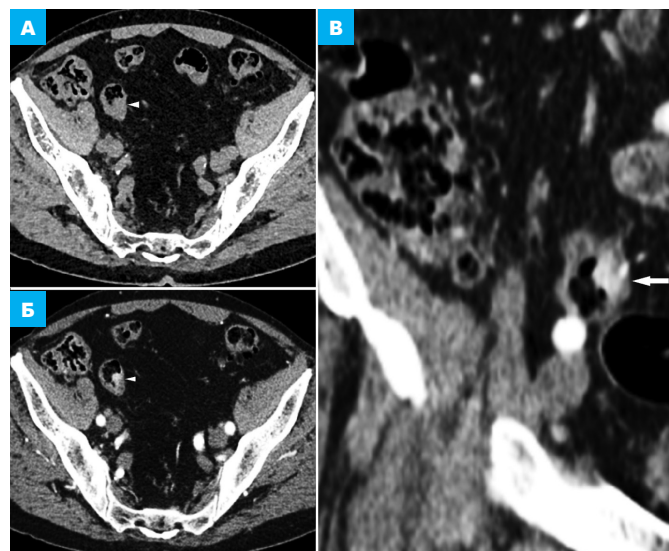
**Рис. 11.** КТ брюшной полости, аксиальная плоскость. А – нативная фаза. Б – артериальная фаза КУ. В – венозная фаза КУ. Г – отсроченная фаза КУ. В просвете сигмовидной кишки на фоне содержимого наиболее четко в артериальную фазу визуализируется полип на длинной ножке с типичной картиной КУ (стрелки). Градиент КУ в артериальную фазу 55 HU

дении. Полипы, размер которых превышал 20 мм, либо градиент КУ  $\geq 50$  HU трактовались нами как аденомы или аденоматозные полипы. Среди больных с гистологически определенным колоректальным раком *in situ* в 6 наблюдениях были даны ложноотрицательные заключения об аденоматозном строении.

Полипы одинаково часто диагностировались у мужчин и женщин, чаще в возрасте старше 50 лет ( $53,7 \pm 15,12$  лет), сопровождалась следующими КТ-симптомами:

- 1) ВП-образование из внутреннего слоя стенки кишки;
- 2) повышенное однородное слизистое или трансмуральное КУ образования с градиентом  $\geq 50$  HU.

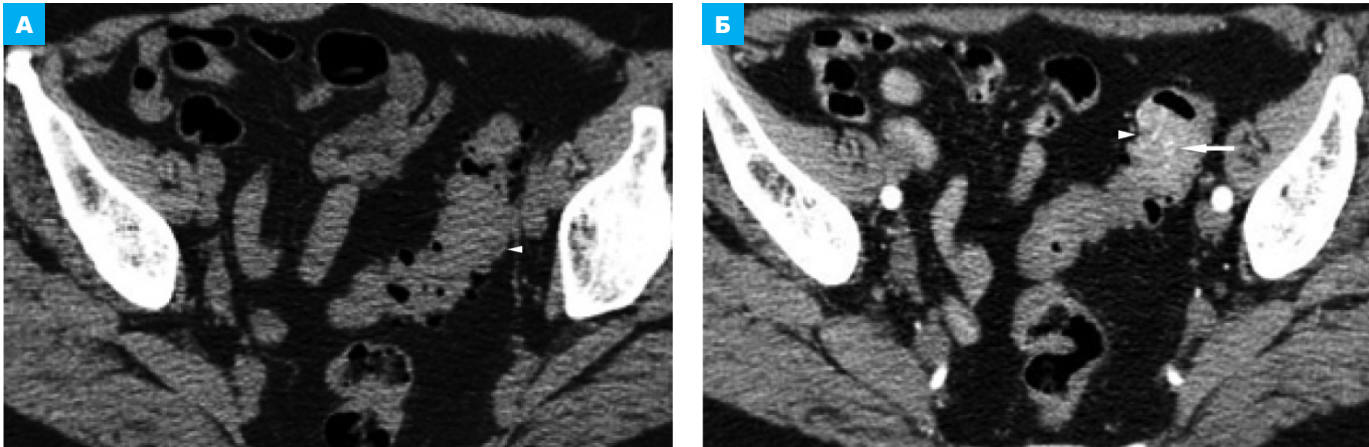
Интрамуральный компонент полипов в 4 случаях, как и экстрамуральный у 17 больных колоректальным раком (КРР),



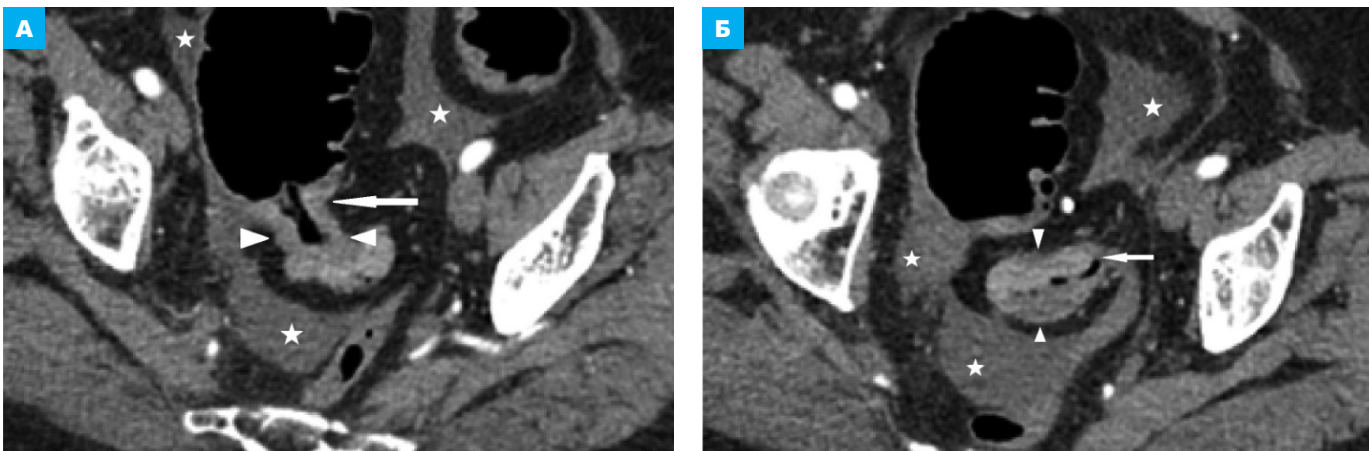
**Рис. 12.** КТ брюшной полости, аксиальная плоскость. А – нативная фаза. Б – артериальная фаза КУ. В – увеличенный фрагмент в корональной плоскости в артериальную фазу КУ. Злокачественный полип в сигмовидной кишке (карцинома *in situ*). В дистальной части сигмовидной кишки определяется полип на широком основании. В артериальную фазу определяется неравномерная гиперденсивность (градиент 107 HU) основания полипа, высоко вероятно за счет инвазивного роста в толщу стенки (стрелка). По данным гистологического исследования, высокодифференцированная аденокарцинома

являлся признаком агрессивного неопластического роста.

Ворсинчатые опухоли толстой кишки изучены у 21 больного в возрасте от 53 до 87 лет ( $69,8 \pm 10,64$  года). В отличие от аденоматозных полипов опухоли характеризовались неравномерным КУ ввиду того, что являлись опухолевыми структурами на широком основании и состояли из множества прилегающих друг к другу линейных гиперденсных структур – «ворсинок». Размер ворсинчатых опухолей составлял от 15 до 42 мм. Без в/в КУ ворсинчатые полипы четко не визуализировались. Максимальное КУ ворсинчатых опу-



**Рис. 13.** КТ брюшной полости, аксиальная плоскость. А – нативная фаза. Б – артериальная фаза КУ. Ворсинчатая опухоль. В нативную фазу опухоль не контурируется, предположительно вследствие утолщения стенки кишки. В артериальную фазу КУ определяется гиперденное образование, исходящее из правой боковой стенки сигмовидной кишки, перекрывающее просвет. Данных за непроходимость нет. В структуре визуализируются ряды ворсинчатой поверхности опухоли в виде гиперденных полос (стрелка)



**Рис. 14.** КТ брюшной полости, аксиальная плоскость, артериальная фаза КУ. Рак ректосигмоидного отдела. В брюшной полости и полости таза наличие свободной жидкости (звездочки), высоко подозрительное на карциноматоз брюшины. Сигмовидная кишка проксимальнее изменения расширена, с уступообразной областью перехода (стрелка). В ректосигмоидном отделе определяется ИМ-опухоль, неравномерно циркулярно суживающая просвет (головки стрелок)

холей определялось в артериальную фазу, с визуализацией сгруппированных гиперденных линейных структур с градиентом КУ  $\geq 50$ , но  $\leq 100$  HU (рис. 13). У 18 (86%) больных клинически проявлялись кишечным кровотечением.

КТ-признаками, характеризующими ворсинчатые опухоли, являлись:

- 1) внутрипросветное «интегрально-ворсинчатое» образование;
- 2) широкое основание образования;
- 3) повышенное КУ структурных элементов полипа – «ворсинок»;
- 4) сужение просвета кишки в области изменения.

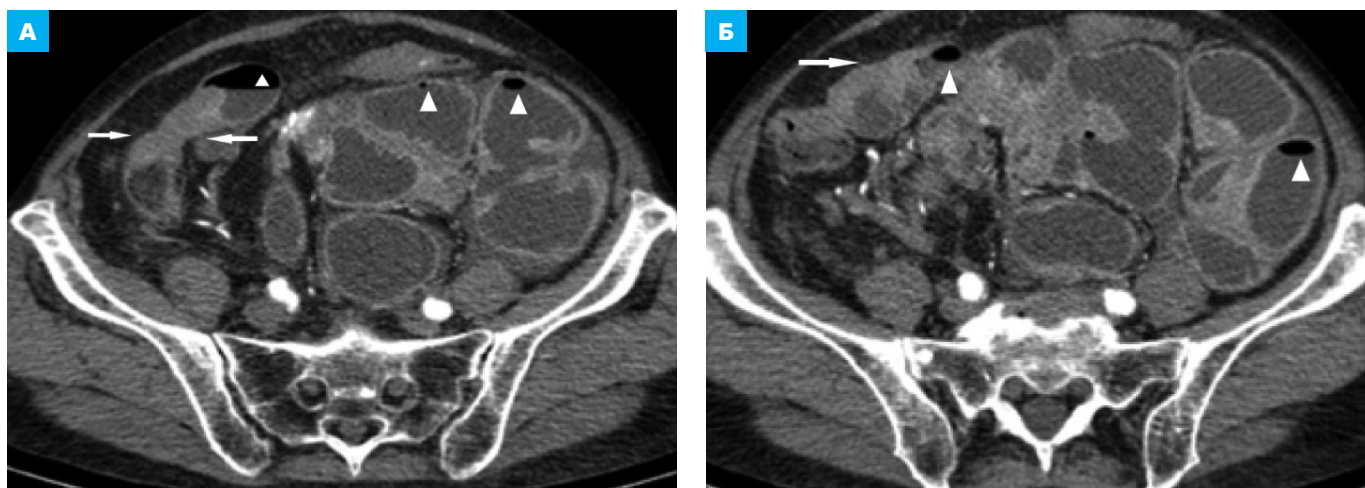
Колоректальный рак проанализирован у 67 больных (31 женщины и 36 мужчин) в возрасте от 31 до 93 лет ( $68,1 \pm 13,14$  лет). В 19 (25,4%) случаях при локализации в правых отделах и поперечной кишке КРР сопровождался наличием ВП-компонента. Решающее значение в диагностике рака имела оценка зоны перехода между суженным и расширенным участками кишки. Толщина пораженной опухолью стенки толстой кишки колебалась от 7 до 25 мм. Просвет измененного участка кишки приобретал форму «ракового канала» неравномерного диаметра с обрубленными,

«подрытыми» краями (симптом «огрызок яблока») (рис. 14А). Утолщенная и неравномерно измененная стенка кишки при КРР характеризовалась трансмуральным типом КУ с невысоким градиентом усиления  $\geq 30$ , но  $\leq 50$  HU (рис. 14 А, Б).

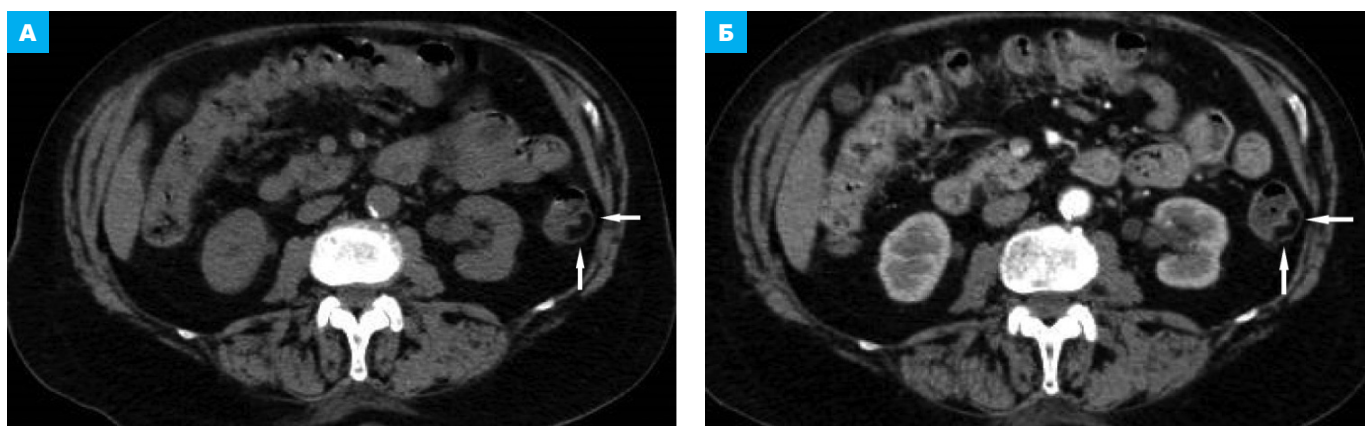
Колоректальный рак в 29 (43%) случаях локализовался в ректосигмоидном переходе, в 17 (25%) – в слепой кишке. Локализация КРР в остальных отделах толстой кишки (восходящем, поперечном, нисходящем) составляла от 4 до 9% изученных случаев и характеризовалась ИМ-типом роста. В правых отделах толстой кишки и в поперечной кишке КРР в 19 случаях сопровождался ВП-компонентом.

Согласно проведенной статистической обработке, КРР Т1–Т3 одинаково часто диагностировался у мужчин и женщин, чаще в возрасте старше 60 лет ( $68,1 \pm 13,14$  лет) и сопровождался следующими КТ-симптомами:

- 1) асимметричное утолщение стенки кишки с уступообразной зоной перехода;
- 2) локальная протяженность утолщения стенки;
- 3) повышенное трансмуральное КУ утолщенной стенки (89,55%), реже обычное или гиподенное (10,45%);
- 3) сужение просвета на уровне утолщенной стенки со стенозированием 25%.



**Рис. 15.** КТ брюшной полости, аксиальная плоскость, артериальная фаза КУ. Рак тонкой (подвздошной) кишки. Вторичное поражение серозных оболочек. Артериальная фаза КУ. А – опухоль подвздошной кишки с обычным трансмуральным КУ (стрелки). Б – просвет кишки проксимальнее опухоли расширен и содержит жидкость на фоне непроходимости (головки стрелок)



**Рис. 16.** КТ брюшной полости, аксиальная плоскость. А – нативная фаза. Б – артериальная фаза КУ. Липома латеральной стенки нисходящей кишки. Нативно и после КУ визуализируется аваскулярное внутрискстеночное образование, состоящее из однородной ткани, средней плотностью адекватно подкожной жировой клетчатке и жировой клетчатке брюшной полости (стрелки)

Престенотическое расширение просвета толстой кишки при КРР имело низкую диагностическую эффективность (35,4%) и встречалось лишь в 20% случаев. При визуализации в параколональной клетчатке линейных структур, распространяющихся от измененной стенки в виде «лучей» у 5 больных, и при наличии узловых структур вблизи утолщенной стенки у 4 больных КРР расценивали как запущенный – стадии Т3 (13%).

Рак (аденокарцинома) тонкой кишки являлся преобладающим среди неопластических изменений. Рак тонкой кишки, проанализированный в 7 случаях, диагностирован в возрасте  $\geq 53$  года ( $60,57 \pm 5,2$  года). В отличие от КРР большее количество случаев определено у мужчин ( $n = 6$ ). В 6 случаях рак тонкой кишки локализовался в проксимальных отделах (ДПК, тощей кишке). В 1 случае рак тонкой кишки локализовался в подвздошной кишке (рис. 15).

КТ-картина рака тонкой кишки характеризовалась следующими симптомами:

- 1) асимметричное утолщение стенки кишки с уступообразной зоной перехода;
- 2) локальная протяженность утолщения стенки;
- 3) повышенное трансмуральное (5) или обычное (2) КУ утолщенной стенки;
- 4) сужение просвета на уровне утолщенной стенки.

Липомы, верифицированные у 5 пациентов в возрасте

от 43 до 70 лет ( $54,2 \pm 9,7$  лет), являлись бессимптомными образованиями, обнаруженными нецеленаправленно. Липомы четко визуализировались нативно вследствие характерной низкой средней плотности от  $-80$  до  $-150$  НУ, соответствующей плотности жировой ткани. Подавляющее большинство липом располагалось в подслизистом слое – 14 (93,3%). Размер липом составлял от 15,0 до 59,5 мм. В наших наблюдениях липомы реже локализовались в ДПК ( $n = 2$ ), в тощей кишке ( $n = 3$ ), чаще – в толстой кишке ( $n = 10$ ) (рис. 16). Ложноположительных или ложноотрицательных результатов определения липом по КТ-картине получено не было.

Липомы во всех случаях характеризовались следующими КТ-симптомами:

- 1) внутрискстеночное четко очерченное образование с локальным утолщением стенки и минимальным сужением просвета;
- 2) отрицательная средняя плотность образования до и после КУ  $\sim -90 \pm 20$  НУ.

Для всех ВП- или ИМ-образований кишечника ведущими являлись следующие КТ-симптомы: наличие объемного образования или локального/фокального утолщения стенки кишки с патологическим КУ и сужением просвета на уровне изменения. По результатам проведенного однофакторного анализа рисков определены три ключевых статистически

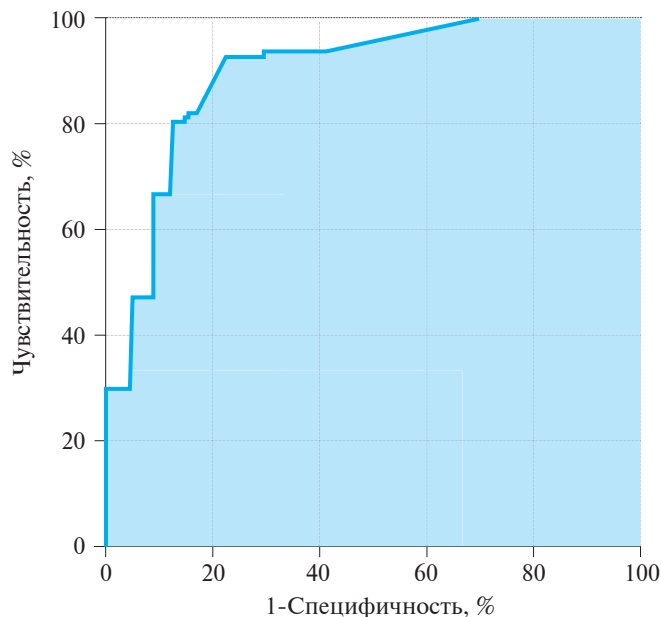


Рис. 17. ROC-кривая для целевого показателя «ВП- и ИМ-образование»

значимых фактора риска ВП- или ИМ-образования: утолщение стенки, локальная протяженность утолщения и патологическое КУ с повышенным типом и уровнями абсолютного риска от 37,0 до 100%. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска КТ-диагностики ВП- или ИМ-образования кишечника более чем в 3 раза.

На основе комбинации 6 статистически достоверно влияющих факторов/симптомов (абсолютный риск, %): региональная лимфаденопатия (6,0%), локальное утолщение стенки (10,9%), изъязвление стенки (11,7%), сужение просвета (18,1%), расширение просвета (31,2%), патологическое КУ (82,2%) – было выделено 6 рисков классов диагностики ВП- и ИМ-образований. Наиболее высокий риск наличия ВП- или ИМ-образований, подтверждающий данные однофакторного анализа, наблюдался у пациентов при комбинации КТ-симптомов: локальное утолщение стенки, сужение просвета, патологическое КУ.

Значение AuROC, равное 0,89, свидетельствует о высокой прогностической значимости КТ-диагностики ВП- и ИМ-образований кишечника.

С учетом 6 основных симптомов и их сочетания в 92,3% случаев будет правильно идентифицироваться положительный результат ВП- или ИМ-образования кишечника и в 77,4% случаев – отрицательный результат. Эффективность КТ живота с КУ в диагностике ВП- и ИМ-образований кишечника в нашем исследовании составила 84,9%.

### Выводы

КТ живота по стандартной методике высокоэффективна в выявлении и дифференцировке ВП- и ИМ-образований кишечника, с диагностической эффективностью 84,9%, чувствительностью 92,3% и специфичностью 77,4%.

С учетом возможных геморрагических осложнений ВП- и ИМ-образований кишечника, КТ живота по стандартной методике может рассматриваться как метод выбора в случаях кишечного кровотечения, не распознанного эндоскопически, для исключения причинного изменения кишки.

### Литература

1. Schottenfeld D., Beebe-Dimmer J.L., Vigneau F.D. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine // *Ann Epidemiol.* – 2009. – V. 19. – № 1. – P. 58–69.
2. Zhang Y., Zulfiqar M., Bluth M.H. et al. Molecular diagnostics in the neoplasms of small intestine and appendix: 2018 update // *Clin Lab Med.* – 2018. – V. 38. – № 2. – P. 343–355.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. С. 239. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. State of cancer care in Russia in 2019. Moscow: Herzen Moscow State Research Institute, 2020. P. 239. In Russian].
4. Stewart S.L., Wike J.M., Kato I. et al. A population based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998–2001 // *Cancer.* – 2006. – V. 107. – № S5. – P. 1128–1141.
5. Devriendt S., Leman G., Vanrykel F. Primary leiomyosarcoma of the colon: a case report and review of the literature // *Acta Chir Belg.* – 2020. – V. 120. – № 5. – P. 353–356.
6. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 480. [Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterology: a national guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. P. 480. In Russian].
7. Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей. М.: МИА, 2009. С. 875 [Parfenov A.I. Enterology: a guide for doctors. Moscow: MIA, 2009. P. 875. In Russian].
8. Иваников И.О., Зиновьев А.В., Крючкова О.В. и др. МСКТ-энтерография в диагностике болезни Крона // *Терапевт.* – 2016. – № 2. – С. 12–20. [Ivanikov I.O., Zinoviev A.V., Kryuchkova O.V. et al. MSCT-enterography in the diagnosis of Crohn's disease // *Therapist.* – 2016. – № 2. – P. 12–20. In Russian].
9. Ликуттов А.А., Веселов В.В., Пritула Н.А. и др. Возможности видеокapsульной эндоскопии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника // *Эндоскопическая хирургия.* – 2017. – Т. 23. – № 2. – С. 23–27. [Likutov A.A., Veselov V.V., Pritula N.A. et al. Possibilities of video capsule endoscopy in the diagnosis of inflammatory bowel diseases // *Endoscopic surgery.* – 2017. – V. 23. – № 2. – P. 23–27. In Russian].
10. Kolodziej M., Annabhani A., Sasiadek M. CT enteroclysis in the diagnostics of small bowel diseases // *Pol J Radiol.* – 2010. – V. 75. – № 2. – P. 66.
11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. С. 235. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. State of cancer care in Russia in 2017. Moscow: Herzen Moscow state research Institute, 2018. P. 235. In Russian].
12. Кошелев Э.Г., Китаев С.В., Беляев Г.Ю., Егоров А.А. КТ-диагностика заболеваний, проявляющихся утолщением стенки толстой кишки // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2019. – № 2 (162). – С. 107–119. [Koshelev E.G., Kitaev S.V., Belyaev G.Yu., Egorov A.A. CT diagnostics of diseases manifested by thickening of the colon wall // *Experimental and clinical gastroenterology.* – 2019. – № 2 (162). – P. 107–119. In Russian].
13. Кошелев Э.Г., Китаев С.В., Беляев Г.Ю., Егоров А.А. Компьютерная томография в диагностике заболеваний тонкой кишки, проявляющихся утолщением стенки // *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 110–123. [Koshelev E.G., Kitaev S.V., Belyaev G.Yu., Egorov A.A. Computed tomography in the diagnosis of diseases of the small intestine, manifested by thickening of the wall // *REJR.* – 2020. – V. 10. – № 1. – P. 110–123. In Russian].

## ТРЕВОГА И ДЕПРЕССИЯ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Р.С. Ковальцова<sup>1</sup>, С.Ф. Задворьев<sup>2\*</sup>, Н.Н. Петрова<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург

## ANXIETY AND DEPRESSION IN CARDIAC SURGICAL PATIENTS

R.S. Kovaltsova<sup>1</sup>, S.F. Zadvorev<sup>2\*</sup>, N.N. Petrova<sup>1</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia<sup>2</sup> City General Hospital No 2, Saint Petersburg, Russia

E-mail: zadvoryevsf@yandex.ru

## Аннотация

**Целью** исследования стал анализ выраженности и обратимости пред- и послеоперационных аффективных нарушений у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ) низкого хирургического риска.

**Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный анализ когорты пациентов ( $n=79$ , 70% женщин, возраст  $61,1 \pm 6,0$  лет), перенесших плановое КШ низкого риска (средний риск по EuroSCORE II  $1,08 \pm 0,71\%$ ). Для скрининга аффективных расстройств применяли шкалы тревоги и депрессии Гамильтона, шкалу тревожности Спилбергера. Обследования проводили перед операцией, через 3 недели, 3 и 6 месяцев после операции КШ.

**Результаты.** Показано, что до операции преобладали случаи высокой реактивной тревожности при умеренной личностной тревожности, распространенность депрессии составила 32%. К окончанию наблюдения отмечено значимое снижение выраженности депрессии по шкале Гамильтона ( $-3,7 \pm 3,5$  пункта,  $p=0,012$ ) и реактивной тревожности по шкале Спилбергера ( $-9,9 \pm 8,4$  пункта,  $p<0,0001$ ). У пациентов с более высокими уровнями тревоги и депрессии отмечен более высокий риск послеоперационных пароксизмов желудочковой тахикардии (уровни тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона соответственно  $11,0 \pm 1,4$  и  $11,5 \pm 3,5$  балла у пациентов с желудочковой тахикардией,  $4,1 \pm 1,5$  и  $4,9 \pm 3,8$  балла у пациентов без нее,  $p=0,01$  и  $p=0,027$ ).

**Выводы.** Из полученных результатов следует, что аффективные расстройства у пациентов, перенесших КШ низкого хирургического риска, складываются из предоперационных тревожных и депрессивных реакций на болезнь, регрессирующих в течение полугода, и предсуществующих тревожных и депрессивных расстройств. Предоперационная тревога является предиктором послеоперационных аритмий.

**Ключевые слова:** психокардиология, тревога, депрессия, коронарное шунтирование.

## Abstract

**Purpose.** To study the severity and reversibility of pre- and post-operative affective disorders in patients undergoing low surgical risk coronary artery bypass grafting (CABG).

**Materials and methods.** Retrospective analysis of the cohort of patients ( $n=79$ , 70% females, mean age  $61.1 \pm 6.0$  years) who underwent planned low-risk CABG (mean EuroSCORE II risk  $1.08 \pm 0.71\%$ ). To screen the affective disorders, Hamilton Anxiety and Depression Scales and Spielberger Anxiety Scale were used before surgery, in 3 weeks, in 3 months and in 6 months after it.

**Results.** It has been shown that before surgery, cases of high reactive anxiety with moderate personal anxiety prevailed; depression prevalence was 32%. By the end of the observation, significant decrease in depression by Hamilton scale ( $-3.7 \pm 3.5$  point,  $p=0.012$ ) and by Spielberger Anxiety Scale ( $-9.9 \pm 8.4$  point,  $p<0.0001$ ) were seen. Patients who had higher Anxiety and Depression Hamilton scores had also higher risk of post-operative ventricular tachycardia (Hamilton anxiety and depression scores were  $11.0 \pm 1.4$  and  $11.5 \pm 3.5$  points in patients with ventricular tachycardia and  $4.1 \pm 1.5$  and  $4.9 \pm 3.8$  points in patients without it,  $p=0.01$  and  $p=0.027$ , respectively).

**Conclusion.** The obtained results demonstrate that in patients who underwent low-risk CABG, affective disorders depend on pre-operative anxiety and depressive reactions to the disease which are regressing for half a year as well as on pre-existing anxious and depressive diseases. Pre-operative anxiety is a predictor of post-operative cardiac arrhythmias.

**Key words:** psychocardiology, anxiety, depression, coronary artery bypass grafting.

*Ссылка для цитирования: Ковальцова Р.С., Задворьев С.Ф., Петрова Н.Н. Тревога и депрессия у кардиохирургических пациентов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 32–35.*

## Введение

Пери- и послеоперационные неврологические и психиатрические осложнения, связанные с коронарным шунтированием (КШ) у пациентов с ишемической болезнью сердца, являются предикторами смертности у оперированных пациентов [1, 2]. Наиболее полно изучена послеоперационная когнитивная дисфункция,

отмечаемая, в зависимости от использованных диагностических критериев, у 10–50% пациентов с КШ [3, 4]. Актуальна проблема аффективных нарушений у кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде [5]. Тревога может выступать одним из факторов риска смерти и госпитализаций с острыми сердечно-сосудистыми состояниями в отдаленном



Таблица 1

## Характеристика соматического статуса обследованных пациентов (n = 79)

Показатель	Характеристика
Артериальная гипертензия 2–3-й степени, %	84
Перенесенный инфаркт миокарда, %	67
Средний функциональный класс стенокардии $\pm$ CO	2,53 $\pm$ 0,91
Баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий в анамнезе, %	14
Курение, %	33
Дислипидемия, %	63
Ранее перенесенное ОНМК, %	14
Сахарный диабет, %	39
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, %	5
Средний функциональный класс ХСН $\pm$ CO	1,73 $\pm$ 0,73
ФП в анамнезе, %	17
Хроническая почечная недостаточность, %	9
Частота пульса до операции $\pm$ CO, уд/мин	71,1 $\pm$ 8,0
Признаки постперикардотомного синдрома после операции, %	57
Среднее число наложенных анастомозов за вмешательство $\pm$ CO	2,49 $\pm$ 0,79
Средний периоперационный риск по EuroSCORE II $\pm$ CO, %	1,08 $\pm$ 0,71
Средняя длительность пережатия аорты $\pm$ CO, минуты	46,5 $\pm$ 27,7
Пароксизмальная форма ФП в послеоперационном периоде, %	10
Желудочковая тахикардия в послеоперационном периоде, %	6

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, CO – стандартное отклонение.

периоде у пациентов после кардиохирургических операций [6]. У пациентов с низким ожидаемым хирургическим риском прогнозируется более значимый вклад психологического компонента в клиническую картину, и изучение данного вопроса важно для для повышения качества медицинской помощи этой категории больных.

**Цель исследования:** анализ выраженности и обратимости пред- и послеоперационных аффективных нарушений у пациентов, перенесших КШ низкого хирургического риска.

### Материалы и методы

Обследованы 79 пациентов (средний возраст 61,1  $\pm$  6,0 лет), которые перенесли в плановом порядке операцию КШ без гипотермии в сочетании с экстракорпоральным кровообращением (44 пациента) или без такового (35 пациентов). Доля мужчин составила 30,4%. Средний индекс массы тела составил 29,3  $\pm$  4,3 кг/м<sup>2</sup>. 71% пациентов на момент исследования состояли в браке, 3% пациентов перед операцией имели инвалидность 2-й или 3-й группы, большинство пациентов имели неоконченное (48%) или оконченное (45%) высшее образование.

**Критерии включения:**

- 1) плановое КШ низкого хирургического риска (пациенты с исходно низкой соматической отягощенностью – EuroSCORE II < 5,0%) в сочетании с резекцией аневризмы левого желудочка или без таковой, без одномоментного протезирования или пластики клапанов сердца;
- 2) согласие на участие в исследовании и наблюдении.

**Критерии исключения:**

- 1) верифицированное до операции психическое расстройство;
- 2) черепно-мозговые травмы в анамнезе;
- 3) злоупотребление психоактивными веществами, алкоголем.

Все пациенты дали добровольное согласие на участие в наблюдении и анализ медицинских данных. Для оценки исходного соматического состояния оценивали распространенность соматических заболеваний, периоперационный риск по шкале EuroSCORE II. После операции фиксировали появление осложнений, в том числе признаки постперикардотомного синдрома, нарушений ритма сердца. За время наблюдения не было зарегистрировано случаев смерти пациентов.

Структура соматической патологии и характеристика соматического состояния обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Для оценки выраженности пред- и послеоперационной тревоги и депрессии использовали клинко-шкальный метод. Применяли шкалу тревоги Гамильтона, шкалу депрессии Гамильтона, шкалу тревожности Спилберга с определением уровней личностной и реактивной тревожности. Клинико-психологическое обследование проводили до операции, через 3 недели, 3 и 6 месяцев после операции.

Для статистической обработки результатов использовали методы дескриптивной статистики, тест Колмогорова – Смирнова с целью оценки распределения переменных, тест Уилкоксона, критерий Манна – Уитни, корреляционный анализ по Пирсону и по Спирмену. Статистическая обработка результатов проводилась в программной среде SPSS 23.0 (IBM Inc., США).

Частота и выраженность аффективных расстройств до операции и по окончании реабилитационного периода (n = 79)

Шкала	До операции	Через 3 недели	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
<b>Шкала тревожности Спилбергера</b>				
Реактивная тревожность, $M \pm m$ , баллы	45,7 ± 9,6	40,4 ± 8,9 ( $p = 0,00006$ )	36,6 ± 7,7 ( $p = 0,00008$ )	35,8 ± 7,3 ( $p = 0,0008$ )
Реактивная тревожность – низкий уровень (30 баллов и ниже), доля пациентов	5%	11%	21%	12,5%
Реактивная тревожность – средний уровень (31–44 балла), доля пациентов	47,5%	54%	60%	81,5%
Реактивная тревожность – высокий уровень (45 баллов и выше), доля пациентов	47,5%	35%	19%	6%
Личностная тревожность, $M \pm m$ , баллы	38,9 ± 7,5	40,0 ± 7,9	38,6 ± 7,8	37,0 ± 8,0
Личностная тревожность – низкий уровень (30 баллов и ниже), доля пациентов	10,5%	11%	16%	22%
Личностная тревожность – средний уровень (31–44 балла), доля пациентов	68,5%	59%	62%	69%
Личностная тревожность – высокий уровень (45 баллов и выше), доля пациентов	21%	30%	22%	9%
<b>Шкала депрессии Гамильтона</b>				
Уровень депрессии, $M \pm m$ , баллы	5,2 ± 4,0	3,7 ± 3,5 ( $p = 0,003$ )	2,5 ± 3,6 ( $p = 0,0002$ )	1,5 ± 2,4 ( $p = 0,00012$ )
Отсутствие клинической депрессии, доля пациентов	67,5%	88%	88%	93%
Легкая степень депрессии (от 8 баллов), доля пациентов	30,5%	12%	12%	7%
Умеренная – тяжелая – крайне тяжелая степень депрессии (от 20 баллов), доля пациентов	2%	0%	0%	0%
<b>Шкала тревоги Гамильтона</b>				
Уровень тревоги, $M \pm m$ , баллы	4,4 ± 3,5	3,1 ± 3,1 ( $p = 0,0028$ )	2,4 ± 3,0 ( $p = 0,0004$ )	1,5 ± 2,0 ( $p = 0,000004$ )
Отсутствие клинической тревоги, доля пациентов	85%	90%	96%	100%
Умеренная тревога (от 8 баллов), доля пациентов	15%	10%	4%	0%

Примечание.  $p$  – уровень достоверности различий относительно исходного уровня тревоги или депрессии перед операцией;  $M \pm m$  – среднее арифметическое, стандартная ошибка среднего.

### Результаты

Характеристика уровня личностной и ситуативной тревожности, частоты и выраженности аффективных нарушений у пациентов перед операцией и после нее представлена в табл. 2.

Данные, представленные в табл. 2, показывают, что среди обследованных пациентов исходно преобладают лица с умеренной личностной тревожностью. Согласно самооценке пациентов, почти в половине наблюдений имеется высокий уровень тревоги перед операцией. При этом после операции доля пациентов с высокой реактивной тревожностью снижается. В среднем уровень реактивной тревожности по шкале Спилбергера в течение первых 3 недель снизился на  $5,2 \pm 8,4$  пункта ( $p = 0,00006$ ). Для показателя личностной тревожности такой динамики отмечено не было ( $+1,1 \pm 7,7$  пункта,  $p = 0,57$ ). Использование шкал экспертной оценки продемонстрировало снижение как уровня тревоги, так и уровня депрессии уже через 3 недели после операции в среднем на  $1,7 \pm 1,7$  балла по шкале тревоги ( $p = 0,000004$ ) и на  $2,0 \pm 2,4$  балла по шкале депрессии

Гамильтона ( $p = 0,000003$ ). Согласно экспертной оценке, также наблюдалось значимое снижение уровня тревоги к моменту окончания реабилитации пациентов ( $-3,2 \pm 3,8$  пункта,  $p = 0,028$ ). Аналогичная динамика отмечена для депрессии ( $-3,7 \pm 3,5$  пункта,  $p = 0,012$ ).

Уровни тревоги и депрессии, оцененные клинико-шкальным методом, не зависели от пола, в то время как уровень тревожности согласно самооценке у женщин и мужчин существенно отличался (реактивная тревожность составила  $51,4 \pm 7,6$  балла у женщин и  $43,6 \pm 9,5$  балла у мужчин,  $p = 0,019$ , личностная –  $44,0 \pm 7,3$  балла у женщин и  $36,9 \pm 6,6$  балла у мужчин,  $p = 0,006$ ). Следует отметить, что уровень тревоги у обследованных пациентов не обнаружил достоверной зависимости от уровня личностной тревожности.

Не было отмечено взаимосвязи между уровнем личностной или реактивной тревожности до операции, наличием соматических заболеваний у пациентов до операции. При этом обращает внимание корреляция между частотой пульса и уровнем тревоги ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,029$ ) и уровнем депрессии ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,043$ ) по

шкалам Гамильтона. У пациентов с более высокими показателями тревоги и депрессии до операции отмечена большая распространенность послеоперационных пароксизмов желудочковой тахикардии (уровни тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона составили соответственно  $11,0 \pm 1,4$  и  $11,5 \pm 3,5$  балла у пациентов с желудочковой тахикардией,  $4,1 \pm 1,5$  и  $4,9 \pm 3,8$  балла у пациентов без нее,  $p = 0,01$  и  $p = 0,027$ ).

### Обсуждение

Согласно данным метаанализов, предоперационный скрининг психических нарушений позволяет оценить риск послеоперационной тревоги и депрессии у пациентов, подвергаемых КШ [7, 8]. Данные по распространенности депрессии у пациентов перед и после коронарного шунтирования сопоставимы с результатами зарубежных регистровых исследований [9]. В то же время нами не обнаружен рост частоты депрессии после вмешательства, как это отмечено в работе В. Korbmacher и соавт. [10], где состояние пациентов оценивалось при помощи самоопросника Госпитальной шкалы, а риски развития депрессии в послеоперационном периоде коррелировали с тяжестью осложнений после вмешательства.

Снижение частоты и уровня тревоги после КШ отражает динамику нозогенной тревожной реакции личности.

Полученные данные указывают на необходимость коррекции расстройств настроения в предоперационном периоде КШ. На примере исследований по оценке влияния психологического консультирования перед большими абдоминальными оперативными вмешательствами [11] видно, что такого рода интервенции позволяют снизить интенсивность боли и тревожность у пациентов.

Результаты исследования свидетельствуют в пользу целесообразности сочетания в обследовании пациентов методов самооценки (посредством шкалы Спилберга) и экспертной оценки (по шкале Гамильтона). Именно клинико-шкальная оценка установила наличие депрессивных нарушений легкой степени в трети случаев с отчетливой положительной динамикой на момент окончания реабилитационного периода.

При интерпретации результатов следует учитывать, что они были получены на группе преимущественно соматически стабильных пациентов с низким риском осложнений, что влияет на риски развития реактивных аффективных расстройств, их глубину и длительность.

### Заключение

У пациентов, подвергаемых плановой операции КШ низкого хирургического риска, спектр пред- и послеоперационных эмоциональных нарушений складывается из предоперационных тревожных и депрессивных реакций на ситуацию (субклинической или клинической выраженности), уровень которых снижается уже через 3 недели после хирургического вмешательства и регрессирует к шестому месяцу после операции. Выраженность тревоги и депрессии в существенной мере определяет как психологическую, так и физическую составляющую качества жизни пациентов. Более высокий уровень тревоги ассоциирован с послеоперацион-

ными желудочковыми нарушениями ритма сердца. Как тревога, так и депрессия опосредуют функциональные возможности пациентов, что отражается в результатах теста 6-минутной ходьбы. Результаты экспертной оценки тревоги оказались лучшими предикторами послеоперационных жизнеугрожающих нарушений ритма сердца в сравнении с самооценкой пациентов. Клинико-шкальная оценка тревоги может быть использована для определения групп риска нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

### Литература

1. Rezendes P.C., Hueb W., Garzillo C.L. et al. Ten-year outcomes of patients randomized to surgery, angioplasty, or medical treatment for stable multivessel coronary disease: effect of age in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II trial // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – V. 146. – № 5. – P. 1105–1112.
2. Van Dijk D., Spoor M., Hijman R. et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery // *JAMA.* – 2007. – V. 297. – № 7. – P. 701–708.
3. Mehta A., Gleason T., Wechsler L. et al. Perioperative stroke as a predictor of mortality and morbidity in patients undergoing CABG // *J Clin Neurosci.* – 2017. – V. 44. – P. 175–179.
4. Kennedy E.D., Choy K.C.C., Alston R.P. et al. Cognitive outcome after on- and off-pump coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review and meta-analysis // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2013. – V. 27. – № 2. – P. 253–265.
5. Poole L., Ronaldson A., Kidd T. et al. Pre-surgical depression and anxiety and recovery following coronary artery bypass graft surgery // *J Behav Med.* – 2017. – V. 40. – № 2. – P. 249–258.
6. Szükely A., Balog P., Benkő E. et al. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery – a 4-year follow-up study // *Psychosom Med.* – 2007. – V. 69. – № 7. – P. 625–631.
7. McKenzie L.H., Simpson J., Stewart M. A systematic review of pre-operative predictors of post-operative depression and anxiety in individuals who have undergone coronary artery bypass graft surgery // *Psychol Health Med.* – 2010. – V. 15. – № 1. – P. 74–93.
8. Correa-Rodriguez M., Ejheisheh M.A., Suleiman-Martos N. et al. Prevalence of depression in coronary artery bypass surgery: a systematic review and meta-analysis // *J Clin Med.* – 2020. – V. 9. – № 4. – P. 909.
9. Stanicki P., Szarpak J., Wieteska M. et al. Postoperative depression in patients after coronary artery bypass grafting (CABG) – a review of the literature // *Pol Przegl Chir.* – 2020. – V. 92. – № 6. – P. 32–38.
10. Korbmacher B., Ulbrich S., Dalyanoglu H. et al. Perioperative and long-term development of anxiety and depression in CABG patients // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – V. 61. – № 8. – P. 676–681.
11. Marinelli V., Danzi O.P., Mazzi M.A. et al. PREPARE: PreOperative Anxiety REduction. One-year feasibility RCT on a brief psychological intervention for pancreatic cancer patients prior to major surgery // *Front Psychol.* – 2020. – V. 11. – P. 62.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ СВОЕВРЕМЕННОМУ ОБРАЩЕНИЮ БОЛЬНЫХ СОМАТИЗИРОВАННЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ЗА ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩЬЮ

Ю.В. Богушевская

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

## CLINICAL FACTORS PREVENTING TIMELY VISITS OF PATIENTS WITH SOMATIZATION DISORDERS TO PSYCHIATRIC SPECIALISTS

Yu.V. Bogushevskaya

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

E-mail: yuliyabogushevskaya@yandex.ru

### Аннотация

В статье представлен анализ изучения клинических и клинико-динамических особенностей соматизированных расстройств (СР), которые препятствуют своевременному обращению больных к врачу-психиатру и оказанию специализированной помощи. Целью настоящего исследования являлось изучение роли клинических разновидностей и типов СР, предрасполагающих к формированию коморбидной патологии.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 284 больных СР, которые находились на госпитализации в дневном стационаре ОБУЗ «Курская клиническая психиатрическая больница имени святого великомученика и целителя Пантелеимона» и психосоматическом отделении ОБУЗ «Курская областная наркологическая больница» с диагнозом «F45.0. Соматизированное расстройство». Методами исследования являлись клинико-психопатологический, клинико-динамический, использованы описательная статистика, критерий  $\phi$  (угловое преобразование Фишера).

**Результаты.** Клинические разновидности и типы соматизированных расстройств определяют прогноз динамических особенностей, своевременность выявления СР и получения больными специализированной психиатрической помощи. Сердечно-дыхательная и желудочно-кишечная разновидности простого типа СР способствуют более раннему обращению больных за психиатрической помощью, не предрасполагают к формированию коморбидной патологии. Болевая и псевдоневрологическая разновидности простого типа способствуют непрофильному обращению больных за помощью, препятствуют ранней диагностике и своевременности направления к врачу-психиатру, характеризуются узким спектром коморбидных состояний. Сердечно-дыхательная и болевая разновидности сочетанного типа и сердечно-дыхательная, болевая и желудочно-кишечная разновидности сочетанного типа препятствуют получению специализированной психиатрической помощи. Сочетанные типы СР предрасполагают к формированию более широкого спектра коморбидных состояний, приводят к стойким изменениям личности – соматизированному развитию личности.

**Выводы.** По результатам исследования предложены модели организации психиатрической помощи больным соматизированными расстройствами, направленные на своевременную диагностику и маршрутизацию в первичном звене здравоохранения.

**Ключевые слова:** соматизированные расстройства, коморбидные состояния, организация психолого-психиатрической помощи.

### Abstract

The author analyzes clinical and clinical-dynamic peculiarities of somatization disorders (SD) which prevent patients from timely consulting a psychiatrist and receiving a specialized care.

**Purpose.** To study the role of clinical variants and types of SD which predispose the development of comorbid pathologies.

**Materials and methods.** 284 patients with SD who were treated at a one day-care unit in St. Pantelimon Clinical Psychiatric Hospital in Kursk and in the psychosomatic department in Kursk Regional Narcological Hospital with diagnosis F45.0 Somatization disorder. Research methods: clinical-psychopathological, clinical-dynamic, descriptive statistics, criterion  $\phi$  (Fisher transformation).

**Results.** SD clinical variants and types determine prognosis, dynamic characteristics, timely detection and timely specialized psychiatric care. Cardio-respiratory and gastrointestinal simple SD types make patients seek for timely psychiatric help, and comorbid pathologies are not likely to develop in them. In case of pain and pseudo-neurological simple types, patients usually refer to non-professionals what delays timely preliminary diagnostics and qualified psychiatric help; such types are characterized by a narrow spectrum of comorbid conditions. Combined cardio-respiratory and pain types and combined cardio-respiratory, pain and gastrointestinal types also stand in a way of the timely received specialized psychiatric care. Combined types of somatization disorders suggest the development of a wider range of comorbid conditions and cause persistent personality changes – somatized personality.

**Conclusions.** On analyzing the obtained results, the author has proposed models for the implementation of psychiatric help to patients with somatization disorders which would help to have timely diagnostics and adequate routing in a primary care setting.

**Key words:** somatization disorders, comorbid conditions, psychological and psychiatric help.

*Ссылка для цитирования: Богушевская Ю.В. Клинические факторы, препятствующие своевременному обращению больных соматизированными расстройствами за психиатрической помощью. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 36–41.*

## Введение

Соматизированные расстройства (СР), проявляющиеся множественными, часто изменяющимися жалобами соматического характера, не подтвержденными клинически, являются сложной медико-социальной и экономической проблемой [1]. Необходимость многочисленных лабораторно-инструментальных обследований больных СР создает дополнительную нагрузку на специалистов первичного звена здравоохранения. Существует точка зрения о несвоевременности обращения больных СР за психиатрической помощью по ряду причин [2, 3]. Исследователи отмечают у больных непонимание происхождения симптомов и страх перед обращением в психоневрологические учреждения [1]. Ряд авторов считают необходимым оптимизировать подходы к организации взаимодействия специалистов общей практики и психиатрической службы, повышению компетентности врачей первичного звена в области психосоматической патологии [4–6].

Среди описанных нами ранее социально-демографических, информационных, психологических и других факторов, препятствующих обращению за психиатрической помощью, важную роль играют клинические особенности СР. Сложности диагностики и своевременного выявления больных СР обусловлены присоединением коморбидных состояний, что затрудняет лечение, ухудшает прогноз для выздоровления и существенно влияет на качество жизни больных [7, 8].

**Целью** настоящего исследования являлось изучение роли клинических разновидностей и типов соматизированных расстройств, предрасполагающих к формированию коморбидной патологии.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 284 больных соматизированными расстройствами, которых специалисты первичного звена здравоохранения направили на прием к врачу-психиатру с диагнозом «F45.0. Соматизированное расстройство». На момент обследования они находились на госпитализации в дневном стационаре ОБУЗ «Курская клиническая психиатрическая больница имени святого великомученика и целителя Пантелеимона» и психосоматическом отделении ОБУЗ «Курская областная наркологическая больница», где им был выставлен клинический диагноз и обозначены коморбидные состояния. Все обследованные были женщины в возрасте от 28 до 45 лет (средний возраст составил  $33,6 \pm 0,5$  года). По социально-демографическим показателям больные были уравнианы. Ранее нами описан своеобразный портрет больных СР: лица женского пола, жители сельской местности, с невысоким образовательным статусом, низкой квалификацией трудовой деятельности [9]. Для формирования исследовательских групп важным критерием являлась длительность периода необращения за специализированной помощью. Наблюдающийся у больных СР на протяжении ряда лет феномен предложено обозначать как избегающее врача-психиатра поведение [9]. Критериями исключения стало наличие соматических заболеваний в стадии обострения, органических заболеваний головного мозга, черепно-мозговых травм в анамнезе.

Для более полной объективной оценки состояния больных проводили тщательное соматическое и неврологическое обследование с участием специалистов (терапевт, невролог, эндокринолог и др.).

Первую группу (контрольную) составили 108 больных, которые обратились к врачу-психиатру в течение года. Ее представители после рекомендаций врачей первичной медицинской сети обратились к врачу-психиатру в течение относительно короткого периода времени пришли за специализированной помощью.

Во вторую группу вошли 74 больных СР, которые на протяжении длительного времени (от года до 6 лет) не обращались в психиатрические учреждения. Специалисты, к которым они обратились, к врачу-психиатру их не направляли. Это был контингент больных с явлениями соматизации, которые предпочли нетрадиционные способы лечения (прием гомеопатических препаратов), самостоятельное назначение лечебной физкультуры (ЛФК), кинезотерапии, экзотического массажа, других оздоровительных процедур, обращались к целителям и знахарям.

Третью группу составили 102 больные, которые, несмотря на рекомендации специалистов первичного звена здравоохранения обратиться за психиатрической помощью, не следовали их советам и проявляли избегающее врача-психиатра поведение на протяжении длительного времени (от года до 6 лет).

Методами исследования являлись клиничко-психопатологический, клиничко-динамический, использованы описательная статистика, критерий  $\Phi$  (угловое преобразование Фишера).

Принявшие участие в исследовании больные были ознакомлены с целью его проведения, получили разъяснения в отношении методов и подписали информированное согласие. Проведение исследования соответствовало этическим стандартам Хельсинкской декларации ВМА (протокол заседания Комитета по этике Курского государственного медицинского университета № 5 от 14.05.2015).

## Результаты и обсуждение

Переходя к результатам исследования, остановимся на клинических разновидностях и типах СР. По наличию у больных диагностических симптомов обозначены следующие разновидности СР: желудочно-кишечная, болевая, псевдоневрологическая и сердечно-дыхательная. Каждая рассматривается в рамках простого типа. Наличие в клинической картине расстройства диагностических симптомов со стороны 2 или 3 разновидностей свидетельствует о сочетанном типе расстройства. В табл. 1 представлены клинические разновидности и типы СР в исследовательских подгруппах.

У больных первой группы, которые обратились за психиатрической помощью в относительно короткий период, доминировали сердечно-дыхательная (45 больных, 41,6%) и желудочно-кишечная (38 больных, 35,18%) разновидности простого типа СР.

Болевая разновидность СР была характерна для 24 больных второй группы (32,43%), псевдоневрологическая – для 29 (39,19%).

В третьей группе зафиксировано преобладание сочетанных типов СР: сердечно-дыхательной и болевой разновидности СР у 38 (37,25%) больных, сердечно-

Таблица 1

Частотное распределение клинических разновидностей и типов СР в исследовательских группах

Клинические разновидности СР	Первая группа (n = 108)		Вторая группа (n = 74)		Третья группа (n = 102)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сердечно-дыхательная разновидность простого типа	45	41,6	3	4,06	6	5,88
Желудочно-кишечная разновидность простого типа	38	35,18	3	4,06	11	10,8
Болевая разновидность простого типа	3	2,7	24	32,43	7	6,86
Псевдоневрологическая разновидность простого типа	5	4,62	29	39,19	9	8,82
Сердечно-дыхательная и болевая разновидности сочетанного типа	9	8,3	7	9,45	38	37,25
Сердечно-дыхательная, болевая и желудочно-кишечная разновидности сочетанного типа	8	7,40	8	10,81	31	30,39

Таблица 2

Частотное распределение обращаемости больных СР к специалистам здравоохранения и представителям нетрадиционной медицины

Специалисты	Первая группа (n = 108)		Вторая группа (n = 74)		Третья группа (n = 102)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Терапевт	38	35,19	31	41,89	62	60,78
Невролог	34	31,48	44	59,46	69	67,64
Кардиолог	15	14,28	3	4,05	70	68,62
Эндокринолог	10	9,26	9	12,16	15	14,70
Гастроэнтеролог	5	4,63	2	2,70	11	10,78
Гинеколог	6	5,56	2	2,70	6	5,88
Мануальный терапевт, кинезотерапевт, гомеопат, остеопат, вертебролог, подиатр	0	0	53	71,62	3	2,94
Целитель, экстрасенс	0	0	16	21,62	2	1,96

дыхательной, болевой и желудочно-кишечной разновидности у 31 (30,39%) больной.

Проанализируем взаимосвязь клинической разновидности СР и выбора больными специалистов первичного звена здравоохранения и представителей нетрадиционной медицины, к услугам которых прибегали обследованные до момента обращения за помощью в психиатрические учреждения.

Больные первой группы с преобладающими сердечно-дыхательной и желудочно-кишечной разновидностями простого типа СР наиболее часто обращались к терапевту (38 больных, 35,19%) и неврологу (34 больных, 31,48%). После рекомендаций соответствующих специалистов они обратились за помощью к врачу-психиатру в относительно короткий период (в течение года).

Больные второй группы (53 обследованных, 71,62%), у которых доминировали болевая и псевдоневрологическая разновидности СР, длительное время (от года до 6 лет) обращались за помощью к представителям нетрадиционной медицины (целители, знахари) (табл. 2). Они предпочли самостоятельно выбранные способы лечения (прием гомеопатических препаратов, ЛФК, кинезотерапия, массаж, оздоровительные процедуры – гирудотерапия). Такие специалисты, как массажист, тренер по фитнесу, кинезотерапевт, гомеопат, целители и экстрасенсы в силу своей некомпетентности не могли диагностировать СР и направить таких больных на консультацию к врачу-психиатру. На втором месте по частоте в этой группе зафиксированы обращения к врачу-неврологу (44 обследо-

ванных, 59,46%). К врачу-психиатру они обратились после изучения информации о своем состоянии в сети Интернет, где в поисковых запросах фигурировали термины «психосоматика», «психосоматические расстройства» и предлагались разнообразные виды психологической и психотерапевтической помощи. Обращения к терапевту во второй группе были на третьем месте (31 больная, 41,89%).

Больные третьей группы с преобладанием сочетанных типов СР в течение длительного времени (от года до 6 лет) наблюдались у врачей разных учреждений первичной медицинской сети: к врачу-кардиологу обратились 70 (68,62%) больных, к неврологу – 69 (67,64%) больных, к терапевту – 60,78%. Несмотря на рекомендации указанных специалистов получить консультацию врача-психиатра, больные уклонялись от обращения в психиатрические учреждения.

Продолжая изучение роли клинических проявлений СР в формировании избегающего врача-психиатра поведения, остановимся на проблеме коморбидности, которая имеет место при дифференциальной диагностике явлений соматизации, осложняет лечение и ухудшает прогноз заболевания. Больные, направленные специалистами первичной медицинской сети к врачу-психиатру с предварительным диагнозом «соматизированное расстройство» (F45.0), на момент госпитализации в дневной стационар и психосоматическое отделение обнаруживали проявления сочетанной психической патологии. В табл. 3 представлено частотное распределение коморбидных состояний в исследовательских

Таблица 3

Частотное распределение коморбидных состояний у больных СР в первой и второй исследовательских группах

Коморбидные состояния	Первая группа (n = 108)		Вторая группа (n = 74)		Критерий Фишера φ	p-значение
	абс.	%	абс.	%		
Недифференцированное соматоформное расстройство (F45.1)	6	5,5	8	10,81	1,188	0,1531
Хроническое болевое соматоформное расстройство	0	0	7	9,46	—	0,0015
Ипохондрическое расстройство (F45.2)	14	12,96	18	24,32	1,629	0,384
Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3)	12	11,11	10	13,51	0,422	0,3944
Диссоциативные (конверсионные) расстройства (F44.4; F44.6)	8	7,4	28	37,83	4,214	0,0001
Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревожность) (F41.0)	5	4,63	8	10,81	1,475	0,1077
Генерализованное тревожное расстройство (F41.1)	12	11,11	10	13,51	0,422	0,3949
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2)	6	5,5	8	10,81	1,188	0,1531
Депрессивный эпизод легкой степени (F32.0)	18	16,66	—	—		Не применимо
Депрессивный эпизод средней степени (F32.1)			26	35,14		Не применимо
Ипохондрические черты личности	7	6,48	28	37,84	4,448	0,0001
Психастенические черты личности	6	5,5	8	10,81	1,188	0,1531
Ригидные черты личности	5	4,63	8	10,81	1,475	0,0982
Возбудимые черты личности	6	5,6	14	18,92	2,502	0,005
Демонстративные черты личности	12	11,11	36	48,64	4,341	0,0001

группах. Для статистического подтверждения наличия коморбидных соматизированным расстройствам состояний был использован критерий углового преобразования Фишера.

В первой исследовательской группе у больных СР, которые обратились за специализированной помощью в течение года (относительно короткий период), статистически не подтверждается наличие коморбидных состояний. Доминирующие в этой группе простые типы СР – сердечно-дыхательная и желудочно-кишечная разновидности – являются клиническими факторами, определяющими более благоприятный прогноз в отношении своевременности обращения к врачу-психиатру, не предрасполагают к формированию коморбидных состояний.

При сравнительной оценке частоты встречаемости коморбидных состояний во второй исследовательской группе выявлено сочетание соматизированных расстройств с диссоциативными расстройствами (28 человек, 37,83%) и изменениями личности по демонстративному (36 больных, 48,64%), ипохондрическому (28 больных, 37,84%) и возбудимому (14 больных, 18,92%) типам на уровне значимых статистических различий ( $p < 0,01$ ).

Во второй группе доминирующие здесь простые типы (болевая и псевдоневрологическая разновидности) вступают в одностороннюю коморбидную взаимосвязь с диссоциативным расстройством (на уровне статистической значимости). Синдромы СР с увеличением продолжительности периода обращения за специализированной помощью вступали в коморбидную связь с истерическим синдромом по механизму патологического синергизма (усиления). Болевые и псевдоневрологические симптомы СР формировали диссоциативное расстройство (истеро-конверсионные симптомы).

В таблице 4 видно, что у больных СР третьей группы обнаружены коморбидные взаимосвязи с недифференцированным соматоформным расстройством (уровень статистической тенденции) и ипохондрическим, паническим, генерализованным тревожным, смешанным тревожно-депрессивным расстройством и соматоформной вегетативной дисфункцией (уровень статистической значимости). Наличие в течение нескольких месяцев необъяснимых болевых ощущений, отсутствие понятных результатов многочисленных обследований, низкая эффективность лечения у разных специалистов приводили к появлению сниженного настроения, сопровождающегося тревожными опасениями, мыслями о неизлечимости, фиксацией на мрачных сторонах жизни, исчезновению интереса к занятиям, которые ранее доставляли удовольствие. Нарастание беспокойства вследствие неясности результатов многочисленных исследований, обозначенное термином «катастрофизация боли» [2], способствовало присоединению тревожных расстройств – панического и генерализованного тревожного. Тревожные опасения тяжелого непонятного заболевания достигали выраженности, необходимой для диагностики генерализованного тревожного расстройства (опасения будущих неудач, ощущение волнения, трудности в сосредоточении; моторное напряжение – суетливость, головные боли напряжения, дрожь, невозможность расслабиться; вегетативная гиперактивность (потливость, тахикардия или тахипноэ, эпигастральный дискомфорт, головокружение, сухость во рту)). Они провоцировали усугубление тревожности по поводу физического недомогания (механизм патологического синергизма), усиливали непрерывное течение.

Клиническим своеобразием коморбидных СР депрессивных состояний является присутствие одновременно и тревожности, и депрессии. Более широкий спектр

Частотное распределение коморбидных состояний у больных СР в первой и третьей исследовательских группах

Коморбидные состояния	Первая группа (n = 108)		Третья группа (n = 102)		Критерий Фишера φ	p-значение
	абс.	%	%	абс.		
Недифференцированное соматоформное расстройство (F45.1)	6	5,5	10,81	15	2,029	0,0231
Хроническое болевое соматоформное расстройство	0	0	9,46	5		0,257
Ипохондрическое расстройство (F45.2)	14	12,96	24,32	34	2,847	0,0004
Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3)	12	11,11	13,51	32	3,008	0,003
Диссоциативные (конверсионные) расстройства (F44.4; F44.6)	8	7,4	37,83	14	1,363	0,1021
Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревожность) (F41.0)	5	4,63	10,81	28	4,206	0,0001
Генерализованное тревожное расстройство (F41.1)	12	11,11	13,51	36	3,429	0,0001
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2)	6	5,5	10,81	24	3,381	0,0002
Депрессивный эпизод легкой степени (F32.0)	18	16,66	—	—		
Депрессивный эпизод средней степени (F32.1)			35,14	43		
Ипохондрические черты личности	7	6,48	37,84	63	6,866	0,0001
Психастенические черты личности	14	12,96	58,1	56	4,829	0,0001
Ригидные черты личности	3	2,77	16,21	28	4,906	0,0001
Возбудимые черты личности	6	5,6	18,92	34	4,583	0,0001
Демонстративные черты личности	12	11,11	32	31,37	4,548	0,0004

**Симптомы сочетанных типов СР:**

- сердечно-дыхательная + болевая разновидности
- сердечно-дыхательная + болевая + желудочно-кишечная разновидности

**Коморбидные расстройства:**

недифференцированное соматоформное расстройство, ипохондрическое, паническое, генерализованное, смешанное тревожное и депрессивное расстройство, соматоформная вегетативная дисфункция  
**Соматизированное развитие личности**

**Рисунок. Механизм формирования коморбидных связей у больных третьей группы (синергизма и синтропии)**

коморбидных состояний в третьей группе свидетельствует о синтропическом взаимодействии. Усложнением клинической картины СР на протяжении ряда лет в третьей группе является присоединение стойких изменений личности по большему количеству типов в сравнении с первой группой (механизм синергизма). Выявленные изменения личности подтверждаются на уровне статистической значимости, соответствуют динамическому варианту соматизированных расстройств – соматизированному развитию личности (рисунок).

**Выводы**

Клинические разновидности и типы соматизированных расстройств определяют прогноз динамических особенностей, своевременность выявления СР и получения больными специализированной психиатрической помощи. Сердечно-дыхательная и желудочно-кишечная разновидности простого типа СР способствуют более раннему обращению больных за психиатрической помощью, не предрасполагают к формированию коморбидной патологии.

Болевая и псевдоневрологическая разновидности простого типа способствуют непрофильному обра-

щению больных за помощью, препятствуют ранней диагностике и своевременности направления к врачу-психиатру, характеризуются узким спектром коморбидных состояний.

Сердечно-дыхательная и болевая разновидности сочетанного типа и сердечно-дыхательная, болевая и желудочно-кишечная разновидности сочетанного типа препятствуют получению специализированной психиатрической помощи. Сочетанные типы СР предрасполагают к формированию более широкого спектра коморбидных состояний, приводят к стойким изменениям личности – соматизированному развитию личности.

Полученные результаты показали, что выбор больными соматизированными расстройствами видов помощи, специалистов первичного звена здравоохранения определяется клинической разновидностью СР. Желудочно-кишечная и сердечно-дыхательная разновидности простого типа СР являются прогностически более благоприятными для своевременного выявления и оказания психиатрической помощи.

Болевая и псевдоневрологическая разновидности простого типа СР усложняют раннюю диагностику из-



высокой частоты обращаемости к специалистам непрофильных учреждений. Обнаруженные факты самостоятельного назначения оздоровительных процедур, приема гомеопатических препаратов, других экзотических способов лечения свидетельствуют о необходимости разработки особых подходов к проведению просветительной и психообразовательной работы с такими больными. Для больных СР с болевой и псевдоневрологической разновидностями простого типа СР остаются фактом позднее обращение к врачу-психиатру (от 2 до 6 лет), значительная продолжительность получения малоэффективной терапии. Здесь имеет место не столько избегающее поведение, сколько нарушение осознания болезни, непонимание необходимости специализированной психиатрической помощи. Обращение указанного контингента больных к неврологу и терапевту, несмотря на возрастающую нагрузку на этих специалистов в первичной медицинской сети, является единственной возможностью выявить их и направить к врачу-психиатру.

Наличие сочетанных типов СР очевидно повышает нагрузку на врачей первичного звена здравоохранения, в разы увеличивает обращаемость к кардиологу, терапевту, гастроэнтерологу. Обозначенные сочетанные типы СР приводят к затягиванию своевременности обращения к врачу-психиатру — формированию избегающего врача-психиатра поведения, хронизации расстройств соматизации, присоединению коморбидных состояний. Полученные данные необходимо использовать при разработке дифференцированных моделей оказания психиатрической помощи, алгоритмов ранней диагностики, своевременного выявления и маршрутизации больных СР в первичной медицинской сети.

### Литература

1. Александровский Ю.А. Организация психиатрической помощи больным с пограничными психическими расстройствами // Психиатрия: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — С. 117–124 [Aleksandrovskij Yu.A. Organization of psychiatric care for patients with borderline mental disorders // Psihiatriya: nacional'noe rukovodstvo. 2-e izd., pererab. i dop. — Moscow: GEOTAR-Media, 2020. — P. 117–124. In Russian].
2. Погосов А.В., Ласков В.Б., Богушевская Ю.В. Причины необоснованного обращения больных с соматизированными расстройствами к врачам общей медицинской практики // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2018. — № 4. — С. 40–46. [Pogosov A.V., Laskov V.B., Bogushevskaya Yu.V. The reasons for the unjustified treatment of patients with somatized disorders to doctors of general medical practice // Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika. — 2018. — № 4. — P. 40–46. In Russian].
3. Цыганков Б.Д., Малыгин Я.В., Исмаилова С.Ф. Психологические факторы, влияющие на активность поиска медицинской помощи пациентами, страдающими пограничными психическими расстройствами // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2014. — Т. 84. — № 3. — С. 9–14. [Cygankov B.D., Malygin Ya.V., Ismailova S.F. Psychological factors influencing the activity of seeking medical care by patients suffering from borderline mental disorders // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. — 2014. — V. 84. — № 3. — P. 9–14. In Russian].
4. Андриященко А.В. Организация психиатрической помощи в учреждениях общесоматической сети в рамках интегративной медицины // Психическое здоровье. — 2011. — № 1. — С. 31–41. [Andryushchenko A.V. Organization of psychiatric care in institutions of the general somatic network within the framework of integrative medicine // Psihicheskoe zdorov'e. — 2011. — № 1. — P. 31–41. In Russian].
5. Бардеништейн Л.М., Кекелидзе З.И., Макушкин Е.В. и др. Современный образовательный процесс подготовки врача-психиатра // Российский психиатрический журнал. — 2015. — № 5. — С. 4–11. [Bardenshtejn L.M., Kekelidze Z.I., Makushkin E.V. et al. Modern educational process of training a psychiatrist // Rossijskij psihiatricheskij zhurnal. — 2015. — № 5. — P. 4–11. In Russian].
6. Довженко Т.В., Бобров А.Е., Краснов В.Н. и др. Психиатрическая помощь в первичном звене здравоохранения: обеспеченность и потребность // Социальная и клиническая психиатрия. — 2016. — Т. 26. — № 1. — С. 50–58. [Dovzhenko T.V., Bobrov A.E., Krasnov V.N. et al. Psychiatric care in primary health care: security and need // Social'naya i klinicheskaya psihiatriya. — 2016. — V. 26. — № 1. — P. 50–58. In Russian].
7. Краснов В.Н. Противоречия в современном понимании коморбидности в психиатрии // Психическое здоровье человека XXI века. — 2016. — С. 264–267. [Krasnov V.N. Contradictions in the modern understanding of comorbidity in psychiatry // Psihicheskoe zdorov'e cheloveka XXI veka. — 2016. — P. 264–267. In Russian].
8. Собенников В.С. Соматизация и соматоформные расстройства. — Иркутск, 2014. — 304 с. [Sobennikov V.S. Somatization and somatoform disorders. — Irkutsk, 2014. — 304 p. In Russian].
9. Погосов А.В., Богушевская Ю.В. Клинические, личностно-психологические и социально-демографические факторы, препятствующие обращению больных соматизированными расстройствами за специализированной психиатрической помощью // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2017. — № 4. — С. 22–31. [Pogosov A.V., Bogushevskaya Yu.V. Clinical, personality-psychological and socio-demographic factors that prevent patients with somatized disorders from seeking specialized psychiatric care // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. — 2017. — № 4. — P. 22–31. In Russian].
10. Довженко Т.В., Царенко Д.М., Юдеева Т.Ю. Биполярное аффективное расстройство. Клинические аспекты и коморбидность с другими расстройствами // Консультативная психология и психотерапия. — 2020. — Т. 28. — № 1. — С. 166–179. [Dovzhenko T.V., Tsarenko D.M., Yudeeva T.Yu. Bipolar affective disorder. Clinical aspects and comorbidity with other disorders // Konsul'tativnaya psihologiya i psihoterapiya. — 2020. — V. 28. — № 1. — P. 166–179. In Russian].
11. Dijkstra-Kersten S.M.A., Sitnikova K., van Marwijk H.W.J. et al. Somatisation as a risk factor for incident depression and anxiety // J Psychosom Res. — 2015. — V. 79. — № 6. — P. 614–619.

## ФОТОПАРОКСИЗМАЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛЫХ

А.Б. Кожокару

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медико-биологический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва  
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## PHOTOPAROXYSMAL RESPONSE IN THE PRIMARILY DETECTED EPILEPSY IN ADOLESCENTS AND ADULTS

A.B. Kozhokaru

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia  
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: angela.neural@gmail.com

### Аннотация

Фотопароксизмальный ответ (ФПО) – возникновение аномального ответа на ритмические зрительные стимулы в виде появления эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

**Цель:** оценить частоту и особенности ФПО у пациентов с впервые выявленной эпилепсией.

**Материалы и методы.** В исследование был включен 401 пациент с эпилепсией: 270 (67,3%) пациентов с фокальной эпилепсией (ФЭ) и 131 (32,7%) пациент с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ), из них 217 (54,1%) мужчин и 184 (45,9%) женщины, в возрасте от 14 до 81 года (средний возраст  $36,1 \pm 18,5$  лет). Прерывистая (ритмическая) световая стимуляция проводилась в соответствии с предложенным Европейским алгоритмом для лабораторий ЭЭГ. Собственно ФПО считали варианты ответов III–IV степени по Waltz (клинически значимые).

**Результаты.** До назначения ПЭП-терапии ФПО в общей группе исследуемых составлял 20% ( $n = 80/401$ ), среди которых с ИГЭ 56,5% ( $n = 74/131$ ) и с ФЭ 2,2% ( $n = 6/270$ ). ФПО III степени по Waltz наблюдался у 46,6% ( $n = 61/131$ ), IV степени по Waltz – у 9,9% ( $n = 13/131$ ) пациентов с впервые выявленной ИГЭ.

**Выводы.** Возникновение ФПО зависит от лежащего в его основе эпилептического синдрома и статуса медикаментозного лечения во время проведения ВЭЭГМ. Вариабельность эпилептических синдромов и статус лечения в значительной степени ответственны за различную сообщаемую распространенность ФПО.

**Ключевые слова:** фокальная эпилепсия, идиопатическая генерализованная эпилепсия, фотопароксизмальный ответ, видео-ЭЭГ-мониторинг.

### Abstract

The photoparoxysmal response (PPR) is an abnormal response to rhythmic visual stimuli in the form of epileptiform activity at EEG.

**Purpose.** To evaluate PPR frequency and characteristics in patients with primarily detected epilepsy.

**Material and methods.** 401 patients with epilepsy were included in the study: there were patients with focal (FE) ( $n = 270$ ; 67.3%) and idiopathic generalized ( $n = 131$ ; 32.7%) epilepsy (IGE) (217 (54.1%) men and 184 (45.9%) women) aged 14–81 (mean age  $36.1 \pm 18.5$ ). Intermittent (rhythmic) light stimulation was done according to the European algorithm for EEG laboratories. Actually, PPR was registered with response options of Waltz degrees III–IV (clinically significant).

**Results.** PPR before antiepileptic therapy in the studied population was 20% ( $n = 80/401$ ); among which patients with IGE – 56.5% ( $n = 74/131$ ) and with FE – 2.2% ( $n = 6/270$ ). In patients with IGE, PPR of Waltz stage III was seen in 46.6% ( $n = 61/131$ ); of Waltz stage IV – in 9.9% ( $n = 13/131$ ), if PPR was detected for the first time.

**Conclusion.** PPR onset during video-EEG monitoring depends on the underlying epileptic syndrome and on the status of medicamentous treatment. Variability in epileptic syndromes and treatment status are largely responsible for the variability in PPR reported prevalence.

**Key words:** focal epilepsy, idiopathic generalized epilepsy, photoparoxysmal response, video-EEG monitoring.

*Ссылка для цитирования: Кожокару А.Б. Фотопароксизмальный ответ при впервые выявленной эпилепсии у подростков и взрослых. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 42–47.*

### Введение

Прерывистая (ритмическая) световая стимуляция (ПСС) является одной из наиболее известных процедур активации электрической активности головного мозга [1]. У светочувствительных больных часто наблюдается фотопароксизмальный ответ (ФПО) на электроэнцефа-

лографии (ЭЭГ); ПСС может вызывать эпилептиформную активность (ЭА) у пациентов с нормальной мозговой электрической активностью и увеличивает частоту ее возникновения у пациентов со спорадической ЭА [1].

Приблизительно у 5% (0,6–5,5%) пациентов с эпилепсией наблюдается ФПО [1], частота которого зависит от

Таблица 1

## Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Форма эпилепсии		Итого (n = 401)
	ФЭ (n = 270)	ИГЭ (n = 131)	
Пол, абс. (%):			
муж.	156 (57,8%)	61 (46,6%)	217 (54,1%)
жен.	114 (42,2%)	70 (53,4%)	184 (45,9%)
Возраст, лет	42,59 ± 18,3	22,5 ± 8,9	30,5 ± 11,6
Возраст дебюта, лет	25,91 ± 23,4	20,4 ± 7,9	22,2 ± 13,7
Отягощенный анамнез по эпилепсии	26 (9,6%)	64 (48,8%)	90 (22,4%)
<i>Эпилептический синдром</i>			
Височная	128 (47,4%)	–	270 (67,3%)
Лобная	106 (39,3%)	–	
Теменная	24 (8,9%)	–	
Затылочная	12 (4,4%)	–	
ЮМЭ	–	63 (48,1%)	131 (32,7%)
Абсансная	–	37 (28,2%)	
Эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами пробуждения	–	31 (23,7%)	
<i>Частота приступов</i>			
Единичные или крайне редкие (1 раз в 6 месяцев)	57 (21,1%)	63 (48,1%)	120 (30,0%)
Редкие (1 раз в 2–3 месяца)	68 (25,2%)	37 (28,2%)	105 (26,2%)
Частые (≤ 3 в месяц)	114 (42,2%)	9 (6,9%)	123 (30,7%)
Очень частые (более 3–4 в месяц)	31 (11,5%)	22 (16,8%)	53 (13,1%)
<i>Кратность приступов</i>			
Одиночные	169 (62,6%)	108 (82,5%)	277 (69,1%)
Повторные	77 (28,5%)	19 (14,5%)	96 (23,9%)
Серия	19 (7,0%)	2 (1,5%)	21 (5,3%)
Статус	5 (1,9%)	2 (1,5%)	7 (1,7%)

возраста и пола. Наиболее высокая распространенность наблюдается в позднем детском и раннем подростковом возрасте, а также у женщин [1, 2]. ФПО чаще всего наблюдается у пациентов с идиопатической/генетической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) и возрастными и/или эпилептическими энцефалопатиями, намного реже – у больных с фокальной эпилепсией (ФЭ), за исключением идиопатической затылочной эпилепсии [1–3]. ФПО может существовать как конкордантный признак у здоровых сиблингов пациентов с ИГЭ [4, 5]. В возрасте максимальной пенетрантности (между 5 и 15 годами) [2] ФПО регистрировали у 50% детей пациентов со светочувствительной (фотоочувствительной) эпилепсией [5]. В ряде исследований продемонстрировано, что ФПО дает важную информацию для диагностики эпилептического синдрома [1–3].

ФПО классифицируется в зависимости от его локализации и степени проявления [6, 7]. Оперативная группа Международной противозепилептической лиги (ILAE) предложила четырехступенчатую классификацию ФПО [8], которая была реализована в стандартизированной компьютеризированной организованной системе отчетности по ЭЭГ (SCORE), одобренной Международной федерацией клинической нейрофизиологии (IFCN) [9, 10].

ФПО может вызывать ЭА у пациентов с нормальной ЭЭГ, являясь не только диагностическим, но и предиктивным феноменом. Кроме того, ФПО чаще регистрируют у больных ИГЭ, особенно с ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) и ИГЭ с генерализованными тонико-клоническими приступами (ИГЭТКП), и почти всегда обнаруживают у нелеченых пациентов с синдромом Дживонса – эпилепсии век с абсансами (абсансная эпилепсия, АЭ). Наличие ФПО вместе с клиническим контекстом может помочь подтвердить предполагаемые диагнозы [1].

**Цель:** оценить частоту и особенности ФПО у пациентов с впервые выявленной эпилепсией.

**Материалы и методы**

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование был включен 401 пациент с эпилепсией: 270 (67,3%) пациентов с ФЭ и 131 (32,7%) пациент с ИГЭ, из них 217 (54,1%) мужчин и 184 (45,9%) женщины, в возрасте от 14 до 81 года (средний возраст 36,1 ± 18,5 лет). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 2

Распределение пациентов по назначенному ПЭП в зависимости от формы эпилепсии

Противоэпилептический препарат	Форма эпилепсии		Итого
	Фокальная (n = 270)	Генерализованная (n = 131)	
Окскарбамазепин	103 (38,1%)	–	103 (25,7%)
Лакосамид	36 (13,3%)	–	36 (9,0%)
Карбамазепин	62 (23,0%)	–	62 (15,4%)
Вальпроевая кислота	27 (10,0%)	66 (50,4%)	93 (23,2%)
Леветирацетам	42 (15,6%)	65 (49,6%)	107 (26,7%)
Всего	270 (100%)	131 (100%)	401 (100%)

Таблица 3

Фотопароксизмальный ответ у всех обследованных пациентов за период наблюдения

Характеристика	1-й визит		2-й визит		3-й визит		4-й визит		5-й визит	
	ФЭ	ИГЭ	ФЭ	ИГЭ	ФЭ	ИГЭ	ФЭ	ИГЭ	ФЭ	ИГЭ
III степень по Waltz	6 (2,2%)	13 (9,9%)	5 (1,9%)	–	–	1 (0,8%)	2 (0,7%)	1 (0,8%)	–	2 (1,5%)
<b>Всего</b>	<b>19 (4,7%)</b>		<b>5 (1,2%)</b>		<b>1 (0,2%)</b>		<b>3 (0,7%)</b>		<b>2 (0,5%)</b>	
IV степень по Waltz	0	61 (46,6%)	1 (0,4%)	13 (9,9%)	–	2 (1,5%)	–	1 (0,8%)	–	1 (0,8%)
Всего	61 (15,2%)		14 (3,5%)		2 (0,5%)		1 (0,2%)		1 (0,2%)	
Наличие приступа во время РФС	–	35 (26,7%)	–	2 (1,5%)	–	3 (2,3%)	–	1 (0,8%)	–	
Всего	35 (8,7%)		2 (0,5%)		3 (0,7%)		1 (0,2%)		–	

Длительность исследования составила 12 месяцев, в течение которых было 5 контрольных посещений: 1-й визит – установка диагноза и назначение терапии (табл. 2); 2-й визит – через месяц от приема стартовой до насыщающей дозы противоэпилептического препарата (ПЭП); 3-й визит – через 3 месяца, 4-й и 5-й визиты – через 6 и 12 месяцев от начала приема ПЭП-терапии соответственно. При необходимости смены терапии по причине недостаточной эффективности или возникновении побочных эффектов назначался внеочередной визит к врачу.

Диагноз выставлялся в соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической лиги (ILAE, 2014, 2017) на основании типа приступов, критериев эпилептического синдрома, современного определения самого заболевания [11, 12].

Прерывистая (ритмическая) световая стимуляция проводилась в соответствии с предложенным Европейским алгоритмом для лабораторий ЭЭГ [13]. ПСС выполнялась после 5–10-минутной записи ЭЭГ в период бодрствования с помощью фотостимулятора с круговым стробоскопическим источником света на расстоянии 30 см от кончика носа. Пациентам было предложено сосредоточиться на центре лампы в начале каждой серии вспышек. Для ПСС задавали частоту от 1 до 50 Гц с шагом, возрастающим на 2 единицы, с 10-секундным интервалом между шагами. ПСС проводилась в течение 10 секунд на каждой частоте с открытыми глазами в течение первых 5 секунд, а затем с закрытыми глазами в течение следующих 5 секунд. Стимуляцию немедленно прекращали при обнаружении ФПО на определенной частоте. После обнаружения ФПО снова выполняли

ПСС с убыванием частоты вспышек, начиная с 30 Гц, до тех пор, пока не отмечалось повторное появление ФПО и не были определены верхний и нижний пороги его возникновения.

После форсированного или спонтанного пробуждения по завершении исследования проводили дополнительную 20-минутную запись сигналов.

При видеоэлектроэнцефаломониторинге (ВЭЭГМ) ФПО классифицировали по степеням, предложенным S. Waltz и соавт. в 1992 г. [6]:

- ✓ I степень – затылочные спайки на фоне основного ритма;
- ✓ II степень – теменно-затылочные спайки с бифазной медленной волной;
- ✓ III степень – теменно-затылочные спайки с бифазной медленной волной с распространением на лобные отделы в виде аномально высокоамплитудных вызванных потенциалов заостренной формы, которые были представлены волнами дельта-, тета-, альфа-диапазона или диффузными комплексами «острая – медленная волна», «пик – медленная волна», с амплитудным преобладанием в лобных или затылочных отделах полушарий;
- ✓ IV степень – генерализованные спайк-волны или полиспайк-волны с амплитудным преобладанием в лобных или затылочных отделах полушарий.

Собственно ФПО считали варианты ответов III–IV степени по Waltz (клинически значимые).

Наблюдаемые клинические проявления и ЭЭГ-данные проанализированы с учетом международных рекомендаций Standardized Computer-based Organized Reporting of EEG: SCORE [10] и наиболее часто ис-

Таблица 4

Степени фотопароксизмального ответа по Waltz у пациентов с ИГЭ в течение 12 месяцев

Эпилептический синдром	1-й визит		2-й визит		3-й визит		4-й визит		5-й визит	
	Степени по Waltz									
	III	IV	III	IV	III	IV	III	IV	III	IV
АЭ	2 (15,4%)	11 (18,0%)	–	5 (38,5%)	–	1 (50%)	–	–	2 (100%)	–
ЮМЭ	9 (69,2%)	47 (77,1%)	–	5 (38,5%)	1 (100%)	1 (50%)	–	1 (100%)	–	1 (100%)
ИГЭТКП	2 (15,4%)	3 (4,9%)	–	3 (23%)	–	–	–	–	–	–
Всего	13 (100%)	61 (100%)	–	13 (100%)	1 (100%)	2 (100%)	–	1 (100%)	2 (100%)	1 (100%)

пользуемых терминов в клинической электроэнцефалографии [14].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 23.0, Statistica 8.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и 95%-ных доверительных интервалов данных процентных долей. Сравнение значимости различий количественных учетных признаков между группами проводилось с помощью критерия Манна – Уитни, а сравнение значимости различий качественных учетных признаков – с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

В таблице 3 показана частота ФПО при ИГЭ и ФЭ за наблюдаемый период (12 месяцев). При ритмической фотостимуляции (РФС) ФПО в частотном диапазоне 10–25 Гц был выявлен:

- на 1-м визите – у 20,0% ( $n = 80/401$ ) пациентов: III степень по Waltz – 4,7% ( $n = 19$ ), IV степень по Waltz – 15,2% ( $n = 61$ );
- на 2-м визите – у 4,7% ( $n = 19$ ) пациентов: III степень по Waltz – 1,2% ( $n = 5$ ), IV степень по Waltz – 3,5% ( $n = 14$ );
- на 3-м визите – у 0,5% ( $n = 2$ ) пациентов, IV степень по Waltz;
- на 4-м визите – у 1,0% ( $n = 4$ ) пациентов: III степень по Waltz – 0,7% ( $n = 3$ ), IV степень по Waltz – 0,2% ( $n = 1$ );
- на 5-м визите – у 0,2% ( $n = 1$ ) пациентов, IV степень по Waltz.

В таблице 4 представлено распределение выявляемого ФПО по степени выраженности (Waltz) при ВЭЭГМ у пациентов с ИГЭ за весь период наблюдения. Наиболее часто

Таблица 5

Фотопароксизмальный ответ у пациентов с ФЭ в течение 12 месяцев

Эпилептический синдром	1-й визит		2-й визит	
	Степени по Waltz			
	III	IV	III	IV
Височная	3 (50%)	–	1 (20%)	–
Лобная	3 (50%)	–	3 (60%)	1 (100%)
Затылочная	–	–	1 (20%)	–
Теменная	–	–	–	–
Всего	6 (100%)	–	5 (100%)	1 (100%)

ФПО на 1-м визите (до начала ПЭП-терапии) был зарегистрирован при ЮМЭ: III степень по Waltz – в 69,2% случаев ( $n = 9$ ), IV степень по Waltz – в 77,1% ( $n = 47$ ).

В таблице 5 указано, что при ФЭ регистрация ФПО была практически минимальной – всего у 6 пациентов (3 с лобной и 3 с височной эпилепсией).

В таблице 6 представлена частота ФПО в динамике в зависимости от назначенного ПЭП. Пациентам с ФПО, выявленным на 1-м визите, были назначены вальпроевая кислота (ВК) и леветирацетам (ЛЕВ). На 2-м визите наблюдалось значимое снижение частоты ФПО, более выраженное среди пациентов, получающих ЛЕВ.

Степени ФПО по Waltz в динамике в зависимости от назначенного ПЭП представлены в табл. 7. На 1-м визите пациентам, у которых выявлялся ФПО и наблюдались преимущественно изменения IV степени по Waltz, были назначены такие ПЭП, как ВК (10,8%,  $n = 10$ ) и ЛЕВ (23,4%,  $n = 25$ ), с дальнейшей их редукцией в динамике на фоне терапии.

Таблица 6

Фотопароксизмальный ответ у пациентов с ИГЭ и ФЭ в зависимости от назначенного ПЭП в течение 12 месяцев

ПЭП	1-й визит (n = 35)	2-й визит (n = 2)	3-й визит (n = 3)	4-й визит (n = 1)	5-й визит (n = 0)
Вальпроевая кислота (n = 93)	10 (10,8%)	2 (2,2%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	–
Окскарбамазепин (n = 103)	–	–	–	–	–
Карбамазепин (n = 62)	–	–	–	–	–
Леветирацетам (n = 107)	–	–	2 (1,9%)	–	–
Лакосамид (n = 36)	–	–	–	–	–

Степени фотопароксизмального ответа по Waltz у пациентов в зависимости от назначенного ПЭП в течение 12 месяцев

ПЭП	1-й визит		2-й визит		3-й визит		4-й визит		5-й визит	
	Степени по Waltz									
	III (n = 19)	IV (n = 61)	III (n = 5)	IV (n = 14)	III (n = 0)	IV (n = 2)	III (n = 3)	IV (n = 1)	III (n = 2)	IV (n = 1)
Вальпроевая кислота (n = 93)	4 (4,3%)	16 (17,2%)	—	9 (9,7%)	—	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	2 (2,2%)	1 (1,1%)
Окскарбамазепин (n = 103)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Карбамазепин (n = 62)	6 (9,7%)	—	3 (4,8%)	1 (1,6%)	—	—	2 (3,2%)	—	—	—
Леветирацетам (n = 107)	9 (8,4%)	45 (42,1%)	—	4 (3,7%)	—	1 (0,9%)	—	—	—	—
Лакосамид (n = 36)	—	—	2 (5,6%)	—	—	—	—	—	—	—

Следует указать, что у 8,7% (n = 35/401) из всей группы пациентов или у 26,7% (n = 35/131) с ИГЭ (ЮМЭ – 77,1% (n = 27), АЭ – 20,0% (n = 7), ИГЭТКП – 2,9% (n = 1)) на 1-м визите при ПСС в диапазоне частот 10–16 Гц регистрировались эпилептические приступы с генерализованным началом – миоклонические и миоклонико-тонико-клонические в 21,4% (n = 28) и 5,3% (n = 7) случаев соответственно.

Эпилептические приступы с генерализованным началом:

- ✓ миоклонические – сопровождались короткими (0,5–2 секунды) диффузными разрядами «острая – медленная волна», «пик – даблпик – полипик – медленная волна» с амплитудным преобладанием в лобных или задних отделах полушарий, амплитудой до 500 мкВ, чаще без регионального начала на ЭЭГ. Клинически данные разряды проявлялись вздрагиваниями туловища, конечностей и/или аксиальной мускулатуры с пропульсией вперед, в ряде случаев с выпадением предметов из рук. При окончании проведения ПСС клинические проявления завершались;
- ✓ миоклонико-тонико-клонические – сопровождались кратковременными вздрагиваниями конечностей (асимметричными и симметричными) и/или туловища, запрокидыванием головы назад и затем с тоническими и/или клоническими судорогами, гиперсаливацией, утратой сознания и затем спутанностью сознания. У части пациентов выявлялись прикусывание языка или нижней губы, непроизвольное мочеиспускание. Приступы купировались самостоятельно по мере завершения ПСС. После приступов наблюдались спутанность сознания и дезориентация различной продолжительности с последующим засыпанием. Как правило, пациенты амнезировали возникновение состояний.

При ПСС (предъявлении стимулов) на частотах 10 или 16 Гц указанные события на ЭЭГ сопровождались трансформацией физиологических графоэлементов в комплексы «острая – медленная волна», «пик – медленная волна» или отмечалось появление генерализованных разрядов комплексов «острая – медленная волна», «пик – полипик – медленная волна» с амплитудным преобладанием в лобных отделах полушарий, без четкой латерализации и различной амплитуды, с множеством электромиографических и двигательных артефактов. По мере окончания

эпилептического приступа выявлялся электродекремент б.э.а. (длительностью до 30–40 секунд), с переходом в фазу NREM-сна (2-ю или 3-ю). Указанные состояния сопровождалась тахикардией порядка 140–150 мкВ, реже – повышением артериального давления до 180/120 мм рт. ст. После завершения приступа отмечалось восстановление числа сердечных сокращений и артериального давления до исходного. Продолжительность приступов составляла от 2 до 3,5 минут.

Следует также отметить, что на фоне ПЭП-терапии отмечалась редукция вышеуказанных эпилептических приступов с генерализованным началом.

### Обсуждение

Таким образом, в проведенном исследовании частота выявления ФПО до старта ПЭП-терапии составила 20% (n = 20/401), среди которых с ИГЭ 56,5% (n = 74/131) и с ФЭ 2,2% (n = 6/270). В предыдущих исследованиях сообщалось о различной распространенности ФПО у пациентов с эпилепсией в диапазоне от 0,6 до 30% [15–17]. Неоднородность исследуемой популяции в отношении генетических и географических факторов, разнообразная методология ПСС и различные определения ФПО могут рассматриваться как возможные причины различной распространенности ФПО.

Хотя эти факторы также могут иметь значение, полученные результаты показывают, что основными факторами, определяющими распространенность ФПО у пациентов с эпилепсией, являются природа основного эпилептического синдрома и статус лечения пациентов во время регистрации ЭЭГ.

В 2 исследованиях, проведенных в 2 разных географических регионах Индии, сообщалось об одинаковой распространенности ФПО (10%) у пациентов с ЮМЭ [18]. Аналогичным образом в большинстве исследований, проведенных в западных странах, сообщается о распространенности ФПО на уровне 10–30% у пациентов с ЮМЭ [17, 19]. Хотя общеизвестно, что ФПО чаще встречается у пациентов с ИГЭ, влияние статуса лечения на определение распространенности ФПО у этих пациентов должным образом не изучалось. Многие из предыдущих исследований, в которых сообщалось о распространенности ФПО, были основаны на ретроспективной оценке лабораторных данных ЭЭГ и не содержали подробностей лечения. Более высокая распространен-

ность ФПО в некоторых старых исследованиях может быть связана с включением в них лиц, не получающих медикаментозную терапию, либо пациентов, получавших фенитоин и карбамазепин — препараты, которые могут усугублять течение заболевания у пациентов с ИГЭ [20, 21]. Некоторые авторы, сообщавшие о более высокой распространенности ФПО, впоследствии сообщали о ее подавлении после лечения ВК в последующих исследованиях [22]. Это также подтверждается публикациями, в которых сообщается о более высокой распространенности ФПО у сиблингов пациентов с эпилепсией, в основном из-за того, что братья и сестры не получали терапии [23]. Хорошо известно, что такие препараты, как ВК и ЛЕВ, могут подавлять ФПО.

В проводимом исследовании при назначении ПЭП-терапии отмечено значимое снижение степени выраженности ФПО как эпилептических приступов с генерализованным началом, так и их субклинических ЭЭГ-паттернов. Таким образом, истинную распространенность ФПО можно оценить только у пациентов, не получающих медикаментозного лечения на момент регистрации ЭЭГ. Считается, что некоторая изменчивость в ранее опубликованных исследованиях связана с вариативностью аппаратуры ЭЭГ (мощности фотостимулятора) и методов применения ПСС, различными определениями и используемыми классификациями ФПО, а также с использованием различных противоэпилептических препаратов.

### Выводы

Полученные результаты указывают, что возникновение ФПО зависит от лежащего в его основе эпилептического синдрома и статуса медикаментозного лечения во время проведения ВЭЭГМ. Фотопароксизмальный ответ до старта ПЭП-терапии в общей группе исследуемых составляет 20% (n=80/401), среди которых с ИГЭ 56,5% (n=74/131) и с ФЭ 2,2% (n=6/270). При ИГЭ ФПО III степени по Waltz наблюдается у 46,6% (n=61/131), IV степени по Waltz — у 9,9% (n=13/131) пациентов с впервые выявленной идиопатической генерализованной эпилепсией. Вариабельность эпилептических синдромов и статус лечения в значительной степени ответственны за различную сообщаемую распространенность ФПО, и эти факторы следует принимать во внимание при изучении ФПО в различных географических и этнических группах.

### Литература

1. Tatum W.O., Rubboli G., Kaplan P.W. et al. Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults // *Clin Neurophysiol.* — 2018. — V. 129. — P. 1056–1082.
2. Aurlien H., Gjerde I.O., Eide G.E. et al. Characteristics of generalised epileptiform activity // *Clin Neurophysiol.* — 2009. — V. 120. — P. 3–10.
3. Guerrini R., Dravet C., Genton P. et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy // *Epilepsia.* — 1995. — V. 36. — P. 83–91.
4. Kasteleijn-Nolst Trenitü D.G., Rubboli G., Hirsch E. et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory // *Epilepsia.* — 2012. — V. 53. — P. 16–24.
5. Waltz S., Stephani U. Inheritance of photosensitivity // *Neuropediatrics.* — 2000. — V. 31. — № 2. — P. 82–85.
6. Waltz S., Christen H.J., Doose H. The different patterns of the photoparoxysmal response — a genetic study // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* — 1992. — V. 83. — № 2. — P. 138–145.
7. Trenitü D.G., Binnie C.D., Harding G.F. et al. Medical technology assessment photic stimulation — standardization of screening methods // *Neurophysiol Clin.* — 1999. — V. 29. — № 4. — P. 318–324.
8. Kasteleijn-Nolst Trenitü D.G., Guerrini R., Binnie C.D., Genton P. Visual sensitivity and epilepsy: a proposed terminology and classification for clinical and EEG phenomenology // *Epilepsia.* — 2001. — V. 42. — № 5. — P. 692–701.
9. Beniczky S., Aurlien H., Brøgger J.C. et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE // *Epilepsia.* — 2013. — V. 54. — № 6. — P. 1112–1124.
10. Beniczky S., Aurlien H., Brøgger J.C. et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE — Second version // *Clin Neurophysiol.* — 2017. — V. 128. — № 11. — P. 2334–2346.
11. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia.* — 2014. — V. 55. — № 4. — P. 475–482.
12. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia.* — 2017. — V. 58. — № 4. — P. 512–521.
13. Kasteleijn-Nolst Trenitü D.G., Rubboli G., Hirsch E. et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory // *Epilepsia.* — 2012. — V. 53. — № 1. — P. 16–24.
14. Kane N., Acharya J., Beniczky S. et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017 // *Clin Neurophysiol Pract.* — 2017. — V. 2. — P. 170–185.
15. Saleem S.M., Thomas M., Jain S. et al. Incidence of photosensitive epilepsy in unselected Indian epileptic population // *Acta Neurol Scand.* — 1994. — V. 89. — № 1. — P. 5–8.
16. Quirk J.A., Fish D.R., Smith S.J. et al. Incidence of photosensitive epilepsy: a prospective national study // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* — 1995. — V. 95. — № 4. — P. 260–267.
17. Appleton R., Beirne M., Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy // *Seizure.* — 2000. — V. 9. — № 2. — P. 108–111.
18. Vijai J., Cherian P.J., Stlaja P.N. et al. Clinical characteristics of a South Indian cohort of juvenile myoclonic epilepsy probands // *Seizure.* — 2003. — V. 12. — № 7. — P. 490–496.
19. Specchio N., Boero G., Michelucci R. et al. Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy // *Epilepsia.* — 2008. — V. 49. — № 4. — P. 663–669.
20. Genton P., Gelisse P., Thomas P., Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? // *Neurology.* — 2000. — V. 55. — № 8. — P. 1106–1109.
21. French J.A., Krauss G.L., Kasteleijn D. et al. Effects of marketed antiepileptic drugs and placebo in the human photosensitivity screening protocol // *Neurotherapeutics.* — 2014. — V. 11. — № 2. — P. 412–418.
22. Jeavons P.M., Bishop A., Harding G.F. The prognosis of photosensitivity // *Epilepsia.* — 1986. — V. 27. — № 5. — P. 569–575.
23. Degen R., Degen H.E., Roth C. Some genetic aspects of idiopathic and symptomatic absence seizures: waking and sleep EEGs in sibs // *Epilepsia.* — 1990. — V. 31. — № 6. — P. 784–794.

## КОРРЕКЦИЯ pH РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ ПОСЛЕ ПРИЕМА ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМ БИСФОСФОНАТОВ

М.О. Сухоруких<sup>1\*</sup>, М.В. Козлова<sup>1</sup>, Б.М. Мануйлов<sup>2</sup>, Е.А. Есина<sup>1</sup>, Т.А. Глыбина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»

## CORRECTION OF pH ORAL FLUIDS IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS AFTER BISPSPHONATE TABLETS

M.O. Sukhorukikh<sup>1\*</sup>, M.V. Kozlova<sup>1</sup>, B.M. Manuilov<sup>2</sup>, E.A. Esina<sup>1</sup>, T.A. Glybina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

E-mail: marietta2323@mail.ru

### Аннотация

В лечении постменопаузального остеопороза широко используются бисфосфонаты (БФ) в таблетированной форме, длительный прием которых может провоцировать развитие ряда побочных эффектов, в том числе девиацию кислотно-основного равновесия ротовой жидкости в кислую сторону.

**Цель исследования:** изучить изменения pH смешанной слюны у пациентов после приема таблетированных БФ и оценить влияние резорбируемых десневых фитопластин с кальцием на динамику показателей кислотно-основного баланса слюны.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 30 женщин с постменопаузальным остеопорозом в возрасте от 55 до 65 лет, которые находились на диспансерном лечении и наблюдении в ревматологическом отделении ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ. Пациентки принимали еженедельно внутрь по схеме алендроновую кислоту (70 мг) в таблетках не менее 3 лет, а также с профилактической целью препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ ежедневно). Контролем служили 30 женщин аналогичного возраста без остеопороза. В работе изучались показатели pH смешанной слюны обследуемых во время приема таблетированных форм БФ. Затем было проведено экспериментальное исследование влияния резорбируемых десневых пластинок на кислотность ротовой жидкости.

**Результаты.** Выявлено, что в 100% случаев прием БФ в таблетках вызывает смещение pH смешанной слюны в сторону кислых значений ( $4,81 \pm 0,08$ ). В процессе изучения особенностей применения десневых пластинок природного происхождения с кальцием впервые доказано их положительное влияние на девиацию показателей pH секрета полости рта у данной категории больных.

**Ключевые слова:** остеопороз, бисфосфонаты, pH слюны, десневые пластины.

### Abstract

Bisphosphonates (BP) in the tableted form are widely used in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Their long-term administration can provoke a number of side effects, including shifting of acid-base balance in the oral fluids towards the acidic side.

**Purpose.** To study pH changes in the mixed saliva in patients after taking tableted bisphosphonates and to assess the effect of resorbable gingival phytoplates with calcium at the dynamics of acid-base balance in the saliva.

**Materials and methods.** 30 women with postmenopausal osteoporosis aged 55–65 who were on the dispensary list in the rheumatologic department of Polyclinic No 1 of the Department of Presidential Affairs of Russian Federation in Moscow. The studied patients took tableted alendronic acid (70 mg) weekly per os not less than for three years as well as calcium (1000 mg per day) and vitamin D (800 IU daily) preparations for prophylactic purposes. 30 women of the same age without osteoporosis were taken as controls. In the presented work, pH indices of mixed saliva of the subjects who took BP were studied. Then, an experimental assessment of the influence of resorbable gingival plates at the acidity of the oral fluid was done.

**Results.** It been found that in 100% of cases tableted bisphosphonates cause pH shift in the mixed saliva towards the acidic values ( $4.81 \pm 0.08$ ). While studying specific effects of gingival plates of natural origin with calcium, it has been proven – for the first time – that these plates have a positive effect at pH shifting in the oral secretion in this category of patients.

**Key words:** osteoporosis, bisphosphonates, saliva pH, gingival plates.

*Ссылка для цитирования: Сухоруких М.О., Козлова М.В., Мануйлов Б.М., Есина Е.А., Глыбина Т.А. Коррекция pH ротовой жидкости у женщин с постменопаузальным остеопорозом после приема таблетированных форм бисфосфонатов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 48–51.*

В современных исследованиях стоматологов отмечено, что системный остеопороз (ОП), вызванный дефицитом эстрогенов у женщин в климактерическом периоде, проявляется изменениями стоматологического статуса рта [1, 2].

Установлено, что дисбаланс процессов костного ремоделирования является фактором риска развития и прогрессирования заболеваний твердых тканей зуба и пародонта [3]. Работы ряда авторов показали значимую



клиническую и патогенетическую взаимосвязь хронического пародонтита и остеопоротических изменений в периферическом скелете [4].

Многие годы «эталонной» терапией постменопаузального ОП являются препараты антирезорбтивного действия – бисфосфонаты (БФ) в таблетированной форме, фармакокинетика которых варьирует, что связано с особенностями химической структуры и объемом терапевтических доз [5]. Следует отметить, что они имеют низкую биодоступность, а также обладают рядом побочных эффектов – в первую очередь оказывают влияние на состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта [6].

Д.М. Власк и соавт. (2012) отмечают, что в 20–30% случаев прием пероральных БФ вызывает кислые гастроэзофагеальные рефлюксы, достигающие слизистой оболочки рта. В результате забрасывания соляной кислоты происходит снижение pH смешанной слюны ниже 7,0 [6].

Ранее А.П. Леус (2007) доказал важное значение буферных свойств ротовой жидкости. При понижении pH до 6,4 слюна приобретает деминерализирующие свойства, что впоследствии обуславливает возникновение кариеса твердых тканей зуба [7].

Е.Е. Брещенко, И.М. Быков (2018) утверждают, что при снижении pH нарушается ассоциация белков слюны с кальцием, который осаждается на поверхности зуба. За счет насыщения налета кристаллами фосфата кальция образуется наддесневой зубной камень, вызывая воспаление тканей пародонта [8]. Кроме того, вирулентность пародонтопатогенной флоры увеличивается в кислой среде слюны, и в то же время микроорганизмы пародонтального кармана вызывают смещение pH ниже нормальных значений. Синергический эффект перечисленных факторов усугубляет состояние пародонтального комплекса [9].

Одним из способов коррекции хронических воспалительных болезней пародонта и твердых тканей зуба является применение фитотерапевтических средств. Одно из них, широко используемое в стоматологии, – десневые органические лечебно-профилактические пластины на желатиновой основе, содержащие в своем составе глицерофосфат кальция, водорастворимые экстракты календулы, зверобоя, тысячелистника, солодки, шиповника, шалфея, комплекс витаминов группы С и В, минеральные вещества [10–12].

Данные резорбируемые десневые фитопластины с кальцием обладают многосторонним фармакологическим действием: противовоспалительным, противомикробным, дезинфицирующим; улучшают регенеративные и обменные процессы в пораженных тканях, стимулируют местный иммунитет, обладают ангиопротективным и гемостатическим действием. Применяются как аппликации в полости рта и полностью лизируются под воздействием ферментов слюны в течение 3–4 часов [14].

Несмотря на широкий спектр свойств препарата, ранее не уделялось внимание влиянию резорбируемых десневых фитопластин с кальцием и длительности их воздействия на девиацию показателей pH ротовой жидкости.

**Целями исследования** являлись изучение изменения pH смешанной слюны у пациентов после приема таблетированных БФ и оценка влияния резорбируемых десневых фитопластин с кальцием на динамику показателей кислотно-основного баланса слюны.

#### Задачи исследования:

- 1) идентифицировать воздействие таблетированных форм БФ на изменение водородного показателя

ротовой жидкости пациенток с постменопаузальным ОП;

- 2) определить эффективность влияния резорбируемых десневых фитопластин с кальцием на кислотность смешанной слюны;
- 3) оценить длительность регуляции pH секрета слюны у пациенток с ОП при использовании данных резорбируемых десневых фитопластин с кальцием.

#### Материалы и методы

Исследование осуществлялось на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

Обследованы 30 женщин с постменопаузальным ОП в возрасте от 55 до 65 лет, которые находились на диспансерном лечении и наблюдении в ревматологическом отделении ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ. Пациентки принимали еженедельно внутрь по схеме алендроновую кислоту (70 мг), а также с профилактической целью препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ ежедневно).

Критериями включения в исследование были терапия БФ не менее 3 лет, отсутствие патологий желудочно-кишечного тракта.

Контролем служили 30 женщин аналогичного возраста без ОП.

Для решения поставленных задач исследование проводилось в три этапа.

Первый этап: у всех пациенток для индикации кислотно-щелочного равновесия смешанную слюну собирали в стерильную чашку Петри («Медполимер», d = 60 мм) дважды – через час после приема таблетки БФ и перед следующим введением (через неделю). Показатель регулятора кислотности ротовой жидкости определяли с помощью универсальной индикаторной бумаги («Лач-Нер»).

Второй этап (экспериментальный): в полученную смешанную слюну пациенток, принимающих таблетированную форму БФ, добавляли резорбируемые десневые фитопластины с кальцием, затем чашки Петри с содержимым помещали в термостат, поддерживающий температуру 36,6 °С, приближенную к среде полости рта (рис. 1).

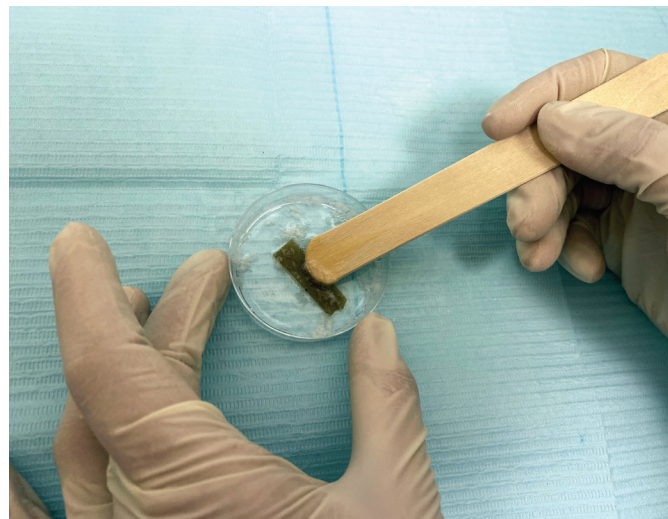


Рис. 1. Резорбируемые десневые фитопластины с кальцием в стерильной чашке Петри



Рис. 2. Резорбируемые десневые фитопластины с кальцием в полости рта



Рис. 3. Показатель уровня pH смешанной слюны у женщин с постменопаузальным ОП, принимавших БФ в таблетках

Мониторинг изменения кислотно-основного баланса секрета проводили в течение 12 минут с периодичностью каждые 3 минуты.

Третий этап: 30 пациенткам с постменопаузальным ОП спустя час после приема БФ были зафиксированы резорбируемые десневые фитопластины с кальцием на слизистую десны альвеолярной части и отростка челюстей. После их рассасывания производили забор смешанной слюны в чашку Петри для определения длительности динамики цифровых показателей pH слюны в период 1, 2, 3, 4 и 7 часов (рис. 2).

От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие.

Статистический анализ полученных данных проводили методом вариационной статистики, применяли критерий Стьюдента (t) с уровнем значимости (p), который обеспечивал вероятность ошибки  $p < 0,05$ , в программном обеспечении Statistica 10.0 (StatSoft, Ink., США).

### Результаты

В контрольной группе обследованных без ОП показатель кислотно-щелочного равновесия был равен

### Действие резорбируемых десневых фитопластин на динамику изменения pH слюны пациенток (n = 30) после приема алендроновой кислоты

Универсальная лакмусовая бумага	Время экспозиции, минуты	Уровень pH (M ± m)
	3	4,8 ± 0,02
	6	5,8 ± 0,03
	9	6,2 ± 0,05
	12	6,7 ± 0,06

6,79 ± 0,06, что соответствовало нормальным значениям, совпадающим с литературными данными [13].

Выявлено, что в 100% случаев у женщин с постменопаузальным ОП через час после приема БФ в таблетированной форме происходила девиация pH смешанной слюны в сторону кислых значений (4,81 ± 0,08), что в 1,4 раза ниже контрольных значений ( $p = 0,001$ ).

Следует отметить, что смещение исследуемого параметра сохранилось в течение недели после введения антирезорбтивного препарата (*per os*) (4,56 ± 0,06,  $p = 0,001$ ) (рис. 3).

На втором (экспериментальном) этапе в чашку Петри со слюной исследуемых пациенток с pH 4,81 ± 0,08 добавили резорбируемые десневые фитопластины с кальцием. В течение каждые 3 минут установлена динамика смещения кислотно-основного баланса секрета в сторону увеличения, но при этом на 12-й минуте были достигнуты показания контроля (таблица).

Третий этап: у пациенток, находящихся на терапии антиостеопоротическими препаратами, через час после рассасывания резорбируемых десневых фитопластин с кальцием pH смешанной слюны был в пределах контрольных значений (6,6 ± 0,07).

Аналогичные параметры сохранялись во временном отрезке от 2 до 4 часов, после чего достигли уровня 6,2 ± 0,08, что, по данным П.О. Яковлевой, Ю.В. Ерышкиной (2017), является критическим и уже представляет собой деминерализирующую жидкость [14].

Необходимо подчеркнуть, что данный показатель ротовой жидкости был в состоянии константы до 7 часов с последующим резким смещением в кислую сторону (5,9 ± 0,08).

### Обсуждение

Можно утверждать, что рекомендуемая кратность применения десневых пластинок составляет 2 раза в день. Это позволяет сохранять pH смешанной слюны в нейтральных значениях. Таким образом,

пациенткам с постменопаузальным ОП, принимающим БФ в форме таблеток, необходимо назначать резорбируемые десневые фитопластины с кальцием после утреннего и вечернего приема пищи и гигиенических мероприятий.

### Выводы

Согласно поставленным задачам, которые заключались в обследовании женщин с постменопаузальным остеопорозом, находящихся на антиостеопоротической терапии, нами было выявлено, что БФ в таблетированной форме меняют водородный показатель слюны в кислую сторону ( $4,81 \pm 0,08$ ).

В процессе изучения особенностей применения десневых пластин природного происхождения с кальцием на основе желатина впервые доказано их положительное влияние на девиацию показателей pH секрета полости рта у данной категории больных.

В целом лекарственные пластины характеризуются многосторонним терапевтическим эффектом, являются высокоэффективными средствами, а также проявляют выраженное кислотно-нормализующее действие в отношении смешанной слюны, обуславливая ее реминерализующие свойства.

### Литература

1. Schoenaker D.A., Jackson C.A., Rowlands J.V., Mishra G.D. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents // *Int J Epidemiol.* – 2014. – V. 43. – P. 1542–1562.
2. Deepa D., Jain G. Assessment of periodontal health status in postmenopausal women visiting dental hospital from in and around Meerut city: cross-sectional observational study // *J Midlife Health.* – 2016. – V. 7. – № 4. – P. 175–179.
3. Атрушкевич В.Г., Дмитриева Л.А., Мкртумян А.М. Сравнительная оценка состояния зубочелюстной системы у женщин с различной степенью минерализации скелета в постменопаузальном периоде // *Российская стоматология.* – 2011. – Т. 4. – № 4. – С. 3–9. [Atrushkevich V.G., Dmitrieva L.A., Mkrtyumyan A.M. Comparative assessment of the condition of the dentition in women with varying degrees of skeletal mineralization in the postmenopausal period // *Russian Dentistry.* – 2011. – Т. 4. – № 4. – P. 3–9. In Russian].
4. Максьюков С.Ю., Гаджиева Д.Н., Шахбазов О.И., Беликова Е.С. Возрастные и гендерные аспекты изменения минеральной плотности опорно-двигательного аппарата, зубов и пародонта // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 5–1. – С. 74–79. [Maksyukov S.Yu., Gadzhieva D.N., Shakhbazov O.I., Belikova E.S. Age and gender aspects of changes in the mineral density of the musculoskeletal system, teeth and periodontium // *Fundamental research.* – 2012. – № 5–1. – P. 74–79. In Russian].
5. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos Int.* – 2019. – V. 30. – № 1. – P. 3–44.
6. Higuchi D., Sugawa C., Shah S.H. et al. Etiology, treatment, and outcome of esophageal ulcers: a 10-year experience in an urban emergency hospital // *Gastrointest Surg.* – 2003. – V. 7. – № 7. – P. 836–842.
7. Леус П.А. Профилактическая коммунальная стоматология. – М.: Медицинская книга, 2008. – С. 444. [Leus P.A. Prophylactic communal dentistry. – Moscow: Medical book, 2008. – P. 444. In Russian].
8. Биохимия полости рта, ротовой и десневой жидкостей: учебно-методическое пособие. – Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ, 2018. – С. 63. [Biochemistry of the oral cavity, oral and gingival fluids: teaching aid. – Krasnodar: FGBU VO KubGMU, 2018. – P. 63. In Russian].
9. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости: учебное пособие / ред. Ф.Н. Гильмияровой. – М.: Известия, 2012. – С. 346. [Analytical approaches to the study of indicators of metabolism in the oral fluid: textbook / Ed. by F.N. Gilmiyarova. – Moscow: Izvestia, 2012. – P. 346. In Russian].
10. Гончарова Е.И. Растительные средства в профилактике и лечении заболеваний пародонта // *Российский стоматологический журнал.* – 2012. – № 3. – С. 48–52. [Goncharova E.I. Herbal remedies in the prevention and treatment of periodontal diseases // *Russian Dental Journal.* – 2012. – № 3. – P. 48–52. In Russian].
11. Орехова Л.Ю., Кудрявцева Т.В., Бурлакова Ю.С. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии // *Пародонтология.* – 2016. – Т. 21. – № 1 (78). – С. 34–39. [Orekhova L.Yu., Kudryavtseva T.V., Burlakova Yu.S. Drugs local delivery system in periodontology // *Parodontologiya.* – 2016. – V. 21. – № 1 (78). – P. 34–39. In Russian].
12. Янушевич О.О., Атрушкевич В.Г., Айвазова Р.А., Соколова Е.Ю. Микробиологическая оценка эффективности метода локальной доставки антисептических средств в терапии хронического генерализованного пародонтита // *Cathedra.* – 2016. – № 58. – С. 34–39. [Yanushevich O.O., Atrushkevich V.G., Aivazova R.A., Sokolova E.Yu. Microbiological evaluation of the effectiveness of the method of local delivery of antiseptics in the treatment of chronic generalized periodontitis // *Cathedra.* – 2016. – № 58. – P. 34–39. In Russian].
13. Быков И.М., Алексеенко Е.А., Попов К.А. и др. Перспективы изучения ротовой жидкости в лабораторной диагностике нарушений окислительного метаболизма // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2016. – № 4. – С. 16–20. [Bykov I.M., Alekseenko E.A., Popov K.A. et al. Prospects of studying of oral liquid in laboratory diagnostics of oxidative metabolism disturbances // *Kuban Scientific Medical Bulletin.* – 2016. – № 4. – P. 16–20. In Russian].
14. Яковлева П.О., Ерышкина Ю.В. Основные принципы гигиены ротовой полости. Роль слюны. Учебно-методическое пособие. – Тюмень: ТюмГМУ, 2017. – С. 40. [Yakovleva P.O., Eryshkina Y.V. Basic principles of oral hygiene. The role of saliva. – Tyumen: Tyumen state medical university, 2017. – P. 40. In Russian].

## РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОЧАГА ПРИ РАЗНЫХ СРОКАХ ВКЛЮЧЕНИЯ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКС ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИОСТИТА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И.О. Походенько-Чудакова\*, Т.Н. Терехова, О.А. Юдина, Н. Ницзяти

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

## RESULTS OF MORPHOMETRIC STUDIES OF AN INFECTIOUS AND INFLAMMATORY FOCUS AT DIFFERENT STAGES OF LASER TREATMENT IN LOWER JAW PERIOSTITIS IN EXPERIMENT

I.O. Pohodenko-Chudakova\*, T.N. Terekhova, O.A. Yudina, N. Nijati

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

E-mail: ip-c@yandex.ru

### Аннотация

**Цель исследования:** на основании результатов морфометрического исследования, выполненного в условиях эксперимента, определить оптимальные сроки включения лазеротерапии в состав комплексного послеоперационного лечения острого гнойного периостита нижней челюсти.

**Материалы и методы.** Эксперимент выполнен на 47 кроликах, которые после создания им модели острого гнойного периостита были разделены на серии. Серия 1 – 12 животных, которым проводили только первичную хирургическую обработку (ПХО) инфекционно-воспалительного очага. Серия 2 – 7 животных, которым кроме ПХО проводили антибактериальную терапию. Серия 3 – 12 животных, которым после ПХО в комплекс лечения включали лазеротерапию на 1-е, 3-и и 5-е сутки. Серия 4 – 16 животных, которым после ПХО в комплексе лечения использовали лазеротерапию на 3-и, 5-е и 7-е сутки. Морфометрический анализ проводили с использованием программного морфометрического пакета Image-ProPlus. Статистическая обработка данных выполнена при помощи пакета программ Statistica 10.0.

**Результаты.** Автономное применение ПХО инфекционно-воспалительного очага или с использованием антибактериальных средств не позволяет полностью купировать воспалительный инфильтрат, что создает условия для дальнейшего течения воспалительного процесса, развития осложнений и перехода заболевания в хроническую фазу. Предложенный комплекс эффективен не только для купирования воспалительного процесса, но и для создания оптимальных условий течения репаративной регенерации тканей. Позитивный эффект лазеротерапии обусловлен большей степенью комплементарности при использовании в максимально короткие сроки после операции.

**Заключение.** Полученные результаты являются основанием для проведения клинических исследований с экстраполяцией установленных сроков.

**Ключевые слова:** острый гнойный периостит, хирургическое лечение, послеоперационное лечение, лазеротерапия, эксперимент, морфометрия.

### Abstract

**Purpose.** To find out the optimal time for starting laser therapy in the postoperative treatment of acute purulent periostitis of the lower jaw using morphometric findings obtained in the experiment.

**Materials and methods.** 47 rabbits with modeled acute purulent periostitis were divided into four groups: 1 – 12 animals had only primary surgical treatment (PST) of an infectious and inflammatory focus; 2 – 7 animals had antibacterial therapy in addition to PST; 3 – 12 animals had laser therapy on days 1, 3 and 5 after PST; 4 – 16 animals had laser therapy on days 3, 5 and 7 days after PST. For morphometry, Image Pro Plus software package was used. Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0 software package.

**Results.** PST of an infectious and inflammatory focus and antibiotic therapy do not allow to completely stop the development of inflammatory infiltrate what enable conditions for further aggravation of inflammation and transformation it into a chronic phase. The proposed complex of care is effective not only for controlling the inflammatory process but also for creating optimal conditions for tissue reparation. Laser therapy positive effect can be achieved due to better complementarity with laser therapy at maximally early terms after surgery.

**Conclusion.** The obtained results may be regarded as a basis for further clinical trials with extrapolations of the established deadlines.

**Key words:** acute purulent periostitis, surgical treatment, postoperative treatment, laser therapy, experiment, morphometry.

*Ссылка для цитирования: Походенько-Чудакова И.О., Терехова Т.Н., Юдина О.А., Ницзяти Н. Результаты морфометрического исследования инфекционно-воспалительного очага при разных сроках включения лазеротерапии в комплекс лечения периостита нижней челюсти в эксперименте. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 52–58.*

Последние десятилетия ознаменованы значительным снижением эффективности медикаментозной терапии при лечении инфекционно-воспалительных процессов (ИВП) мягких тканей, включая послеоперационные раны любой локализации, что объясняется привыканием организма и патогенной микрофлоры к лекарственным средствам. Ситуацию усугубляет тот факт, что антибактериальные препараты все чаще используются в сферах приготовления пищевых продуктов [1].

В то же время ИВП челюстно-лицевой области у детей составляют 40–55% от общего числа госпитализированных пациентов с патологией головы и шеи [2]. Указанные патологические процессы часто имеют ряд негативных последствий: нарушение роста и развития челюстей, невриты, деформации альвеолярного отростка на верхней челюсти и альвеолярной части на нижней челюсти [3], сенсибилизация организма [4], что косвенно указывает на возможность генерализации ИВП с поражением отдаленно расположенных органов и их систем [5].

Перечисленное обосновывает необходимость разработки рационального эффективного комплекса лечебных мероприятий и его составляющих, направленных на купирование одонтогенных ИВП челюстей, оптимизацию сроков очищения раны, максимальное восстановление функции и достижение эстетического результата.

Всем указанным требованиям на текущий момент в полной мере отвечает лазеротерапия [6], которая с успехом используется в составе комплексного лечения ряда хирургических болезней [7, 8] и стоматологической патологии [9]. Однако до настоящего времени не определены сроки оптимального ее использования в составе комплексного послеоперационного лечения пациентов детского возраста с ИВП челюстных костей.

Разработка и внедрение в практическую медицину новых комплексов лечения ИВП одонтогенной этиологии и их составляющих невозможны без экспериментальных исследований, позволяющих выявить и научно обосновать получаемый позитивный результат с использованием принципов доказательной медицины [10].

Все изложенные выше факты обосновывают целесообразность предпринятого исследования и подтверждают актуальность избранной темы.

**Цель исследования:** на основании результатов морфометрического исследования, выполненного в условиях эксперимента, определить оптимальные сроки включения лазеротерапии в состав комплексного послеоперационного лечения острого гнойного периостита нижней челюсти.

### Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены с соблюдением принципов биоэтики (GLP – надлежащая лабораторная практика), предписанных в том числе Европейской конвенцией по защите прав позвоночных животных, принятой в Страсбурге (Франция) 18.03.1986, и Всемирной декларацией прав животных (Universal Declaration of Animal Rights), принятой Международной лигой прав животных в Лондоне (Великобритания) 23.09.1977 [11]. Им предшествовало положительное заключение биоэтической комиссии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (далее УО «БГМУ»). Животные, отобранные для эксперимента, содержались на стандартном рационе питания в виварии научно-исследовательской лаборатории УО «БГМУ» со свободным доступом к воде и пище. Перед началом эксперимента животных выдерживали в отдельном боксе в течение недели

для адаптации к новым условиям и прохождения карантина. Животных взвешивали, тщательно осматривали на наличие признаков заболевания. Особей с выявленной патологией выбраковывали и не включали в исследование.

В эксперименте были задействованы 47 самцов кроликов породы шиншилла, которым в соответствии со способом, предложенным И.О. Походенько-Чудаковой и соавт. (2020), был смоделирован острый гнойный периостит (ОГП) во фронтальном отделе нижней челюсти. Все экспериментальные объекты были разделены на серии следующим образом.

Серия 1 включала 12 экспериментальных животных, которым после создания модели ОГП нижней челюсти применяли только хирургическое лечение – первичную хирургическую обработку (ПХО) инфекционно-воспалительного очага.

Серия 2 состояла из 7 экспериментальных объектов, которым помимо ПХО инфекционно-воспалительного очага в послеоперационном периоде проводили антибактериальную терапию с использованием лекарственного средства Бициллин-3.

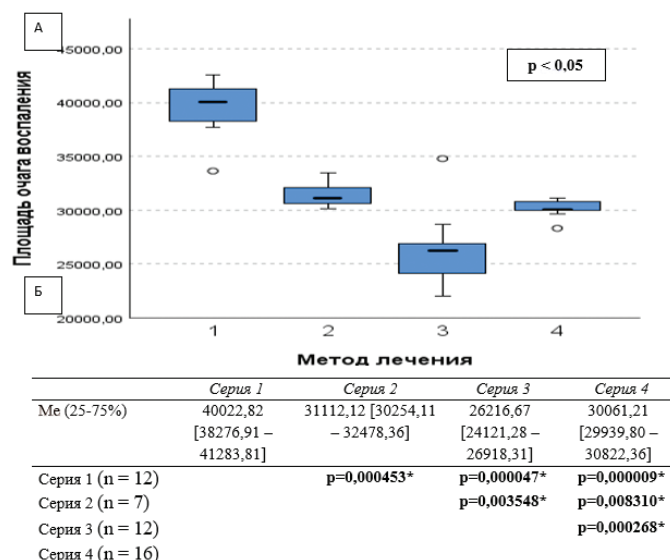
Серия 3 включала 12 животных, которым после ПХО в послеоперационном периоде в комплекс лечебных мероприятий была включена лазеротерапия, выполнявшаяся на 1-е, 3-и и 5-е сутки.

Серия 4 состояла из 16 экспериментальных объектов, которым после ПХО в послеоперационном периоде в комплекс лечебных мероприятий была включена лазеротерапия, проводившаяся на 3-и, 5-е и 7-е сутки.

Для серий животных 3 и 4 после хирургического лечения в соответствии с указанными выше сроками рану инстиллировали раствором фурацилина (1:5000). Затем на нее накладывали влажную повязку, пропитанную указанным антисептиком, после чего в течение минуты воздействовали лазерным излучением при помощи АЛТ «Жень-Шень М», диапазон которого соответствовал спектру электронного поглощения фурацилина в течение 3 минут. Далее рану дренировали полоской из перчаточной резины. Замену дренажей осуществляли ежедневно при перевязках до полного прекращения отделения гнойного экссудата. Курс лазеротерапии включал 3 процедуры.

Животных указанных серий наблюдения выводили из эксперимента после достижения клинического выздоровления (полного купирования ИВП и заживления послеоперационной раны в полости рта). В серии 3 этот срок равнялся 10 суткам после проведения ПХО, а в серии 4 – 13 суткам наблюдения.

Забранные макропрепараты в течение 72 часов фиксировали в 10%-м нейтральном формалине. Для удаления солей кальция из костной ткани и зубов использовали концентрированную муравьиную кислоту, разбавленную равным количеством 70%-го спирта. Продолжительность процесса декальцинации варьировала от 30 до 45 суток. Декальцинированные объекты промывали в течение нескольких дней в часто сменяемом 70%-м спирте во избежание набухания волокон соединительной ткани. Гистологическую проводку материала осуществляли в автоматическом режиме с использованием гистопротектора карусельного типа Leica TP1020 по стандартной (спирты – ксилол – парафиновая среда) методике [12]. Обезвоженный материал заливали в парафиновую среду для изготовления серийных срезов толщиной 3 мкм при помощи ротационного электромеханического микротомы Microm HM 340E. Срезы монтировали на предметные стекла, затем депарафинировали в 3 сменах ксилола, 5 сменах спиртов нисходящей концентрации и окрашивали гематоксилином



\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 1.** Дисперсионный анализ площади остаточной воспалительной инфильтрации в сравниваемых сериях экспериментальных животных с моделью острого гнойного периостита. А – критерий Краскела – Уоллиса; Б – критерий Манна – Уитни

и эозином. На последнем этапе срезы заключали в монтирующую среду на основе полистирола.

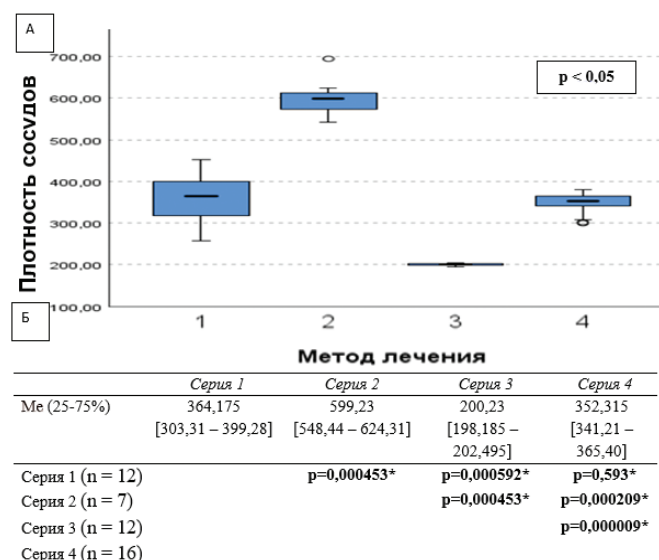
Окрашенные микропрепараты исследовали в проходящем свете с помощью микроскопа Leica DM 2500, микрофото съемку проводили при увеличении  $\times 12,5-400$  с разрешением  $1920 \times 1080$  пикселей микрофотокамерой Leica DFC425. Морфометрический анализ проводили с использованием программного морфометрического пакета Image-Pro Plus.

При исследовании патологии периоста с использованием светового оптического микроскопа Leica оценивался характер морфологических изменений в соответствии с разработанным бланком оценки. В зависимости от степени выраженности изменения в каждой из анатомических структур челюстной области распределили на 4 категории, которым присвоили балльный эквивалент: реакция отсутствует – 0 баллов; слабая реакция – 1 балл; умеренная реакция – 2 балла; выраженная реакция – 3 балла. Площадь очага воспаления и плотность сосудов микроциркуляторного русла измеряли в поле зрения  $310 \times 230$  мкм [13].

Статистическая обработка данных выполнена при помощи пакета программ Statistica 10.0 (лицензионная программа, серийный номер (SN) BXXR207F383502FA-D, CD код 5UNAVVN9UUAUJNVVJZKV УО «БГМУ», кафедра общественного здоровья и здравоохранения).

При использовании в выборках критерия Шапиро – Уилка выявлено распределение данных, отличное от нормального. Количественные признаки представляли в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (25–75%).

Количественными признаками были площадь воспалительного очага и плотность сосудов микроциркуляторного русла. Остальные признаки были качественными и полуколичественными. Для сравнительной характеристики признаков использовали следующие непараметрические методы: сравнение двух независимых выборок – U-критерий Манна – Уитни, сравнение трех и более независимых выборок – H-критерий Краскела – Уоллиса, сравнение двух зависимых выборок – T-критерий Вилкоксона. Корреляционные взаимосвязи между



\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 2.** Дисперсионный анализ плотности сосудов микроциркуляторного русла в сравниваемых сериях экспериментальных животных с моделью острого гнойного периостита. А – критерий Краскела – Уоллиса. Б – критерий Манна – Уитни

анализируемыми признаками вычисляли с использованием рангового коэффициента корреляции непараметрических данных Спирмена ( $\rho$ ). Сравнение данных в различных группах осуществляли с использованием теста log-rank. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$  [14].

### Результаты и обсуждение

При патогистологических исследованиях при дисперсионном анализе между всеми выделенными сериями наблюдения были выявлены статистически достоверные различия по остаточной площади воспалительной инфильтрации. Установлено, что наилучший результат (минимальная площадь остаточного воспаления) был получен при применении комплексной терапии в серии 3 по сравнению с сериями 1 и 2. Комплексное лечение в послеоперационном периоде, примененное у экспериментальных объектов серии 4, было схоже по составу с серией 3, но с подключением лазеротерапии в более поздние сроки, сравнимо по лечебному патоморфозу с серией 2 и значительно уступало серии 3.

Сравнительная оценка площади воспалительной инфильтрации в наблюдаемых сериях экспериментальных животных с различными методами лечения модели ОГП нижней челюсти представлена на рис. 1.

При этом следует подчеркнуть, что автономное использование хирургического метода лечения экспериментального ОГП может быть охарактеризовано как негативный опыт вследствие сохранения значительного очага воспалительной инфильтрации с наличием центральной зоны некроза в нем. В соответствии с полученным результатом (рис. 2), наибольшая вариабельность плотности сосудов при завершении лечения была отмечена в серии 1, а максимальные ее значения выявлены в серии 2, что можно объяснить длительным персистированием как воспалительной, так и раневой грануляционной ткани при обоих методах терапии. Минимальная плотность сосудов микроциркуляторного русла, установленная в серии 3, обусловлена большей скоростью

Таблица 1

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи площади очага воспаления и плотности сосудов микроциркуляторного русла

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
Площадь воспаления — плотность сосудов микроциркуляторного русла	0,547	Заметная	< 0,001*

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Сравнительная характеристика остаточного воспалительного инфильтрата по локализации и степени выраженности при применении различных вариантов лечения экспериментального острого гнойного периостита

Локализация	Балльная оценка	Наблюдаемые серии животных				Статистическая значимость различий ( $p$ )
		Серия 1	Серия 2	Серия 3	Серия 4	
Наружный слой надкостницы	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,25)	< 0,001* $p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,0004$ $p_{2-4} = 0,0005$ $p_{3-4} = 0,318$
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (83,3)	8 (50,0)	
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	6 (37,5)	
	3	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	1 (6,25)	
Слизистая оболочка	0	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (83,3)	15 (93,75)	< 0,001* $p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,000037$ $p_{1-4} = 0,000009$ $p_{2-3} = 0,000453$ $p_{2-4} = 0,000209$ $p_{3-4} = 0,659194$
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	1 (6,25)	
	3	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (100,0)	0 (100,0)	
Мягкие ткани	0	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (83,3)	7 (43,75)	< 0,001* $p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,000037$ $p_{1-4} = 0,000009$ $p_{2-3} = 0,000453$ $p_{2-4} = 0,000209$ $p_{3-4} = 0,073887$
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	8 (50,0)	
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,25)	
	3	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Костная ткань	0	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (25,0)	1 (6,25)	< 0,001* $p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,000037$ $p_{1-4} = 0,000009$ $p_{2-3} = 0,000453$ $p_{2-4} = 0,000209$ $p_{3-4} = 0,307102$
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (75,0)	14 (87,5)	
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,25)	
	3	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Периодонт соседних зубов	0	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (66,7)	12 (75,0)	< 0,001* $p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,000037$ $p_{1-4} = 0,000009$ $p_{2-3} = 0,000453$ $p_{2-4} = 0,000209$ $p_{3-4} = 0,727706$
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (33,3)	4 (25,0)	
	3	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

регенераторных изменений при раннем применении комплексного лечения, включающего лазеротерапию. Однако следует отметить, что в сериях 1 и 4 различия по hotpoints не были статистически значимы несмотря на то, что в последней одной из составляющих лечебного комплекса являлась лазеротерапия. Полученные результаты можно объяснить различиями в сроках начала лазеротерапии (лазеротерапия объектам серии 4 была начата в более поздние сроки послеоперационного периода).

В то же время была выявлена прямая тесная связь между площадью остаточной воспалительной инфильтрации

и плотностью сосудов микроциркуляторного русла, установленная на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена (табл. 1).

В рамках морфометрического исследования микропрепаратов, полученных от наблюдаемых серий животных с экспериментальным ОГП, которым применяли различные методы лечения, оценивали также следующие показатели: локализация остаточного воспалительного инфильтрата (наружный слой надкостницы, слизистая оболочка, околочелюстные мягкие ткани, костная ткань, периодонт соседних зубов); изменения в надкостнице (некроз внутреннего слоя

Сравнительная характеристика морфологических изменений в надкостнице по характеру и степени выраженности при применении различных вариантов лечения экспериментального острого гнойного периостита

Показатели	Балльная оценка	Наблюдаемые серии животных				Статистическая значимость различий (p)
		Серия 1	Серия 2	Серия 3	Серия 4	
Замещение грануляционной тканью	0	12 (100,0)	7 (100,0)	9 (75,0)	8 (50,0)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,312322 p <sub>1-4</sub> = 0,027446 p <sub>2-3</sub> = 0,398025 p <sub>2-4</sub> = 0,066149 p <sub>3-4</sub> = 0,150112
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	1 (6,25)	
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	5 (31,25)	
	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	
Замещение соединительной тканью	0	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,000037 p <sub>1-4</sub> = 0,000009 p <sub>2-3</sub> = 0,000453 p <sub>2-4</sub> = 0,000209 p <sub>3-4</sub> = 0,034663
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (83,3)	6 (37,5)	
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	8 (50,0)	
	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	
Отек, разволокнение, инфильтрация	0	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	14 (87,5)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,000037 p <sub>1-4</sub> = 0,000009 p <sub>2-3</sub> = 0,000453 p <sub>2-4</sub> = 0,000209 p <sub>3-4</sub> = 0,593429
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	
	3	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Спазм сосудов	0	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	14 (87,5)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,000037 p <sub>1-4</sub> = 0,000009 p <sub>2-3</sub> = 0,000453 p <sub>2-4</sub> = 0,000209 p <sub>3-4</sub> = 0,593429
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,25)	
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,25)	
	3	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Расплавление волокон	0	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	16 (100,0)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,000037 p <sub>1-4</sub> = 0,000009 p <sub>2-3</sub> = 0,000453 p <sub>2-4</sub> = 0,000209 p <sub>3-4</sub> = 1,0
	3	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Склероз волокон	0	12 (100,0)	7 (100,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,000156 p <sub>1-4</sub> = 0,000009 p <sub>2-3</sub> = 0,001320 p <sub>2-4</sub> = 0,000209 p <sub>3-4</sub> = 0,013876
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (75,0)	5 (31,25)	
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	10 (62,5)	
	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,25)	

надкостницы, инфильтрация лейкоцитами, полнокровие в сосудистом русле, стаз в сосудах внутреннего слоя надкостницы); перифокальные изменения в прилежащей кости (отек, гиперемия костного мозга, расширение костномозговых пространств, замещение костного мозга грубоволокнистой тканью, резорбция кортикального слоя челюсти, тромбоз кровеносных сосудов кости) с ранговой оценкой признаков. Сравнительная характеристика перечисленных показателей представлена в табл. 2–4.

При статистическом анализе результатов применения различных видов лечения экспериментальных животных было установлено, что площадь остаточного воспалительного инфильтрата при применении комплексной терапии

у объектов серии 3 составила 26216,67 (24121,28–26918,31) и была значимо меньше по сравнению с результатами серии 1 – 40022,82 (38276,91–41283,81),  $p_{1-3} < 0,001$ ; серии 2 – 31112,12 (30254,11–32478,36),  $p_{2-3} < 0,05$ ; серии 4 – 30061,21 (29939,80–30822,36),  $p_{3-4} < 0,05$ . Указанные результаты согласуются с информацией, представленной С.Е. Гуменюк и соавт. (2019), и не противоречат сообщению О.А. Поддубной (2020) [6, 10].

В сериях 1 и 2 площадь остаточного воспалительного инфильтрата статистически значимо не отличалась ( $p_{1-2} > 0,05$ ). У всех экспериментальных объектов серий 1 и 2 была констатирована максимальная степень выраженности остаточного воспалительного инфильтрата в наружном слое надкостницы,



Таблица 4

Сравнительная характеристика перифокальных изменений в прилежащей кости по виду и степени выраженности при применении различных вариантов лечения экспериментального острого гнойного периостита

Показатели	Балльная оценка	Наблюдаемые серии животных				Статистическая значимость различий (p)
		Серия 1	Серия 2	Серия 3	Серия 4	
Некроз костной ткани	0	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	15 (93,75)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,000037 p <sub>1-4</sub> = 0,000009 p <sub>2-3</sub> = 0,000453 p <sub>2-4</sub> = 0,000209 p <sub>3-4</sub> = 0,798468
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,25)	
	3	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Гнойная инфильтрация костномозговых пространств	0	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	15 (100,0)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,000037 p <sub>1-4</sub> = 0,000013 p <sub>2-3</sub> = 0,000453 p <sub>2-4</sub> = 0,000247 p <sub>3-4</sub> = 1,0
	3	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Расширение костномозговых пространств	0	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,6)	1 (6,25)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,000037 p <sub>1-4</sub> = 0,000033 p <sub>2-3</sub> = 0,000453 p <sub>2-4</sub> = 0,000512 p <sub>3-4</sub> = 0,109240
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (41,7)	3 (18,75)	
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (41,7)	11 (68,75)	
	3	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	1 (6,25)	
Деструкция кости	0	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (58,4)	10 (62,5)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,000037 p <sub>1-4</sub> = 0,000009 p <sub>2-3</sub> = 0,000453 p <sub>2-4</sub> = 0,000209 p <sub>3-4</sub> = 0,762839
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (33,3)	6 (37,5)	
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	
	3	12 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Новообразование кости	0	12 (100,0)	7 (100,0)	6 (50,0)	4 (25,0)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,040405 p <sub>1-4</sub> = 0,000903 p <sub>2-3</sub> = 0,031636 p <sub>2-4</sub> = 0,005557 p <sub>3-4</sub> = 0,131357
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (50,0)	9 (56,25)	
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,75)	

слизистой оболочке, окологлоточных мягких тканях, костной ткани и периодонте стоящих рядом зубов. В то же время ни у одного животного серии 3 не выявлено воспалительного инфильтрата максимальной степени выраженности ( $p < 0,001$ ). Остаточный воспалительный инфильтрат у большинства экспериментальных объектов серии 3 не выявлен в слизистой оболочке (83,3%), окологлоточных мягких тканях (83,3%) и периодонте стоящих рядом зубов (66,7%). Легкая степень выраженности остаточного воспалительного инфильтрата у животных серии 3 имела место в наружном слое надкостницы в 83,3%, в слизистой оболочке – в 16,7%, в окологлоточных мягких тканях – в 16,7%, в костной ткани – в 75,0% и в периодонте стоящих рядом зубов – в 33,3%. Степень выраженности остаточного воспалительного инфильтрата у экспериментальных объектов серии 4 была выше, чем у представителей серии 3, однако статистически значимых отличий выявлено не было ( $p_{3-4} > 0,05$ ).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, у всех животных серий 1 и 2 в очаге воспаления не было отмечено замещения грануляционной и соединительной тканями, что свидетельствует о хроническом течении ИВП. Отсутствие замещения грануляционной тканью обнаружено у 75,0% животных серии 3 и у 50,0% экспериментальных объектов серии 4.

Во всех микропрепаратах серий 3 и 4 выявлено замещение соединительной тканью различной степени выраженности. Однако констатировать статистически значимые отличия по степени выраженности данного показателя в сериях 3 и 4 не представилось возможным ( $p_{3-4} > 0,05$ ).

Следует также отметить, что в сериях 1 и 2 в 100,0% наблюдений отмечены такие признаки воспаления, как отек, разволокнение, лейкоцитарная инфильтрация, спазм сосудов и расплавление волокон, которые отсутствовали у 100,0% животных серии 3 ( $p_{1,2-3} < 0,001$ ) и у большинства ( $p_{1,2-4} < 0,001$ ) экспериментальных объектов серии 4 (отек, разволокнение, лейкоцитарная инфильтрация – 87,5%, спазм сосудов – 87,5% и расплавление волокон – 100,0%). Склерозирование волокон отсутствовало во всех микропрепаратах серий 1 и 2 и было определено в сериях 3 и 4 ( $p_{1,2-3} < 0,001$  и  $p_{1,2-4} < 0,001$  соответственно). При этом статистически значимых отличий по степени выраженности показателей, представленных в табл. 3 и относящихся к сериям 3 и 4, выявлено не было ( $p_{3-4} > 0,05$ ).

Как видно из данных, представленных в табл. 4, у всех животных серий 1 и 2 во всех наблюдениях выявлены признаки некроза костной ткани, гнойная инфильтрация костномозговых пространств, расширение костномозговых пространств и деструкция прилежащей кости. При этом отсутствовало

образование костной ткани, в то время как в сериях 3 и 4 отсутствовали признаки некроза костной ткани (100,0 и 93,75% соответственно), гнойная инфильтрация костномозговых пространств (100,0 и 100,0% соответственно), расширение костномозговых пространств (16,6 и 6,25% соответственно) и деструкция прилежащей кости (58,4 и 62,5% соответственно). Не наблюдалось образования костной ткани (50 и 25% соответственно), что статистически высоко значимо ( $p_{1,2,3} < 0,001$  и  $p_{1,2,4} < 0,001$  соответственно). Статистически значимых отличий по степени выраженности показателей, представленных в табл. 4, в препаратах серий 3 и 4 выявлено не было ( $p_{3,4} > 0,05$ ).

Полученные результаты позволяют констатировать, что автономное применение хирургического метода лечения без или с использованием антибактериальных средств в послеоперационном периоде не позволяет купировать воспалительный инфильтрат в полном объеме, что создает условия для дальнейшего течения ИВП, развития осложнений и перехода заболевания в хроническую фазу. Это согласуется с данными, представленными И.О. Походенько-Чудаковой и соавт. (2020) [15].

Комплексное послеоперационное лечение экспериментального ОГП, включающее лазеротерапию, применяемую с первых суток после ПХО, является оптимальным для купирования ИВП и способствует созданию наилучших условий для эффективного течения репаративных процессов поврежденных им тканей.

В то же время, несмотря на комплексное послеоперационное лечение экспериментальных объектов серий 3 и 4, выявлено, что позитивный эффект лазеротерапии обусловлен большей степенью комплементарности при использовании в максимально короткие сроки после хирургического вмешательства.

### Заключение

Результаты морфометрического исследования, выполненного в условиях эксперимента, позволили определить оптимальный период включения лазеротерапии в состав комплексного послеоперационного лечения острого гнойного периостита нижней челюсти – в течение первых суток после хирургического лечения, что является основанием для проведения клинических исследований с экстраполяцией установленных сроков.

### Литература

1. Кузьмина А.Г., Кузьмин Г.П., Курилов В.П. и др. Лечение гнойно-некротических ран многоволновым лазером медицинским аппаратом «Ливадия» антибактериального и противовоспалительного действия (практический опыт) // *Лазерная медицина*. – 2018. – Т. 22. – № 2. – С. 42–46. [Kuzmina A.G., Kuzmin G.P., Kurilov V.P. et al. Multiwave laser medical device “Livadia” with antibacterial and anti-inflammatory effects for treating purulent-necrotic wounds (clinical experience) // *Laser Medicine*. – 2018. – V. 22. – № 2. – P. 42–46. In Russian].
2. Изюмов А.О., Носкова Е.В., Колыбелкин М.В. и др. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области у детей // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2015. – № 5. – С. 43–49. [Izumov A.O., Noskova E.V., Kolybelkin M.V. et al. Inflammatory diseases of maxillofacial area at children // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2015. – № 5. – P. 43–49. In Russian].
3. Philip L.M.N., Akkara F., Khwaja T. et al. Surgical management of garre's osteomyelitis in an 8-year-old child // *Afr J Pediatr Surg*. – 2021. – V. 18. – № 2. – P. 111–113.

4. Сурин А.В., Походенько-Чудакова И.О. Информативность интегральных индексов интоксикации у пациентов с хроническим одонтогенным синуситом верхнечелюстной пазухи // *Український журнал медицини, біології та спорту*. – 2018. – Т. 3. – № 6 (15). – С. 234–239. [Surin A.V., Pohodenko-Chudakova I.O. The informative value of integral intoxication indices in patients with chronic odontogenic sinusitis of maxillary sinus // *Ukrainian journal of medicine, biology and sports*. – 2018. – V. 3. – № 6 (15). – P. 234–239. In Russian].
5. Васильев А.В., Пименов К.П., Керзиков А.Ф. Хроническая одонтогенная инфекция и септический эндокардит // *Пародонтология*. – 2019. – Т. 24. – № 1. – С. 11–14. [Vasilev A.V., Pimenov K.P., Kerzikov A.F. Chronic odontogenic infection and septic endocarditis // *Periodontology*. – 2019. – V. 24. – № 1. – P. 11–14. In Russian].
6. Поддубная О.А. Низкоинтенсивная лазеротерапия в клинической практике (часть 1) // *Вестник восстановительной медицины*. – 2020. – Т. 100. – № 6. – С. 92–99. [Poddubnaya O.A. Low-intensity laser therapy in clinical practice (Part 1) // *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. – 2020. – V. 100. – № 6. – P. 92–99. In Russian].
7. Belykh E., Yagmurlu K., Martirosyan N.L. et al. Laser application in neurosurgery // *Surg Neurol Int*. – 2017. – V. 8. – P. 274.
8. Elkalla R.A., Nossier A.A.H., Millar A.L. et al. Intraoral dual wavelength laser diode therapy for chronic maxillary sinusitis // *Laser Ther*. – 2020. – V. 29. – № 1. – P. 35–40.
9. Giannelli M., Lasagni M., Bani D. Photonic therapy in periodontal diseases an overview with appraisal of the literature and reasoned treatment recommendations // *Int J Mol Sci*. – 2019. – V. 20. – № 19. – P. 4741.
10. Гуменюк С.Е., Гайворонская Т.В., Гуменюк А.С. и др. Моделирование раневого процесса в экспериментальной хирургии // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2019. – Т. 26. – № 2. – С. 18–25. [Gumenyuk S.E., Gayvoronskaya T.V., Gumenyuk A.S. et al. Simulation of wound process in experimental surgery // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. – 2019. – V. 26. – № 2. – P. 18–25. In Russian].
11. Чадаев В.Е. Этические принципы при работе с лабораторными животными // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2012. – Т. 1. – № 2. – С. 113–115. [Chadayeve V.Yu. Ethical principles when working with laboratory animals // *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. – 2012. – V. 1. – № 2. – P. 113–115. In Russian].
12. Колтовой Н.А., Краевой С.А. Методы контрастирования и микроскопии: монография. – М.: Boolvika.ru, 2014. [Koltovoj N.A., Kraevoj S.A. Methods of contrast and microscopy: monograph. – Moscow: Boolvika.ru, 2014. In Russian].
13. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство. – М.: Медицина, 1990. [Avtandilov G.G. Medical morphometry: text book. – Moscow: Medicine, 1990. In Russian].
14. Трухачева Н.В. Медицинская статистика: учебное пособие. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2017. [Truhacheva N.V. Medical statistics: textbook. Rostov-on-Don: Phoenix, 2017. In Russian].
15. Походенько-Чудакова И.О., Флерьянович М.С., Карпенко Е.А. Сравнительная оценка динамики цитологической картины инфекционно-воспалительного очага у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области при различных подходах к послеоперационному лечению // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2020. – № 2. – С. 63–68. [Pohodenko-Chudakova I.O., Fleryanovich M.S., Karpenko E.A. A comparative assessment of the dynamics of cytological picture of an infectious-inflammatory focus in patients with maxillofacial furuncles under various approaches to postoperative treatment // *Kremlin Medicine Journal*. – 2020. – V. 2. – P. 63–68. In Russian].

**ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ-23 (FGF23) – НОВЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ****А.М. Алиева<sup>1</sup>, Т.В. Пинчук<sup>1\*</sup>, В.А. Кисляков<sup>1</sup>, Р.К. Валиев<sup>2</sup>, Р.А. Аракелян<sup>1</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>**<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логина»**FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF23) IS A NOVEL BIOLOGICAL MARKER IN HEART FAILURE****A.M. Alieva<sup>1</sup>, T.V. Pinchuk<sup>1\*</sup>, V.A. Kislyakov<sup>1</sup>, R.K. Valiev<sup>2</sup>, R.A. Arakelyan<sup>1</sup>, I.G. Nikitin<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia<sup>2</sup> Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia**E-mail:** doktor2000@inbox.ru**Аннотация**

В настоящее время фактор роста фибробластов-23 (FGF23) является одним из исследуемых биологических маркеров при сердечной недостаточности. Уровень FGF23 обычно анализируется как важный маркер для диагностики и оценки прогноза у пациентов с хронической болезнью почек. Было показано, что концентрация FGF23 в плазме крови значимо увеличивается по мере утяжеления хронической болезни почек, более того, она независимо связана с неблагоприятным исходом как у недиализных пациентов, так и у больных, получающих заместительную почечную терапию. Недавний систематический обзор и метаанализ 10 проспективных исследований (5 в общей популяции, 4 у пациентов с хронической болезнью почек, не нуждающихся в заместительной почечной терапии, и 1 у больных, находящихся на диализе) продемонстрировал связь между FGF23 и риском развития сердечной недостаточности. Роль FGF23 при заболеваниях сердца в настоящее время все еще непонятна, особенно эффекты, связанные не только со структурными изменениями в миокарде, но и с сердечной дисфункцией. Высокие циркулирующие уровни FGF23 были связаны с гипертрофией левого желудочка, эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом. Кроме того, остается неясным, играет ли FGF23 негативную роль в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, или высокие его показатели в крови являются следствием нарушений функций сердца. Необходимо дальнейшее, более глубинное понимание роли FGF23, а также будущие клинические исследования для определения диагностической, прогностической и, возможно, даже терапевтической значимости этого биологического маркера.

**Ключевые слова:** биологические маркеры, сердечная недостаточность, фактор роста фибробластов-23, левый желудочек, фракция выброса, сердечно-сосудистые события.

**Abstract**

Currently, fibroblast growth factor-23 (FGF23) is one of the biological markers under studies for heart failure. FGF23 levels are commonly assessed as an important marker for diagnosis and prognosis in patients with chronic kidney disease. It has been shown that FGF23 concentration in blood plasma significantly increases along with the severity of chronic kidney disease; moreover, this concentration is independently associated with unfavorable outcomes both in non-dialysis patients and in patients receiving renal replacement therapy. A recent systematic review and meta-analysis of 10 prospective trials (5 in general population, 4 in patients with chronic kidney disease who do not require replacement therapy, and 1 in patients on dialysis) have demonstrated an association between FGF23 and risk of heart failure. FGF23 role in heart diseases is still not understood, especially effects associated not only with structural changes in the myocardium, but also with cardiac dysfunction. High circulating levels of FGF23 were associated with left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. In addition, it remains unclear whether FGF23 plays a negative role in the development of adverse cardiovascular events or whether its high blood levels are a consequence of cardiac dysfunction. Better understanding of FGF23 role is needed, as well as future clinical trials are needed to determine diagnostic, prognostic, and possibly even therapeutic significance of this biological marker.

**Key words:** biological markers, heart failure, FGF23, left ventricle, ejection fraction, cardiovascular events.

**Ссылка для цитирования:** Алиева А.М., Пинчук Т.В., Кисляков В.А., Валиев Р.К., Аракелян Р.А., Никитин И.Г. Фактор роста фибробластов-23 (FGF23) – новый биологический маркер при сердечной недостаточности. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 1: 59–65.

Сердечная недостаточность (СН) является основной причиной заболеваемости и смертности и связанных с этим высоких финансовых затрат на здравоохранение [1]. Согласно эпидемиологическим данным, от СН страдают почти 5,7 млн американцев и более 23 млн человек во всем мире [2, 3].

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, доказавших свою эффективность в лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), таких как бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

(ИАПФ), продолжительность жизни пациентов растет весьма медленными темпами [4]. Так, в период с 2000 по 2012 г. в Англии абсолютная 5-летняя выживаемость при ХСН увеличилась всего лишь на 7,2% [5].

За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в изучении сердечно-сосудистых биологических маркеров. Ключевым стало внедрение в широкую клиническую практику исследования концентрации натрийуретических пептидов (НУП, англ. NUP), используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с ХСН [6]. В настоящее время оценка значений мозгового НУП (МНУП, англ. BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является «золотым стандартом» диагностики СН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, обусловленные влиянием многих факторов на их показатели, неоднозначность пороговых уровней и низкая информативность при СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) диктуют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных маркеров [7–10]. В настоящее время фактор роста фибробластов-23 (FGF23) является одним из исследуемых биомаркеров при СН.

**Цель представленного обзора** – рассмотреть FGF23 в качестве диагностического и прогностического маркера при СН.

### Методология поиска источников

Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct и включал источники, опубликованные с 1994 по 2021 г. Рассматривались зарубежные и отечественные статьи. Поиск проводился по следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, фактор роста фибробластов-23, heart failure, biomarkers, FGF23, а также их комбинациям.

### Строение и функции циркулирующих факторов роста фибробластов

Семейство FGF состоит из 22 членов, разделенных на семь подсемейств согласно их филогенетическому родству. На основании биологических функций выделяют паракринные, эндокринные и внутрикринные FGFs [11]. Паракринные FGFs связываются с рецепторами FGF (FGFR) на поверхности клетки, используя гепарансульфат в качестве кофактора, опосредующего локальную биологическую активность [12]. В отличие от паракринных FGFs эндокринные FGFs содержат Klotho-связывающий участок на C-концах (C-terminus); вследствие своей низкой аффинности связывания с гепарансульфатом эндокринные FGFs непосредственно секретируются в кровь и выполняют свои функции в качестве эндокринных гормонов в различных тканях.

Klotho – это мембранный белок с доказанной антивозрастной активностью. Идентифицированы три подтипа протеина:  $\alpha$ -Klotho,  $\beta$ -Klotho и  $\gamma$ -Klotho. Биологическая функция третьего члена –  $\gamma$ -Klotho – до сих пор остается неясной. Считается, что у млекопитающих  $\alpha$ -Klotho существует в двух формах *in vivo*: мембранный Klotho (mKlotho) и секретируемый Klotho (sKlotho). Секретируемые ферменты дезинтегрин и металлопротеиназа-10 (ADAM-10), ADAM-17 и фермент-1, расщепляющий белок-предшественник

$\beta$ -амилоида, могут разрезать внеклеточный домен mKlotho, который впоследствии генерирует sKlotho [13]. Альтернативный сплайсинг Klotho матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) также генерирует sKlotho [13]. Доказано, что белки  $\alpha$ -Klotho или  $\beta$ -Klotho являются корецепторами FGFR [14]. Внутрикринные FGFs не секретируются и выполняют свои биологические функции в одной и той же клетке [11]. Хотя не все FGFs эндогенно экспрессируются в сердце человека и грызунов [12], было показано, что FGF2, FGF3, FGF8, FGF9, FGF10, FGF16, FGF15/19, FGF21 и FGF23 действуют на сердце паракринно [13].

Ген FGF23 локализуется на 12-й хромосоме и состоит из 3 экзонов, которые кодируют белок, состоящий из 251 аминокислоты. FGF23 содержит сигнальный пептид, который состоит из 24 аминокислот, а также 154-аминокислотный N-терминальный пептид и C-терминальный рецептор, состоящий из 73 аминокислот [15]. FGF23 представляет собой белок костного происхождения с молекулярной массой порядка 32 кДа, который, как правило, участвует в регуляции гомеостаза фосфатов через FGF-рецептор 1 (FGF-R1) / корецептор  $\alpha$ -Klotho посредством передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназы в клетках проксимальных почечных канальцев и парашитовидных железах [16]. В почках FGF23 индуцирует выведение фосфата, снижает синтез кальцитриола и увеличивает его деградацию [17]. В парашитовидных железах FGF23 ингибирует синтез и секрецию паратиреоидного гормона парашитовидными железами [17]. Было показано, что FGF23 участвует в усилении реабсорбции натрия в дистальных почечных канальцах посредством повышенной экспрессии котранспортера хлорида натрия [18, 19]. Кроме того, в настоящее время имеются данные о возможном взаимодействии между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой и FGF23 в почках [16].

После удаления сигнального пептида и гликозилирования интактный FGF23 (iFGF23) секретируется в крови. iFGF23 может быть расщеплен на неактивные аминоконцевые фрагменты (приблизительно 18 кДа) и карбоксиконцевые фрагменты (сFGF23) (приблизительно 12 кДа), а последний может конкурировать с iFGF23 за связывание с FGFR, тем самым осуществляя определенные биологические функции [20].

В сердце Klotho экспрессируется в синоатриальном узле, но уровень его мРНК в миокарде крайне низок. Исследования с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) или секвенирования РНК подтвердили низкие уровни или даже отсутствие мРНК Klotho в сердцах мышей и людей [20, 21]. Такие результаты могут указывать на то, что действие FGF23 и Klotho на сердечную ткань отличается от его действий на почки и парашитовидные железы [20, 21].

### FGF23 и сердечная недостаточность

FGF23 был впервые обнаружен при мутации гена у пациентов с аутосомно-доминантным гипофосфатемическим рахитом или X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом, что приводило к повышению его уровня в сыворотке крови [22]. Открытие FGF23 произвело революцию в нашем понимании минерального обмена. Многоуровневая обратная связь и кинетика гормональных действий в костях, почках и системе

паращитовидной секреции позволяют контролировать экспрессию или действие минерально-костных компонентов, таких как фосфаты, паратиреоидный гормон и витамин D [23]. Изменения в любом из этих компонентов приводят к дисбалансу обратной связи, изменяя циркулирующие их уровни и затрагивая несколько органов, включая сердце [24]. Например, при хронической болезни почек (ХБП) уровни фосфатов в сыворотке увеличиваются и стимулируют синтез FGF23, вызывая повышение паратиреоидного гормона и дефицит витамина D, что может привести к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям (ССС), таким как гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и СН [24–26].

Системные уровни FGF23 обычно позиционируются как важный биомаркер для оценки минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП. Было показано, что концентрация FGF23 в плазме значимо увеличивается по мере утяжеления ХБП, более того, она независимо связана с более неблагоприятным исходом как у гемодиализных пациентов, так и у больных, получающих заместительную почечную терапию [27, 28]. Недавний систематический обзор и метаанализ 10 проспективных исследований (5 в общей популяции, 4 у пациентов с ХБП, не нуждающихся в заместительной почечной терапии, и 1 у больных, находящихся на диализе) продемонстрировал связь между FGF23 и риском развития СН [29].

Роль FGF23 при патологии сердца в настоящее время до конца не определена, особенно процессы, связанные не только со структурными изменениями в миокарде, но и с сердечной дисфункцией. Высокие циркулирующие уровни FGF23 были связаны с гипертрофией ЛЖ, эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом [30]. Кроме того, остается непонятным, играет ли FGF23 негативную роль в развитии неблагоприятных ССС, или высокие его уровни в плазме являются простым следствием нарушений функции сердца [31].

Было показано, что повышение уровней циркулирующего FGF23 имеет сильную связь с СН [30, 32–35]. I. Andersen и соавт. проанализировали сывороточный уровень FGF23 у пациентов с СН по сравнению со здоровыми людьми и показали, что уровни FGF23 были значительно выше у пациентов [36]. Эти авторы также сравнили внутрисердечные уровни экспрессии FGF23 между пациентами с СН и здоровыми добровольцами, но никаких различий обнаружено не было. Представленные результаты свидетельствуют о том, что увеличение уровня FGF23 в плазме, но не в самом сердце, может играть важную роль в развитии СН. Однако, поскольку FGF23 может быть синтезирован на внутрисердечном уровне при патологических или стрессовых обстоятельствах, таких как инфаркт миокарда, вклад сердечного FGF23 должен быть дополнительно изучен [37].

Кроме того, R. Giuseppe и соавт. было показано, что связь между уровнями FGF23 и развитием СН не зависит от других установленных маркеров, таких как, например, NT-proBNP [38]. J. Ix и соавт. продемонстрировали, что эта связь была сильнее при нарушении функции почек, возможно, из-за чрезвычайно высоких уровней FGF23 в сыворотке крови, обнаруженных у данной категории больных [39, 40].

Многими учеными продемонстрирована корреляция высоких показателей FGF23 в плазме со сниженной ФВ ЛЖ (< 40%), что указывает на то, что высокие уровни FGF23 напрямую связаны с систолической дисфункцией ЛЖ [41–45].

Кроме того, также было показано, что высокие показатели FGF23 в плазме связаны с альбуминурией при ХБП, которая часто встречается при СН с уменьшенной ФВ ЛЖ (HFrEF), но не при СН с сохраненной ФВ (HFpEF) [46]. Тем не менее в нескольких работах показано, что повышенные уровни FGF23 связаны как с HFpEF [47–50], так и с HFrEF [51, 52]. Было показано, что повышение уровней FGF23 было связано с высокими функциональными классами (ФК) СН согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [44, 53] и, следовательно, с более тяжелыми нарушениями функции сердца и более тяжелыми стадиями ХСН.

В 2018 г. ученые из Норвегии установили, что FGF23 обладает прогностической ценностью, но не улучшает диагностическую точность по сравнению с определением концентрации NT-proBNP у пациентов с острой СН [54].

В 2018 г. E. Akhbarue и соавт. исследовали связь FGF23 в сыворотке крови с возникновением СН в когорте 2858 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) (возраст  $65,6 \pm 9,5$  лет, 46,2% мужчин), участвовавших в мультиэтническом исследовании атеросклероза (MESA). Ученые оценивали связь исходного уровня FGF23 в сыворотке крови с возникновением СН в течение 14-летнего периода наблюдения и влияние терапии ИАПФ/антагонистами рецепторов ангиотензина II (БРА) на этот риск. Также изучали взаимосвязь FGF23 с активностью альдостерона и ренина плазмы в случайной подгруппе всей когорты MESA ( $n = 1,642$ ). Ни у одного из обследованных пациентов не было сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в начале исследования, у 829 пациентов была ХБП (определяемая на основании соотношения альбумина/креатинина в моче  $\geq 30$  мг/г или расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,72м<sup>2</sup>). Авторы сообщили, что более высокие концентрации FGF23 в сыворотке связаны с повышением риска развития СН на 63% (отношение рисков (ОР) 1,63, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–2,36 на 1 единицу увеличения логарифмически преобразованного FGF23), что сохраняется после исключения из анализа больных с ХБП (ОР 1,94, 95% ДИ 1,10–3,43). Не было отмечено влияния терапии ИАПФ/БРА на этот риск. В моделях многомерной линейной регрессии не выявлено связи между FGF23 и активностью альдостерона или ренина плазмы. Кроме того, добавление показателя FGF23 как к демографическим, так и к клиническим факторам, включающим предшествующее ССЗ, добавило значительную прогностическую ценность для СН. В моделях многомерной линейной регрессии не было никакой связи между FGF23 и активностью альдостерона или ренина плазмы. Авторы заключили, что более высокие уровни FGF23 связаны со значительно повышенным риском развития СН при АГ, но этот риск не зависит от назначенной терапии; FGF23 может быть полезным маркером риска СН у пациентов с АГ [55].

Целью исследования немецких ученых явилась оценка уровней FGF23, измеренных в костном мозге (FGF23-ВМ) и в периферической крови (FGF23-Р) у пациентов с ХСН. Были определены показатели FGF23-Р и FGF23-ВМ у 203 больных с СН (85% мужчин, средний возраст 61,3 года) с ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$ . Контрольная группа состояла из 48 здоровых добровольцев (48% мужчин, средний возраст 39,2 года). Медиана периода наблюдения составила 1673 дня. Уровни FGF23-Р и FGF23-ВМ были статистически достоверно значимо выше у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми людьми. Показатели FGF23-ВМ были достоверно выше, чем FGF23-Р, как у пациентов с ХСН, так и у здоровых людей в контрольной группе. FGF23-Р и FGF23-ВМ значимо коррелировали с ФВ ЛЖ ( $r = -0,37$  и  $r = -0,33$  соответственно), концентрациями NT-proBNP ( $r = 0,57$  и  $r = 0,6$  соответственно), ФК СН NYHA ( $r = 0,28$  и  $r = 0,25$  соответственно) и расчетной СКФ ( $r = -0,43$  и  $r = -0,41$  соответственно) (для всех  $p < 0,001$ ) и были независимо связаны со смертностью от всех причин у данной категории больных [44].

В 2020 г. С. Роу было проведено исследование по оценке FGF23 у пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ (HFpEF). Были обследованы 143 пациента ( $78 \pm 8$  лет, 61% женщины) и 31 пациент из контрольной группы людей того же возраста и пола ( $75 \pm 6$  лет, 61% женщины). Медиана FGF23 была значительно выше у пациентов с HFpEF по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Среди больных с HFpEF более высокие уровни FGF23 были связаны с женским полом, более высокой частотой фибрилляции предсердий, более низким гемоглобином, ухудшением почечной функции и более высокими значениями NT-proBNP ( $p < 0,05$  для всех). Пациенты с более высокими уровнями FGF23 имели больший объем левого предсердия, худшую систолическую функцию правого желудочка и более выраженную степень фиброза согласно данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ( $p < 0,05$  для всех). FGF23 умеренно коррелировал с фракцией внеклеточного объема (ECV) согласно проведенной МРТ ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ) [50].

Проспективное обсервационное исследование Р. Kanagala и соавт. было направлено на оценку FGF23 у пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ (HFpEF) и его связи с воспалением, функцией почек, клиническими и визуальными характеристиками, переносимостью физических нагрузок и прогнозом. Были обследованы 172 пациента (HFpEF  $n = 130$ ; контрольная группа  $n = 42$ , возраст  $73 \pm 9$  лет, 50% женщины), которым проводились забор биомаркеров плазмы, эхокардиография (ЭхоКГ), МРТ и тест 6-минутной ходьбы (6MWT). Первичной конечной точкой была совокупность смерти от всех причин или госпитализация по поводу СН. FGF23 был выше в группе HFpEF по сравнению с контролем (62 [42–105] против 34 [22–41] пг/мл,  $p < 0,0001$ ). При HFpEF отмечена корреляция маркера с ФК NYHA ( $r = 0,308$ ), меньшей переносимостью физической нагрузки (расстояние 6MWT:  $r = -0,345$ ) и показателями крови (высокочувствительным С-реактивным белком ( $r = 0,207$ ), миелопероксидазой ( $r = 0,311$ ), остеопротегерином ( $r = 0,446$ ), мочевиной ( $r = 0,267$ ), креатинином ( $r = 0,351$ )), расчетной

СКФ ( $r = -0,367$ ) и E/e' по данным ЭхоКГ ( $r = 0,298$ );  $p < 0,05$ . После моделирования многомерной линейной регрессии FGF23 оставался независимо связанным с более коротким расстоянием 6MWT ( $p = 0,012$ ) в дополнение к возрасту, индексу массы тела и более низкому гемоглобину. В течение периода наблюдения (в среднем 1428 дней) у пациентов с HFpEF было зарегистрировано 61 неблагоприятное событие (21 смерть, 40 госпитализаций по поводу СН). В многомерном регрессионном анализе Кокса FGF23 (скорректированное ОР 1,665, 95% ДИ 1,284–2,160;  $p < 0,0001$ ), BNP (ОР 1,433, 95% ДИ 1,053–1,951;  $p = 0,022$ ) и предшествующая госпитализация в связи с СН (ОР 2,058, 95% ДИ 1,074–3,942;  $p = 0,030$ ) были независимыми предикторами неблагоприятных ССС [49].

В 2020 г. в многоцентровом протоколе с участием 622 пациентов с СН в возрасте  $\geq 60$  лет определяли уровни iFGF23 и cFGF23 исходно, а также через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. В нескорректированном анализе cFGF23 достоверно предсказал все неблагоприятные ССС, связанные с СН, во все периоды наблюдения. Прогностическая ценность исходного показателя iFGF23 была меньше и статистически не значима. После многопараметрической корректировки связь между уровнями cFGF23, iFGF23 и неблагоприятными ССС потеряла статистическую значимость, за исключением показателя cFGF23 на 3-м месяце. В целом пациенты с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ имели более высокие уровни iFGF23 и cFGF23, чем больные со сниженной ФВ ЛЖ. Уровни значительно снизились в течение первых 3 месяцев у пациентов с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ, но не претерпели значительных изменений со временем у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Авторы пришли к выводу, что FGF23 имеет ограниченное значение с точки зрения прогнозирования риска у данной категории пожилых больных с СН; потенциально неоднородные роли FGF23 в разных группах в зависимости от ФВ ЛЖ заслуживают дальнейшего изучения [56].

Одноцентровое когортное исследование, проведенное итальянским профессором N. Pramong и соавт., было направлено на изучение обсуждаемого нами биологического маркера у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации СН. cFGF23 в плазме измеряли на уровне приемного отделения и через 24 часа после установки клинического диагноза. В исследование были включены 62 пациента, у 45% диагностировано острое почечное повреждение (ОПП). Пациенты, у которых развилось ОПП, имели значительно более высокие исходные уровни cFGF23 в плазме крови по сравнению с пациентами, у которых не развивалось ОПП (среднее значение 1258,5 (57,2, 15 850) против 230,2 (68,515 850) RU/ml (relative unit – относительная единица на миллилитр),  $p = 0,005$ ). Исходный показатель cFGF23 для прогнозирования ОПП составил 450 RU/ml (чувствительность и специфичность – 71,4% и 61,8% соответственно). Таким образом, cFGF23 в плазме может служить новым биомаркером прогноза развития ОПП у пациентов с декомпенсированной СН; эти результаты требуют подтверждения в более крупномасштабных когортных исследованиях [57].

В 2021 г. показатели FGF23 в сыворотке крови были оценены у 139 пациентов, поступивших в больницу по

поводу острой СН. В последующем больные наблюдались в течение 12 месяцев. Для оценки одногодичной выживаемости использовалась Сиэтлская модель СН (SHF). Уровни FGF23 коррелировали с тяжестью СН и были тесно связаны с одногодичной летальностью. Связь между смертностью в течение года и уровнем FGF23, определенным в первый день после госпитализации, сохранилась и после многопараметрической статистической корректировки (ОР 15,07, 95% ДИ 1,75–129,79;  $p = 0,014$ ). Уровни FGF23 предсказывали смертность с той же точностью, что и модель SHF, как при лабораторной оценке в первый день, так и во второй день после госпитализации (FGF23 первый день: площадь под кривой (AUC) 0,784, 95% ДИ 0,669–0,899; FGF23 второй день: AUC 0,766, 95% ДИ 0,631–0,901; SHF: AUC 0,771, 95% ДИ 0,651–0,891) [58].

В том же году сотрудники отделений нефрологии, кардиологии и кафедры нефрологии, трансплантологии, ревматологии, гериатрии Венского медицинского университета оценивали уровни iFGF23 и cFGF23, проводили тест на ингибирование кальцификации (T50-test) в когорте из 306 пациентов с HFrEF. Связь с общей и сердечно-сосудистой смертностью была проанализирована с помощью анализа выживаемости и моделей регрессии Кокса. После среднего периода наблюдения 3,2 года (25–75-й перцентиль: 2,0–4,9 года) 76 (24,8%) пациентов умерли от ССЗ, а 114 (37,3%) пациентов – от других причин. У 139 (45,4%) пациентов была диагностирована СН ишемического генеза, у 167 (54,6%) – неишемическая HFrEF. Пациенты с ишемической HFrEF с самым низким T50-тертилем имели значительно большую двухлетнюю сердечно-сосудистую смертность по сравнению с пациентами с более высокими тертилями ( $p = 0,011$ ). При ишемической, но не при неишемической HFrEF T50 был достоверно связан с сердечно-сосудистой смертностью в однофакторном ( $p = 0,041$ ) и полностью скорректированном ( $p = 0,046$ ) регрессионном анализе Кокса. Выявленные ассоциации iFGF23 и cFGF23 с общей и сердечно-сосудистой смертностью в одномерном регрессионном анализе Кокса не оставались значимыми после поправки на другие факторы [59].

В 2021 г. американские врачи S. Paul и соавт. опубликовали результаты научной работы, посвященной анализу FGF23 у людей среднего возраста. Ученые измеряли уровни cFGF23 и iFGF23 у 3151 человека (средний возраст  $45 \pm 4$  лет), принявшего участие в исследовании CARDIA. Были использованы отдельные модели пропорциональных рисков Кокса для изучения ассоциаций cFGF23 и iFGF23 с ССЗ и смертностью, а также последовательная коррекция модели с учетом социально-демографических, клинических и лабораторных факторов. Всего за период наблюдения 7,6 лет произошло 157 случаев ССЗ и 135 случаев смерти. В полностью скорректированных моделях не было статистически значимых ассоциаций FGF23 с развитием ССЗ (ОР на удвоение cFGF23 1,14, 95% ДИ 0,97–1,34; ОР на удвоение iFGF23 0,76, 95% ДИ 0,57–1,02) или с общей летальностью (ОР на удвоение cFGF23 1,17, 95% ДИ 1,00–1,38; ОР на удвоение iFGF23 0,86, 95% ДИ 0,64–1,17). Большее значение cFGF23 было связано с более высоким риском госпитализации по поводу СН (ОР на удвоение cFGF23 1,52, 95%

ДИ 1,18–1,96), но не с ишемической болезнью сердца или инсультом, тогда как для iFGF23 не выявлены связи. Авторы заключили, что у пациентов среднего возраста с небольшим количеством сопутствующих заболеваний более высокие cFGF23 и iFGF23 не были независимо ассоциированы с повышенным риском неблагоприятных ССЗ или смертью; более высокий cFGF23 был независимо связан с повышенным риском госпитализаций, связанных с СН [60].

### Заключение

Поиск новых биологических маркеров, изучение их патофизиологической роли и изменения их уровня под действием различных вариантов лечения позволяют глубже понять патогенетические аспекты развития и течения СН [6–8]. Новые биомаркеры, такие как фактор роста фибробластов-23, адrenomедуллин, маркер фиброза галектин-3, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-SX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина и другие, все больше находят свое место в реальной клинической практике. В настоящее время мы располагаем современными технологиями для идентификации новых биологических маркеров. Следующим закономерным шагом, вероятнее всего, станет создание мультимаркерной модели. Конечно же, для этого нам потребуются совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Возможности этой области огромны не только для обнаружения новых биологических маркеров, но и для возможного прогресса в лечении СН. Необходимо дальнейшее более глубинное понимание роли фактора роста фибробластов-23, а также будущие клинические исследования для определения диагностической, прогностической и, возможно, терапевтической значимости данного маркера.

### Литература

1. Kayki-Mutlu G., Papazisi O., Palmen M. et al. Cardiac and vascular  $\alpha$ 1-adrenoceptors in congestive heart failure: a systematic review // *Cells*. – 2020. – V. 9. – № 11. – P. 2412.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2016. – V. 133. – № 4. – P. e38–e360.
3. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – № 11. – С. 311–374. [Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M. et al. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure // *Russian Journal of Cardiology*. – 2020. – № 11. – P. 311–374. In Russian].
4. Ziaeeian B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure // *Nat Rev Cardiol*. – 2016. – V. 13. – № 6. – P. 368–378.
5. Taylor C.J., Ordycey-Mena J.M., Roalfe A.K. et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study // *BMJ*. – 2019. – V. 364. – P. 1223.
6. Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий

- и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 4. – С. 101–108. [Gasparyan A.Z., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure // Kardiologiia. – 2020. – V. 60. – № 4. – P. 101–108. In Russian].
7. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // Архив внутренней медицины. – 2018. – Т. 8. – № 5. – С. 333–345. [Aliyeva A.M., Reznik E.V., Gasanova E.T. et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure // The Russian Archives of Internal Medicine. – 2018. – V. 8. – № 5. – P. 333–345. In Russian].
  8. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – № 6. – С. 522–526. [Aliyeva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure // Consilium Medicum. – 2021. – V. 23. – № 6. – P. 522–526. In Russian].
  9. Itoh N., Ornitz D.M. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families // Trends Genets. – 2004. – V. 20. – № 11. – P. 563–569.
  10. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В. и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – № 5. [Aliyeva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V. et al. Fractalkin and cardiovascular disease // Consilium Medicum. – 2020. – V. 22. – № 5. In Russian].
  11. Brewer J.R., Mazot P., Soriano P. Genetic insights into the mechanisms of Fgf signaling // Genes Dev. – 2016. – V. 30. – № 7. – P. 751–771.
  12. Spivak-Kroizman T., Lemmon M.A., Dikic I. et al. Heparin-induced oligomerization of FGF molecules is responsible for FGF receptor dimerization, activation, and cell proliferation // Cell. – 1994. – V. 79. – № 6. – P. 1015–1024.
  13. Leifheit-Nestler M., Haffner D. Paracrine effects of FGF23 on the heart // Front Endocrinol. – 2018. – V. 9. – P. 278.
  14. Urakawa I., Yamazaki Y., Shimada T. et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 // Nature. – 2006. – V. 444. – № 7120. – P. 770–774.
  15. Melnik A. Protein Klotho and FGF23 fibroblasts growth factor as markers of chronic renal disease // Kidneys. – 2017. – V. 6. – № 3. – P. 132–138.
  16. Garcia-Fernandez N., Lavilla J., Martín P.L. et al. Increased fibroblast growth factor 23 in heart failure: biomarker, mechanism, or both? // Am J Hypertens. – 2019. – V. 32. – № 1. – P. 15–17.
  17. Martin A., David V., Quarles L.D. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways // Physiol Rev. – 2012. – V. 92. – № 1. – P. 131–155.
  18. Andrukhova O., Slavic S., Smorodchenko A. et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure // EMBO Mol Med. – 2014. – V. 6. – № 6. – P. 744–759.
  19. Erben R.G., Andrukhova O. FGF23 regulation of renal tubular solute transport // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2015. – V. 24. – № 5. – P. 450–456.
  20. Bao J.F., Hu P.-P., She Q.-Y. et al. A land of controversy: fibroblast growth factor-23 and uremic cardiac hypertrophy // J Am Soc Nephrol. – 2020. – V. 31. – № 7. – P. 1423–1434.
  21. Rodelo-Haad C., Santamaria R., Mucoz-Castaceda J.R. et al. FGF23, biomarker or target? // Toxins. – 2019. – V. 11. – № 3. – P. 175.
  22. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23 // Nat Genet. – 2000. – V. 26. – № 3. – P. 345–348.
  23. Blau J.E., Collins M.T. The PTH-Vitamin D-FGF23 axis // Rev Endocr Metab Disord. – 2015. – V. 16. – № 2. – P. 165–174.
  24. Navarro Garcia J.A., Fernández-Velasco M., Delgado C. et al. PTH, vitamin D, and the FGF23-klotho axis and heart: going beyond the confines of nephrology // Eur J Clin Invest. – 2018. – V. 48. – № 4. – P. e12902.
  25. Милованова Л.Ю., Добросмыслов И.А., Милованов Ю.С. и др. Нарушение соотношения сывороточных уровней фактора роста фибробластов-23 (FGF-23)/растворимой формы белка Клото (sKlotho)/гликопротеина склеростина – новый маркер поражения сердечно-сосудистой системы у больных хронической болезнью почек, получающих лечение ГД или ГДФ // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 6. – С. 48–54. [Milovanova L.Yu., Dobrosmyslov I.A., Milovanov Yu.S. et al. Violation of the ratio of serum levels of fibroblast growth factor-23 (FGF-23)/soluble protein Klotho (sKlotho)/glycoprotein sclerostin is a new marker of cardiovascular damage in patients with chronic kidney disease receiving treatment with HD or HDF // Therapeutic archive. – 2018. – V. 90. – № 6. – P. 48–54. In Russian].
  26. Mathew J.S., Sachs M.C., Katz R. et al. Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS) // Circulation. – 2014. – V. 130. – № 4. – P. 298–307.
  27. Larsson T., Nisbeth U., Ljunggren O. et al. Circulating concentration of FGF23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers // Kidney Int. – 2003. – V. 64. – № 6. – P. 2272–2279.
  28. De Borst M.H., Vervloet M.G., ter Wee P.M., Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease // J Am Soc Nephrol. – 2011. – V. 22. – № 9. – P. 1603–1609.
  29. Marthi A., Donovan K., Haynes R. et al. Fibroblast growth factor-23 and risks of cardiovascular and noncardiovascular diseases: a meta-analysis // J Am Soc Nephrol. – 2018. – V. 29. – № 7. – P. 2015–2027.
  30. Lutsey P.L., Alonso A., Selvin E. et al. Fibroblast growth factor 23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study // J Am Heart Assoc. – 2014. – V. 3. – № 3. – P. e000936.
  31. Vázquez-Sánchez S., Poveda J., Navarro-García J.A. et al. An overview of FGF23 as a novel candidate biomarker of cardiovascular risk // Front Physiol. – 2021. – V. 12. – P. 632260.
  32. Kestenbaum B., Sachs M.C., Hoofnagle A.N. et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular disease in the general



- population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Circ Heart Fail.* – 2014. – V. 7. – № 3. – P. 409–417.
33. Ferreira J.P., Verdonchot J., Collier T. et al. Proteomic bioprofiles and mechanistic pathways of progression to heart failure: the HOMAGE study // *Circ Heart Fail.* – 2019. – V. 12. – № 5. – P. e005897.
  34. Ferreira J.P., Sharma A., Mehta C. et al. Multi-proteomic approach to predict specific cardiovascular events in patients with diabetes and myocardial infarction: findings from the EXAMINE trial // *Clin Res Cardiol.* – 2021. – V. 110. – № 7. – P. 1006–1019.
  35. Robinson-Cohen C., Shlipak M., Sarnak M. et al. Impact of race on the association of mineral metabolism with heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – V. 105. – № 4. – P. e1144–e1151.
  36. Andersen I.A., Huntley B.K., Sandberg S.S. et al. Elevation of circulating but not myocardial FGF23 in human acute decompensated heart failure // *Nephrol Dial Transplant.* – 2016. – V. 31. – № 5. – P. 767–772.
  37. Andrukhova O., Slavic S., Odörfer K.I., Erben R.G. Experimental myocardial infarction upregulates circulating fibroblast growth factor 23 // *J Miner Res.* – 2015. – V. 30. – № 10. – P. 1831–1839.
  38. Di Giuseppe R., Kühn T., Hirche F. et al. Plasma fibroblast growth factor 23 and risk of cardiovascular disease: results from the EPIC-Germany case-cohort study // *Eur J Epidemiol.* – 2015. – V. 30. – № 2. – P. 131–141.
  39. Ix J.H., Katz R., Kestenbaum B.R. et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study) // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – V. 60. – № 3. – P. 200–207.
  40. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2012. – V. 82. – № 7. – P. 737–747.
  41. Shibata K., Fujita S.-I., Morita H. et al. Association between circulating fibroblast growth factor 23,  $\alpha$ -Klotho, and the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass in cardiology inpatients // *PLoS One.* – 2013. – V. 8. – № 9. – P. e73184.
  42. Agarwal I., Ide N., Ix J.H. et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiac structure and function // *J Am Heart Assoc.* – 2014. – V. 3. – № 1. – P. e000584.
  43. Poelzl G., Trenkler C., Kliebhan J. et al. FGF23 is associated with disease severity and prognosis in chronic heart failure // *Eur J Clin Invest.* – 2014. – V. 44. – № 12. – P. 1150–1158.
  44. Von Jeinsen B., Sopova K., Palapies L. et al. Bone marrow and plasma FGF23 in heart failure patients: novel insights into the heart–bone axis // *ESC Heart Fail.* – 2019. – V. 6. – № 3. – P. 536–544.
  45. Song T., Fu Y., Wang Y. et al. FGF23 correlates with endocrine and metabolism dysregulation, worse cardiac and renal function, inflammation level, stenosis degree, and independently predicts in-stent restenosis risk in coronary heart disease patients underwent drug-eluting-stent PCI // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2021. – V. 21. – № 1. – P. 1–10.
  46. Naylor M., Larson M.G., Wang N. et al. The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction // *Eur J Heart Fail.* – 2017. – V. 19. – № 5. – P. 615–623.
  47. Almahmoud M.F., Soliman E.Z., Bertoni A.G. et al. Fibroblast growth factor 23 and heart failure with reduced versus preserved ejection fraction: MESA // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – V. 7. – № 18. – P. e008334.
  48. Van De Wouw J., Broekhuizen M., Sorop O. et al. Chronic kidney disease as a risk factor for heart failure with preserved ejection fraction: a focus on microcirculatory factors and therapeutic targets // *Front Physiol.* – 2019. – V. 10. – P. 1108.
  49. Kanagala P., Arnold J.R., Khan J.N. et al. Fibroblast growth factor 23 in heart failure with preserved ejection fraction: relation to exercise capacity and outcomes // *ESC Heart Fail.* – 2020. – V. 7. – № 6. – P. 4089–4099.
  50. Roy C., Lejeune S., Slimani A. et al. Fibroblast growth factor 23: a biomarker of fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction // *ESC Heart Fail.* – 2020. – V. 7. – № 5. – P. 2494–2507.
  51. Koller L., Kleber M.E., Brandenburg V.M. et al. Fibroblast growth factor 23 is an independent and specific predictor of mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction // *Circ Heart Fail.* – 2015. – V. 8. – № 6. – P. 1059–1067.
  52. Gruson D., Ferracin B., Ahn S.A. et al. Head to head comparison of intact and C-terminal fibroblast growth factor 23 in heart failure patients with reduced ejection fraction // *Int J Cardiol.* – 2017. – V. 248. – P. 270–273.
  53. Wohlfahrt P., Melenovsky V., Kotrc M. et al. Association of fibroblast growth factor-23 levels and angiotensin-converting enzyme inhibition in chronic systolic heart failure // *JACC Heart Fail.* – 2015. – V. 3. – № 10. – P. 829–839.
  54. Lyngbakken M.N., Pervez M.O., Brynildsen J. et al. Fibroblast growth factor 23 in patients with acute dyspnea: Data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 2 Study // *Clin Biochem.* – 2018. – V. 52. – P. 41–47.
  55. Akhabue E., Vu T.-H.T., Vaidya A. et al. Fibroblast growth factor-23, heart failure risk, and renin-angiotensin-aldosterone-system blockade in hypertension: the MESA study // *Am J Hypertens.* – 2019. – V. 32. – № 1. – P. 18–25.
  56. Stöhr R., Brandenburg V.M., Heine G.H. et al. Limited role for fibroblast growth factor 23 in assessing prognosis in heart failure patients: data from the TIME CHF trial // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – V. 22. – № 4. – P. 701–709.
  57. Pramong N., Gojasevi P., Suttipongkeat S. et al. Diagnostic accuracy of fibroblast growth factor 23 for predicting acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure // *Nephrology.* – 2021. – V. 26. – № 2. – P. 126–133.
  58. Cornelissen A., Florescu R., Kneizeh K. et al. Intact fibroblast growth factor 23 levels and outcome prediction in patients with acute heart failure // *Sci Rep.* – 2021. – V. 11. – № 1. – P. 1–10.
  59. Bojic M., Koller L., Cejka D. et al. Propensity for calcification in serum associates with 2-year cardiovascular mortality in ischemic heart failure with reduced ejection fraction // *Front Med.* – 2021. – V. 8. – P. 648.
  60. Paul S., Wong M., Akhabue E. et al. Fibroblast growth factor 23 and incident cardiovascular disease and mortality in middle aged adults // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – V. 10. – № 16. – P. e020196.

**ГОРМОНЫ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ В ЛЕЧЕНИИ АКНЕ****Н.В. Грязева<sup>1\*</sup>, А.В. Тамразова<sup>1</sup>, Е.Б. Александрова<sup>2</sup>**<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва<sup>2</sup> ФГБУ «Поликлиника № 5» Управления делами Президента РФ, Москва**HORMONES AS AN ADDITIONAL THERAPEUTIC TARGET IN ACNE CARE****N.V. Gryazeva<sup>1\*</sup>, A.V. Tamrazova<sup>1</sup>, E.B. Alexandrova<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia<sup>2</sup> Polyclinic No 5 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia**E-mail:** tyndrik@yandex.ru**Аннотация**

Акне является одной из самых частых патологий, наблюдаемых на дерматологическом приеме. Несмотря на многолетний опыт изучения данного заболевания, а также наличие внушительного арсенала терапевтических модальностей, в практике дерматовенеролога до сих пор встречаются пациенты, не отвечающие на стандартные методы лечения. Роль гормонов в патогенезе акне не вызывает сомнений, что делает их перспективной терапевтической мишенью. Европейские гайдлайны рекомендуют гормональную терапию вместе с местными или системными антибиотиками при тяжелом пустулезном и умеренном узловато-кистозном акне в качестве альтернативы изотретиноину. Пероральные кортикостероиды в высоких дозах могут помочь пациентам с воспалительными признаками акне, несмотря на любые гормональные причины, в то время как пероральные низкие дозы стероидов подавляют активность надпочечников у пациентов с доказанной гиперактивностью надпочечников. Метформин используется для лечения акне при синдроме поликистозных яичников, HAIR-AN-синдроме, ожирении и биохимических признаках гиперинсулинемии. Понимание метаболизма гормонов в организме человека поможет подобрать наиболее эффективное лечение. Важно знать о доступных гормональных препаратах, оптимальных способах их применения и их относительных и абсолютных противопоказаниях.

**Ключевые слова:** акне, гормоны, спиронолактон, КОК, эстроген, прогестерон.

**Abstract**

Acne is one of the most common pathologies seen in dermatological practice. Despite a multi-year experience in treating this disease, as well as despite the impressive arsenal of therapeutic options, dermatovenerologists still meet cases when patients do not respond to standard care. The role of hormones in acne pathogenesis is quite obvious what makes hormones a promising therapeutic target. European guidelines recommend hormonal therapy in conjunction with topical or systemic antibiotics in severe pustular and moderate cystic nodular acne as an alternative to Isotretinoin. High-dose oral corticosteroids may help patients with inflammatory processes in acne irrespective of any hormonal cause, while low-dose oral steroids suppress adrenal activity in patients with proven adrenal overactivity. Metformin is used to treat acne in polycystic ovary syndrome (PCOS), HAIR-AN syndrome, obesity and biochemical signs of hyperinsulinemia. Better understanding of hormonal metabolism in human body will help to choose the most effective curative modality. It is important to know what hormonal preparations are available, which are the optimal ways of their administration as well as their relative and absolute contraindications.

**Key words:** acne, hormones, spironolactone, combined oral contraceptives, estrogen, progesterone.

*Ссылка для цитирования: Грязева Н.В., Тамразова А.В., Александрова Е.Б. Гормоны как дополнительная терапевтическая мишень в лечении акне. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 66–70.*

**Введение**

Вульгарные угри — одно из самых распространенных дерматологических заболеваний в мире, поражающее до 85% молодого населения [1]. Необходимость сокращения использования антибиотиков, широкий спектр побочных эффектов ретиноидов, а также наличие резистентности к ряду топических средств у ряда пациентов создают предпосылки для использования дополнительных терапевтических мишеней при лечении акне.

Участие гормонов в патогенезе акне не вызывает сомнений, а также подтверждается большим количеством синдромов, при которых гормональный дисбаланс неразрывно

связан с появлением угрей (синдром поликистоза яичников (СПКЯ), синдром Кушинга, врожденная гиперплазия надпочечников, САНА (себорея, акне, гирсутизм и/или андрогенетическая алопеция) и т.д.) [2]. Напротив, у нечувствительных к андрогенам людей не развивается акне [3]. Повышенная чувствительность сальных желез к циркулирующим андрогенам считается основным фактором развития угрей [1]. Тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ) связывают ядерные рецепторы андрогенов, которые затем взаимодействуют с дезоксирибонуклеиновой кислотой в ядре сальных клеток и в конечном итоге регулируют гены, участвующие в липогенезе и пролиферации клеток [4].

### Гормоны, играющие роль в патогенезе акне

В патогенезе акне играют роль такие гормоны, как андрогены, эстрогены, прогестерон, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1, кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), аденокортикотропный гормон (АКТГ), меланокортины, глюкокортикостероиды и гормон роста [5].

*Андрогены* оказывают наибольшее влияние на регуляцию продукции себума [6]. Самыми сильными среди них являются тестостерон и дегидротестостерон. Однако остальные андрогены также имеют значение. В надпочечниках синтезируется дегидроэпиандростерон (ДГЭА), в надпочечниках и яичниках — андростендион. 5-альфа-редуктаза, находящаяся в инфундибулярном себоците, может конвертировать тестостерон в ДГТ, который сильнее в 5–10 раз [7].

*Прогестерон*, рецепторы к которому находятся в базальных кератиноцитах, ингибирует 5-альфа-редуктазу, что обуславливает обострения акне во время периода менструации у женщин и увеличение продукции себума при повышении уровня данного гормона в крови [8].

*Эстроген* в высокой дозе действует по принципу отрицательной обратной связи на гонадную ось, что приводит к уменьшению размеров сальных желез и снижению образования кожного сала. Рецептор эстрогена ER $\alpha$  найден только в себоцитах, в то время как ER $\beta$  — в себоцитах, кератиноцитах, меланоцитах, фибробластах кожи, эндотелиальных клетках и адипоцитах [3].

Эстроген влияет на продукцию себума разными путями: по принципу отрицательной обратной связи; увеличивая синтез печенью глобулин-связывающих половых гормонов (ГСПГ), тем самым снижая уровень тестостерона; конкурентно снижая действие тестостерона на себоцит; влияя на генетическое регулирование сальной железы и формирование себума [9].

*Инсулин* стимулирует рост и созревание сальной железы. Этот процесс опосредован воздействием инсулина на рецепторы к гормону роста в себоците [10]. Инсулин ингибирует синтез ГСПГ печенью и действует по принципу положительной обратной связи на синтез андрогенов надпочечниками и яичниками.

*Кортикотропин-рилизинг-гормон*, секретируемый гипоталамусом, конвертируется в проопиомеланокортин в передней доле эпифиза. Проопиомеланокортин конвертируется в АКТГ и меланоцит-стимулирующий гормон, который регулирует цикл кортизола. КРГ влияет на сальную железу и стимулирует липогенез, повышая биодоступность андрогенов и стимулируя превращение ДГЭА в тестостерон [11].

*Меланокортин* — один из продуктов распада проопиомеланокортина. На себоцитах в сальной железе экспрессируются 2 рецептора — MC-1R и MC-5R, которые регулируют дифференцировку себоцитов и липогенез [12].

Считается, что *глюкокортикостероиды* приводят к развитию акне за счет увеличения экспрессии гена Toll-подобного рецептора 2-го типа и дальнейшего высвобождения провоспалительных медиаторов [13].

### Гормоны гипофиза

Аденокортикотропный гормон стимулирует выработку кожного сала. Гормон роста активизирует дифференцировку себоцитов и стимулирует превращение тестостерона в ДГТ с помощью 5-альфа-редуктазы. Лютеинизирующий

гормон (ЛГ) влияет на активность синтеза андрогенов яичниками. В случаях гиперпролактинемии усиливается синтез андрогенов надпочечниками [6].

Уровень гормонов при акне оценивают не всегда, а только в случаях, если акне началось в 3-й декаде жизни, в препубертате, при резистентном течении акне, при акне, спровоцированном стрессом, при пременструальных обострениях, при симптомах гиперандрогении (клиторомегалия, низкий голос, мужские черты), СПКЯ, симптомах гиперинсулинемии (ожирение туловища, папилломы, акантоз), при типичной локализации высыпаний (нижняя треть лица).

Гиперандрогения у женщин может быть вызвана яичниками и надпочечниками. СПКЯ и опухоли яичников относятся к яичниковым причинам, гиперплазия надпочечников (врожденная и приобретенная) и опухоли надпочечников — к надпочечниковым [14]. Из всех причин СПКЯ занимает более 90%, приводя к эндокринным нарушениям с и без формирования кист. Симптомами СПКЯ являются высокий уровень андрогенов и эстрогенов, поликистоз яичников на УЗИ, ановуляция, олиго/аменорея [15]. Гиперинсулинемия является кофактором СПКЯ.

Важно понимать, что пациенты с гормональным акне могут иметь нормальные уровни тестостерона в крови, а пациенты с гиперандрогенией — нормальную менструацию. Причина заключается в том, что небольшая порция тестостерона (1–2%) находится в свободной форме и может связываться с андрогеновыми рецепторами, поэтому необходимо измерять и общий, и свободный тестостерон [16].

Симптомы гиперандрогении при нормальных уровнях общего и свободного тестостерона могут быть связаны с повышенной чувствительностью рецепторов андрогенов в пилосебационной единице или с повышенной активностью 5-альфа-редуктазы, приводя к повышению уровня ДГТ, который в 5 раз сильнее тестостерона [17].

Пациенткам с симптомами гиперандрогении, которые не отвечают на традиционную терапию, с нерегулярными менструациями необходимо измерять уровни гормонов в фолликулярной фазе. Гормональные препараты должны быть отменены за месяц до анализов [18].

Минимальное или умеренное (< 200 нг/дл) повышение уровня тестостерона (свободного и общего) указывает на доброкачественную причину в яичниках или надпочечниках, при превышении этого уровня следует заподозрить неоплазию яичников или надпочечников [19].

Уровень андростендиона необходимо оценивать утром. Уровни ДГЭА и ДГЭА сульфата выше 8000 нг/дл указывают на опухоли надпочечников, в то время как уровень ДГЭА сульфата 4000–8000 нг/дл — на доброкачественную гиперплазию [19]. Сниженный уровень ГСПГ говорит о том, что функционирует свободный несвязанный тестостерон, что проявляется более выраженной клиникой [20]. Повышение уровня пролактина свидетельствует о том, что причина может быть локализована в гипофизе или гипоталамусе. Повышение уровня 17-гидроксипрогестерона более 200 нг/дл при врожденной гиперплазии надпочечников может быть связано с врожденным дефицитом фермента 21-альфа-гидроксилазы [18]. Отношение ЛГ к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) более 2 говорит о возможном СПКЯ. Если у пациента есть избыточный вес, необходимо проверить уровень инсули-

на. Повышение уровня кортизола говорит о возможной опухоли надпочечников.

Для дальнейшего исследования необходимо сделать тест со стимуляцией АКТГ или супрессией дексаметазона. При яичниковой андрогении изменений в результатах анализов не будет, при надпочечниковой – уровень андрогенов повысится при стимуляции АКТГ и понизится при супрессии дексаметазона [18].

### Лечение

Акне, представленное кистами, узлами, с внезапным возникновением, распространением по всему лицу, как правило, указывает на избыток андрогенов. Поскольку гормональный дисбаланс может быть и при нормальном менструальном цикле, гормональную терапию назначают не только пациенткам с биохимическими маркерами гиперандрогении, но и в тяжелых, резистентных случаях терапии, а также пациенткам без гиперандрогении, но у которых наблюдаются непредсказуемое течение и высокая частота обострений с устойчивостью к традиционным методам лечения [21].

Показаниями к гормональному лечению акне являются сильные обострения перед менструацией, наличие других показаний к оральной контрацепции, СПКЯ, акне с поздним началом, гиперандрогения яичников или надпочечников.

Гормональное лечение не показано в качестве монотерапии [22]. Целями гормональной терапии при акне являются подавление выработки андрогенов яичниками, надпочечниками и гипофизом, ингибирование рецепторов к андрогенам на сальных железах [23].

Европейские гайдлайны рекомендуют гормональную терапию вместе с местными или системными антибиотиками при тяжелом пустулезном и умеренном узловато-кистозном акне в качестве альтернативы изотретиноину. При узловатом, или конглобатном, акне рекомендуется применять системные антибиотики вместе с гормонами (рассматривается как терапия 3-й линии). При легком типе акне (комедональном) применение гормонов противопоказано [8].

Гормональная терапия является эффективной при акне вне зависимости от того, повышен уровень андрогенов в крови или нет.

Для достижения эффекта обычно необходим 3-месячный курс [24]. Гормональные препараты, используемые в лечении акне, подразделяются на 4 основные группы:

- 1) блокаторы рецепторов к андрогенам;
- 2) оральные контрацептивы, подавляющие выработку андрогенов яичниками;
- 3) глюкокортикоиды, подавляющие выработку андрогенов надпочечниками;
- 4) ингибиторы выработки ферментов (ингибиторы 5-альфа-редуктазы) [25].

### Блокаторы рецепторов к андрогенам

#### Спиринолактон

Хорошо известный препарат, который более 30 лет используется в лечении акне. Он сочетает в себе антиандрогенный, антиальдостероновый, а также слабый прогестинный эффекты. Механизм действия заключается в следующем: ядерная блокада рецепторов к андрогенам конкурентно по отношению к тестостерону и ДГТ, снижение синтеза тестостерона путем ингибирования

17-beta-HSD enzyme 2-го типа, прямое ингибирование 5-альфа-редуктазы, приводящее к формированию более слабого ДГТ, повышение уровня ГСПГ и, таким образом, снижение уровня циркулирующего тестостерона [26].

Дозировка для лечения акне составляет 50–200 мг ежедневно. Эффективность считается средней [27]. Побочными эффектами у мужчин, ограничивающими использование спиронолактона, являются импотенция, сниженное либидо, гинекомастия [28]. При постоянном приеме спиронолактона необходимо мониторировать уровень калия в крови. При его повышении необходима немедленная отмена [29]. К гастроинтестинальным побочным эффектам относятся тошнота, рвота, анорексия, диарея. Спиринолактон противопоказан при беременности из-за риска феминизации плода мужского рода, а также риска развития гипоспадии. Из-за риска побочных эффектов рекомендуется сочетать спиронолактон с комбинированными оральными контрацептивами (КОК). На сегодняшний день исследуется эффективность 5%-го топического спиронолактона [30].

#### Ципротерона ацетат

Это один из самых старых и хорошо изученных антиандрогенов. Он сочетает в себе качества антиандрогена и прогестина, а также демонстрирует высокую эффективность при использовании в монотерапии, улучшая клиническую картину на 75–90% у женщин в дозе 50–100 мг в день с 1-го по 10-й дни менструального цикла [31]. Как правило, его комбинируют с оральными контрацептивами, содержащими эстроген. Ципротерона ацетат ингибирует синтез андростендиона из ДГЭА, уменьшая продукцию себума. К побочным эффектам относятся гепатотоксичность, феминизация плода мужского рода, уплотнение молочных желез, тошнота, рвота [32].

#### Флутамид

Флутамид одобрен для использования при раке предстательной железы, также он эффективен при акне, андрогенной алопеции, гирсутизме. Он препятствует связыванию ДГТ с его рецепторами. Недавно было установлено, что флутамид усиливает трансформацию активного тестостерона в неактивные метаболиты. Дозы варьируют от 62,5 до 500 мг в день [33]. К побочным эффектам относятся уплотнение в груди, гастроинтестинальные расстройства, снижение либидо, к серьезным побочным эффектам – псевдогермафродитизм, признаки феминизации плода мужского рода, гепатит. Из-за столь серьезных побочных эффектов применение при акне ограничено [34].

### Препараты, влияющие на продукцию андрогенов надпочечниками

Пероральные кортикостероиды в высоких дозах могут помочь пациентам с воспалительными признаками акне, несмотря на любые гормональные причины, в то время как пероральные низкие дозы стероидов подавляют активность надпочечников у пациентов с доказанной гиперактивностью надпочечников. Подтверждают диагноз высокие уровни ДГЭА, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона. Дефицит 21-гидроксилазы и, реже,

11-гидроксилазы переключает продукцию гормонов надпочечниками в сторону андрогенов вместо стероидов. В таких случаях низкие дозы преднизолона (2,5–5 мг) или дексаметазона (0,25–0,75 мг) на ночь снижают обусловленную АКТГ выработку андрогенов. Эта ночная доза снижает утренний пик АКТГ и уменьшает выработку андрогенов [35]. Однако использование глюкокортикостероидов более 6 месяцев при лечении акне нежелательно. Необходимо мониторировать симптомы остеопороза, уровень глюкозы в крови. Также каждые 2 месяца необходимо отслеживать риск надпочечниковой супрессии, используя тест стимуляции АКТГ.

### Блокировка андрогенов яичников

#### Комбинированные оральные контрацептивы

Наиболее часто в клинической практике назначают комбинированные оральные контрацептивы. Комбинация эстрогена и прогестинов оказывает эффект через отрицательную обратную связь гонадной оси гипофиза, ингибируя высвобождение ЛГ/ФСГ, последующую овуляцию и выработку андрогенов, связанных с ЛГ. Прогестины включены с целью профилактики развития рака эндометрия, вызванного действием эстрогена. Терапию проводят начиная с 1-го дня менструального цикла в течение 21 дня, далее 7 дней перерыв, и так в течение 5–6 циклов [36].

В качестве эстрогена в КОК почти всегда используется этинилэстрадиол и редко местранол. Существует большое количество прогестинов: ципротерона ацетат, хлормадион, дроспиренон и производные 19-нор-тестостерона, которые также вступают в перекрестную реакцию с рецепторами тестостерона. Прогестины, которые являются производными тестостерона, обладают андроген-подобными эффектами и могут вызвать обострение акне, болезненность в груди, раздражительность и усталость [19]. В КОК используются только прогестины с низкими андрогенными свойствами (норгестимат и дезогестрел) или без них (ципротерона ацетат, хлормадион и дроспиренон). Дроспиренон – прогестин, одобренный Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA), который блокирует рецепторы к андрогену и обладает антиандрогенным действием даже без добавления эстрогена [12].

Эстрогены оказывают прямое себосупрессивное действие только в высоких дозах, которые способны вызвать побочные эффекты. Большинство КОК, представленных сегодня на рынке, содержат низкие дозы эстрогенов (20–50 мкг), которые не являются себосупрессивными, но могут ингибировать андрогены [13], подавляя секрецию гонадотропинов гипофиза и овуляцию и таким образом ингибируя выработку андрогенов яичниками; блокируя рецепторы к андрогенам; увеличивая выработку в печени ГСПГ и уменьшая уровень циркулирующего тестостерона. Прогестины, содержащиеся в КОК, подавляют активность 5-альфа-редуктазы и таким образом подавляют образование мощных андрогенов. КОК являются первой линией терапии для женщин, страдающих СПКЯ. Важно выбрать нужную комбинацию, так как некоторые препараты содержат прогестины с более сильным андрогенным эффектом (левоноргестрел и норгестрел), другие содержат прогестины 3-го поколения с меньшим андрогенным эффек-

том (норгестимат, гестоден и дезогестрел) [37]. Важно понимать, что у тех, кто принимает КОК, в три раза повышается риск тромбоза. Частота венозной тромбоза наиболее высока в течение первого года использования [37]. Согласно рекомендациям ВОЗ, применение КОК абсолютно противопоказано при беременности, тромбозах в анамнезе, заболеваниях печени и у курильщиц в возрасте  $\geq 35$  лет. Относительные противопоказания включают грудное вскармливание, гипертонию, мигрень и злокачественные новообразования. Кроме того, при использовании контрацептивов может усугубляться резистентность к инсулину. КОК противопоказаны пациентам с диабетом, нарушениями свертываемости крови и пациентам с повышенным риском развития рака молочной железы [7].

#### Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Существуют аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, которые ингибируют циклическое высвобождение ЛГ/ФСГ яичниками, приводя к ановуляции, подавляющей продукцию андрогенов и эстрогенов. Они доступны в форме назальных спреев, подкожных инъекций, внутримышечных инъекций, подкожных имплантов. Из-за высокой стоимости и менопаузальных эффектов (кровотечения, остеопороз, приливы) контролируемые исследования не проводились. Лактация, вагинальные кровотечения, беременность являются противопоказаниями [38].

#### Инсулин-сенситизирующие агенты

Инсулинорезистентность приводит к снижению потребления инсулина клетками и увеличению уровня инсулина, играет важную роль в увеличении пула андрогенов яичниками и надпочечниками и уменьшении синтеза ГСПГ, приводя к гиперандрогемии [39].

Метформин используется для лечения акне при СПКЯ, HAIR-AN-синдроме, при ожирении и биохимических признаках гиперинсулинемии. Лечение начинается с дозы 500 мг и доходит до 2000 мг в день. Если в течение 6 месяцев не достигнуто улучшение, прием следует прекратить. Наиболее частые побочные эффекты – тошнота, рвота. Они дозозависимы, поэтому в некоторых случаях начинают с дозы 250 мг [40].

### Выводы

Гормональная терапия при акне показана не только пациентам с биохимическими признаками гиперандрогемии, но и в упорных случаях течения акне. Понимание метаболизма гормонов в организме человека поможет подобрать наиболее эффективное лечение. Важно знать о доступных гормональных препаратах, оптимальных способах их применения и их относительных и абсолютных противопоказаниях.

### Литература

1. Balachandrudu B., Niveditadevi V., Rani T.P. Hormonal pathogenesis of acne – simplified // *Int J Sci Stu.* – 2015. – V. 32. – P. 183–185.
2. George R., Clarke S., Thiboutot D. Hormonal therapy for acne // *Semin Cutan Med Surg.* – 2008. – V. 27. – P. 188–196.
3. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy // *Clin Dermatol.* – 2004. – V. 22. – P. 419–428.

4. Lolis M., Bowe W., Shalita A. Acne and systemic disease // *Med Clin North Am.* – 2009. – V. 93. – № 6. – P. 1161–1181.
5. Chen W., Thiboutot D., Zouboulis C.C. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives // *J Invest Dermatol.* – 2002. – V. 119. – № 5. – P. 992–1007.
6. Gollnick H. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – V. 29. – P. 1–7.
7. Lakshmi C. Hormone therapy in acne // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2013. – V. 79. – P. 322–337.
8. Zouboulis C.C., Jourdan E., Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – V. 28. – P. 527–532.
9. Melnik B.C., John S.M., Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance // *Acta Derm Venereol.* – 2013. – V. 93. – P. 644–649.
10. Arlt W., Stewart P.M. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2005. – V. 34. – P. 293–298.
11. Böhm M., Ehrchen J., Luger T.A. Beneficial effects of the melanocortin analogue Nle4-D-Phe7- $\alpha$ -MSH in acne vulgaris // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – V. 28. – P. 108–111.
12. Shibata M., Katsuyama M., Onodera T. et al. Glucocorticoids enhance toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* or proinflammatory cytokines // *J Invest Dermatol.* – 2009. – V. 129. – P. 375–382.
13. Arora M.K., Yadav A., Saini V. Role of hormones in acne vulgaris // *Clin Biochem.* – 2011. – V. 44. – P. 1035–1040.
14. Balen A.H., Laven J.S.E., Tan S.-L., Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions // *Hum Reprod Update.* – 2003. – V. 9. – P. 505–514.
15. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // *J Am Acad Dermatol.* – 2016. – V. 74. – P. 945–973.
16. Sato T., Kurihara H., Akimoto N. et al. Augmentation of gene expression and production of promatrix metalloproteinase 2 by *Propionibacterium acnes*-derived factors in hamster sebocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for acne scarring // *Biol Pharm Bull.* – 2011. – V. 34. – P. 295–299.
17. Bettoli V., Zauli S., Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? // *Br J Dermatol.* – 2015. – V. 172. – P. 37–46.
18. Lin-Su K., Nimkarn S., New M.I. Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: diagnosis and management // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – V. 1135. – P. 95–98.
19. Knochenhauer E., Azziz R. Ovarian hormones and adrenal androgens during a woman's life span // *J Am Acad Dermatol.* – 2001. – V. 45. – P. 105–115.
20. Simpson N.B., Cunliffe W.J. Disorders of the sebaceous glands. In: *Rook's Textbook of Dermatology* // Ed. by T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths. 7<sup>th</sup> edn. Blackwell Science, 2004.
21. Suh D.H., Kwon H.H. What's new in the physiopathology of acne? // *Br J Dermatol.* – 2015. – V. 172. – P. 13–19.
22. Kraft J., Freiman A. Management of acne // *CMAJ.* – 2011. – V. 183. – P. 430–435.
23. Gollnick H.P., Dreno B. Pathophysiology and management of acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – V. 29. – P. 1–2.
24. Lai J.J., Chang P., Lai K.-P. et al. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders // *Arch Dermatol Res.* – 2012. – V. 304. – P. 499–510.
25. Sato K., Matsumoto D., Iizuka F. et al. Anti-androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in Asians // *Aesthetic Plast Surg.* – 2006. – V. 30. – P. 689–694.
26. Brown J., Farquhar C., Lee O. et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – V. 2. – CD000194.
27. Yemisci A., Gorgulu A., Piskin S. Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2005. – V. 19. – P. 163–166.
28. Shaw J.C. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management // *Am J Clin Dermatol.* – 2002. – V. 3. – P. 571–578.
29. Layton A.M. Top ten list of clinical pearls in the treatment of acne vulgaris // *Dermatol Clin.* – 2016. – V. 34. – P. 147–157.
30. Van Wayjen R.G., van den Ende A. Experience in the long-term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: efficacy, metabolic and endocrine effects // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 1995. – V. 103. – P. 241–251.
31. Thiboutot D., Archer D.F., Lemay A. et al. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment // *Fertil Steril.* – 2001. – V. 76. – P. 461–468.
32. Adalatkah H., Pourfarzi F., Sadeghi-Bazargani H. Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2011. – V. 4. – P. 117–121.
33. Lowenstein E.J. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome // *Dermatol Ther.* – 2006. – V. 19. – P. 210–223.
34. Nast A., Ernst H., Rosumeck S. et al. Risk of complications due to anticoagulation during dermatosurgical procedures: a systematic review and meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – V. 28. – P. 1603–1609.
35. Husein-El Ahmed H. Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients // *Dermatol Ther.* – 2015. – V. 28. – P. 166–172.
36. Nast A., Drüno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2012. – V. 26. – P. 1–29.
37. Beylot C., Auffret N., Poli F. et al. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – V. 28. – P. 271–278.
38. Ghosh S., Chaudhuri S., Jain V.K., Aggarwal K. Profiling and hormonal therapy for acne in women // *Indian J Dermatol.* – 2014. – V. 59. – P. 107–115.
39. Wang Q.Y., Song Y., Huang W. et al. Comparison of drospirenone- with cyproterone acetate-containing oral contraceptives, combined with metformin and lifestyle modifications in women with polycystic ovary syndrome and metabolic disorders: a prospective randomized control trial // *Chin Med J.* – 2016. – V. 129. – P. 883–890.
40. Bubna A.K. Metformin – for the dermatologist // *Indian J Pharmacol.* – 2016. V. 48. – P. 4–10.

## АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

М.С. Ветшева<sup>1\*</sup>, С.В. Свиридов<sup>2</sup>, О.Л. Подкорытова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

<sup>3</sup> ООО «Группа компаний СМ-Клиника», Москва

## ANTIOXIDANT THERAPY IN VARIOUS DISEASES. PREVENTING OPPORTUNITIES (A LITERATURE REVIEW)

M.S. Vetsheva<sup>1\*</sup>, S.V. Sviridov<sup>2</sup>, O.L. Podkorytova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Group of companies SM-Clinic, Ltd, Moscow, Russia

E-mail: rimsho@mail.ru

### Аннотация

По данным многочисленных исследований, проведенных в последнее время, одной из причин ряда тяжелых хронических заболеваний, таких как синдром хронической усталости, атеросклероз, артериальная гипертония, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, называют окислительный стресс, в основе которого лежит образование активных форм кислорода и пероксидов, повреждающих клеточные компоненты, ДНК и белки. Применение современных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, в комплексном лечении ряда хронических заболеваний является патогенетически оправданным и перспективным.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, сосудистые когнитивные расстройства, перекисидирование липидов.

### Abstract

By findings of numerous recently conducted trials, oxidative stress is thought to be one of the reasons for a number of severe chronic diseases, such as chronic fatigue syndrome, atherosclerosis, arterial hypertension, Alzheimer's disease, diabetes mellitus. Its basic mechanism is generation of active oxygen and peroxide forms that damage cellular components, DNA and proteins. Administration of modern pharmaceutical preparations with antioxidant properties in the complex treatment of some chronic diseases is pathogenetically justified and promising.

**Key words:** oxidative stress, vascular cognitive disorders, lipid peroxidation.

*Ссылка для цитирования: Ветшева М.С., Свиридов С.В., Подкорытова О.Л. Антиоксидантная терапия при различных заболеваниях. Предупреждающие возможности (литературный обзор). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 71–77.*

### Введение

Окислительный стресс (ОС) – процесс повреждения активными формами кислорода (АФК) различных клеток и органов. Дисбаланс, приводящий к ОС, может быть результатом как избыточной продукции АФК, так и недостаточной активности системы антиоксидантной защиты, вызванной нарушениями продукции или распределения антиоксидантов (АО). Избыточная продукция АФК и/или недостаточная активность АО наблюдаются при различных заболеваниях: цереброваскулярных, сердечно-сосудистых, эндокринных и др.

### Окислительный стресс и когнитивные нарушения

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) – значимая проблема клинической практики. Сосудистая патология мозга нередко встречается у лиц пожилого и старческого возраста и может вызывать когнитивный дефицит от легкого когнитивного нарушения до демен-

ции [1]. К основным факторам риска СКР относят повышенное артериальное давление, снижение толерантности к глюкозе, метаболический синдром, сахарный диабет, гиперлипидемию, курение, избыточный вес, недостаток физической активности, неправильное питание, поражение коронарных артерий, хроническую болезнь почек, мерцательную аритмию, заболевания периферических артерий и сердечную недостаточность. Другие неблагоприятные факторы включают возраст старше 60 лет, низкий образовательный уровень, разобщенность социальных связей и отсутствие поддержки окружающих. Цереброваскулярные катастрофы увеличивали риск развития деменции от 3,5 до 47 раз [2, 3]. Одну из ключевых ролей играют возрастные изменения, оказывающие негативное воздействие на эндотелий. С молекулярной точки зрения старение характеризуется дисбалансом между окислителями и АО. Перепроизводство АФК в сосудистой системе, включая мозговое кровообращение, частично связано

со сверхэкспрессией НАДФН-оксидаз, характерной для пожилых людей [4]. ОС определяет гиперактивацию гликогенсинтазы (GSK-3) и изменение проницаемости митохондрий, которое, как считается, играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза [5, 6].

Старение характеризуется микроглиальной гиперактивацией. Это состояние представляет защитную реакцию на воспаление, однако, особенно при его устойчивости, является опасным источником свободных радикалов, в конечном счете способствуя ОС и нейродегенерации. Этим процессам могут способствовать нарушения тонуса и ауторегуляции сосудов головного мозга, которые связаны со старением, и нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), приводящие к проникновению в мозг иммунных клеток и токсинов [7]. Взаимодействие воспаления и ОС может представлять биологическую основу эндотелиального повреждения и разрушения ГЭБ, происходящего при СКР [8].

Установлено, что многие механизмы, включая ОС, нейровоспаление, эндотелиальную дисфункцию, гипоперфузию, нарушение ГЭБ, корковую гипервозбудимость и дисбаланс нейромедиаторов, играют важную роль в развитии СКР [9].

В исследованиях были выявлены серологические маркеры, которые могут подтвердить диагноз сосудистой деменции [10]. У пациентов с сосудистой деменцией было обнаружено повышение уровня провоспалительных метаболитов (таких как NO-связанные молекулы), цитокинов (включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерферон-альфа (ИФН- $\alpha$ ), ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, G-CSF и MIP-1 $\beta$ ) и маркеров эндотелиальной дисфункции (например, гомоцистеина). Кроме того, при СКР было продемонстрировано изменение системного окислительно-восстановительного баланса, при котором снижение антиоксидантных ферментов, в частности таких, как параоксоназа 1 (PON-1), ассоциировалось с риском развития деменции. Низкие уровни PON в сыворотке крови были достоверно ассоциированы с более высокой вероятностью развития сосудистой деменции [10]. Значительное уменьшение активности PON-1 также наблюдалось у больных с умеренными когнитивными расстройствами. У этих пациентов развивалась сосудистая деменция, предсказывая риск конверсии в течение 2 лет [11]. ОС и воспаление в стенках сосудов головного мозга являются ключевыми взаимосвязанными патогенными факторами, сочетающимися патологией сердечно-сосудистых заболеваний с нейрососудистой дисфункцией и СКР [12]. Сказанное выше свидетельствует о необходимости применения при СКР средств, обладающих антиоксидантной активностью. Одним из таких препаратов является Мексидол – этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭС). ЭС – оригинальный препарат с мультимодальным механизмом действия, обладающий выраженными антиоксидантными, антигипоксантами и мембранопротекторными свойствами. Благодаря непосредственному действию на дыхательную цепь и ее восстановление в условиях гипоксии/ишемии препарат активирует энергообмен в нейроне. Статистически достоверное положительное влияние ЭС на состояние когнитивных функций и безопасность применения у больных с хронической ишемией мозга были продемонстрированы в исследованиях, в том числе у коморбидных пациентов на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. ЭС оказывает выраженное

положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию и реологические свойства крови за счет увеличения соотношения простациклин/тромбоксан  $A_2$ , торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [13].

После назначения ЭС зарегистрировано увеличение линейного и объемного кровотока в экстракраниальных отделах магистральных артерий головы, которое сохранялось в течение 6 часов. Данные компьютерных реоэнцефалографических исследований свидетельствуют о достоверном увеличении пульсового кровенаполнения в системе наружной сонной артерии и вертебробазиллярном бассейне при его исходно низком уровне и нормализации тонуса мелких артерий и вен в обоих полушариях [14]. Клиническая эффективность ЭС подтверждена во многих исследованиях, в том числе при сосудистых когнитивных нарушениях. У больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью ЭС оказывал положительное влияние на память (особенно на события, произошедшие недавно), улучшал концентрацию внимания, эмоциональное состояние [14]. На фоне терапии ЭС наблюдались снижение раздражительности и повышение работоспособности [15]. Положительное влияние было зафиксировано в отношении нарушений нейродинамических функций, а именно способности концентрации и поддержания внимания. На фоне терапии ЭС улучшались показатели памяти, беглости речи и вербальных ассоциаций [16].

Для лечения пациентов с СКР используют ряд других препаратов, таких как Карнозин (КН). Считают, что этот препарат определяет особую необходимость защиты клеток нервной ткани от свободнорадикального окисления с помощью природных АО, способных преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Положительные результаты были получены при добавлении КН к базовой терапии больных с хронической дисциркуляторной энцефалопатией. Лечение приводило к повышению устойчивости липопротеинов плазмы крови к  $Fe^{2+}$ -индуцированному окислению, стабилизации эритроцитов по отношению к кислотному гемолизу, интенсификации дыхательного взрыва лейкоцитов и усилению эндогенной антиоксидантной защиты организма, улучшению когнитивных функций головного мозга пациентов [17]. Таким образом, можно заключить, что КН оказывал антиоксидантный, мембраностабилизирующий и иммуномодулирующий эффекты при патологии.

Существенное улучшение клинического состояния пациентов наблюдалось при введении КН в дозе 1,5 г/сут в сочетании с традиционной терапией и при лечении болезни Паркинсона [18]. Использование КН позволило снизить токсические эффекты базовой терапии. У больных отмечалось статистически значимое уменьшение неврологической симптоматики (улучшение координации движений), выявлена положительная корреляция между активацией антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы в эритроцитах и снижением неврологической симптоматики. Добавление КН в схему лечения приводило к достоверному снижению гидроперекисей в липопротеинах плазмы крови и значительно увеличивало сопротивляемость липопротеинов низкой и очень низкой плотности к  $Fe^{2+}$ -индуцируемому окислению, а также к уменьшению количества окисленных белков в плазме крови. Таким образом, добавление КН к базисной терапии



не только значительно улучшало клинические показатели, но и повышало антиоксидантный статус организма у пациентов с различными заболеваниями [18–20].

### Окислительный стресс и сердечно-сосудистые заболевания

Исследования последних лет позволили доказать роль ОС в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Повышение генерации АФК сопутствует и способствует прогрессированию гипертонической болезни, реноваскулярной и злокачественной артериальной гипертензии, дислипидемии, атеросклерозу и всем формам ишемической болезни сердца, реперфузионной ишемии, тромбозу, метаболическому синдрому, сахарному диабету 2-го типа и диабетической кардиомиопатии, дилатационной кардиомиопатии [21–24].

В кислород-зависимых клетках, к которым относятся кардиомиоциты, основным потребителем молекулярного кислорода являются митохондрии (МХ), которые используют его для окислительно-восстановительных реакций, связанных с образованием аденозинтрифосфата (АТФ) в процессе окислительного фосфорилирования. При переносе электронов по дыхательной цепи МХ выделяется энергия, которая расходуется на активный транспорт протонов через внутреннюю мембрану матрикса (из матрикса в межмембранное пространство), что сопровождается образованием разности электрических потенциалов и градиента рН, которые используются V ферментативным комплексом – ферментом АТФ-синтетазой для транспорта протонов в МХ и синтеза АТФ. В физиологических условиях от 0,5 до 1,5% кислорода, который попадает в МХ, расходуется на одноэлектронное восстановление молекулярного кислорода на I и III ферментативных комплексах и его превращение в супероксид-анион-радикал. Эти радикалы играют роль внутриклеточных вторичных мессенджеров, влияющих на радикал-чувствительные ферментативные сигнальные системы, необходимые для нормальной жизнедеятельности и активности клеток [25]. При ишемии генерация АФК в МХ резко возрастает, формируется ОС, радикалы повреждают белки, вызывают перекисидирование липидов, нарушают структуру ДНК МХ. Все это в итоге приводит к нарушению структуры и падению активности МХ и гибели клеток [26].

Коэнзим Q10 (КоQ10, Убихинон) синтезируется во всех клетках организма, является составной частью мембран МХ и обязательным компонентом дыхательной электрон-транспортной цепи МХ. По своей химической природе КоQ10 – жирорастворимое вещество. В качестве дополнительного источника КоQ10 наиболее эффективными являются препараты, содержащие КоQ10 в солюбилизированной (водорастворимой) форме, благодаря повышенной биодоступности по сравнению с его жирорастворимой формой [27].

Основная функция КоQ10 – участие в процессе образования энергии в форме молекул АТФ, которое происходит с поглощением кислорода. Второй, не менее значимой, является антиоксидантная функция КоQ10, которая заключается в предотвращении повреждения свободными радикалами протеинов, ДНК и биологических мембран. В качестве антиоксиданта КоQ10 превосходит все остальные естественные АО и считается наиболее перспективным для применения в широкой клинической

практике. В отличие от других АО, которые окисляются безвозвратно, КоQ10 регенерируется ферментной системой организма. Назначение КоQ10, обладающего способностью оптимизировать процессы в дыхательной цепи, улучшая энергобаланс в ишемизированной ткани, а также проявляющего антиоксидантные свойства, приводит к позитивному клиническому эффекту [28].

Первый положительный клинический опыт в кардиологии по применению КоQ10 был получен при лечении больных с дилатационной кардиомиопатией и пролапсом митрального клапана – наблюдали улучшение диастолической функции миокарда. Диастолическая функция кардиомиоцита – энергоемкий процесс и при различных патологических состояниях сердечно-сосудистой системы потребляет до 50% и более всей энергии, содержащейся в АТФ, синтезируемом в клетке, что определяет ее сильную зависимость от уровня КоQ10 [29]. При остром коронарном синдроме (ОКС) выявлен один из возможных механизмов положительного действия КоQ10 – предотвращение развития синдрома удлинённого интервала QT. Установлено, что КоQ10 у больных с ОКС существенно снижает уровень липопротеида (а) и повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [30].

Экспериментальные исследования показали профилактический и лечебный эффекты КоQ10 при реперфузионном синдроме, документируемые сохранением субклеточных структур кардиомиоцитов, подвергнутых ишемическому стрессу, и функции окислительного фосфорилирования МХ [31, 32].

Известный всем препарат L-карнитин (LK) применяется в разных областях медицины, в том числе в кардиологии. Влияние LK на ОС в значительной степени зависит от используемых концентраций и продолжительности действия этого агента на клетки. В опытах показано, что высокие концентрации LK и его производных выступали как прямые АО. Они снижали уровни образовавшихся АФК, продуцируемых в клетках различных видов, включая миоциты сердца, эндотелиальные клетки коронарных сосудов, макрофаги, мигрирующие в сердце моноциты и нейтрофилы и другие типы клеток миокарда, у пациентов с заболеванием сердца и сопутствующим сахарным диабетом [33].

В качестве прямого АО может выступать не только LK, но и его производные, например пропионил L-карнитин. Под влиянием фермента карнитин-ацетилтрансферазы этот эфир превращается в свободный LK и пропионил-КоА (коэнзим А) в матриксе МХ, где последний подвергается бета-окислению. Показано, что пропионил-L-карнитин, подобно LK, оказывает защитное действие от повреждений, вызываемых ишемией/реперфузией, которое обусловлено снижением продукции гидроксил-радикалов в результате связывания ионов железа [26]. Этот агент нейтрализует образовавшиеся супероксид-анион-радикалы, а также подавляет индуцированное расщепление ДНК и липопероксидирование линолевой кислоты [34]. Таким образом, LK и его производные являются ловушкой для образовавшихся АФК, что сопровождается их нейтрализацией и прямым антиоксидантным эффектом [35].

Проведенные исследования по применению LK при ОКС показали эффективность и успешность лечения как в острейший и острый периоды заболевания, так и в раннем (первый месяц заболевания) и в более отдаленном периодах [36]. В течение последних лет опубликованы исследования,

свидетельствующие об эффективной кардиопротекции ЛК в кардиохирургии при коронарной ангиопластике [37] и протезировании сердечных клапанов [38].

В эксперименте продемонстрировано, что ЛК уменьшает реперфузионное повреждение и улучшает контрактильность миокарда [39]. В многоцентровом исследовании CEDIM (L-carnitine Ecoscardiografia Digitlizzata Infarto Miocardico), включавшем больных с ОКС, отмечено, что длительная терапия ЛК значительно уменьшает конечное диастолическое давление в левом желудочке и предупреждает расширение камер сердца [40]. В последнее время ЛК используется как компонент, входящий в кардиоплегический раствор, так же, как и КН, успешно применяемый в кардиологической практике.

Включение в состав кардиоплегического раствора ЛК и N-ацетилкарнозина при операциях на остановленном сердце позволяет в несколько раз увеличить длительность операции без признаков некротического повреждения миокарда в операционном поле [41].

### Окислительный стресс и аутоиммунные заболевания

Среди различных заболеваний следует кратко остановиться на редко встречаемых, в том числе склеродермии. Известно, что ограниченная склеродермия (ОСД) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани. В основе этого заболевания лежит каскад иммунных реакций, в том числе аутоагрессии, нарушения обменных процессов внеклеточного матрикса и повреждение эндотелиальных клеток [42, 43]. Нарушения клеточного иммунитета в развитии фиброза при ОСД играют доминирующую роль. Вокруг очагов склероза формируется периваскулярная и диффузионная инфильтрация, состоящая преимущественно из Т-лимфоцитов и макрофагов [44]. Показатели иммунорегуляторного индекса в крови больных ОСД обычно повышены за счет одновременного снижения числа лимфоцитов CD8 и повышения числа лимфоцитов CD4 [45]. Фактор некроза опухоли является одним из основных медиаторов воспалительной реакции. Для ФНО в различных типах клеток происходит стимуляция рецепторов, это вызывает быстрое возрастание внутриклеточного уровня АФК. Один из возможных механизмов образования АФК при действии ФНО приводит к нарушению функции митохондриальной цитохром-С-оксидазы. При нарушении энергетического баланса в митохондриях происходит снижение синтеза АТФ, что ведет к усилению генерации АФК и развитию ОС [45, 46].

Фактор некроза опухоли не единственный медиатор воспалительной реакции, и по мере нарастания этой реакции в ней уже участвуют и другие цитокины, например ИЛ-1, сходный с ФНО по своей биологической активности, ИФН- $\gamma$  и т.д. Все они взаимодействуют между собой, усиливая действие друг друга и вызывая синтез и секрецию дополнительных медиаторов воспаления [47].

Тканевая ишемия и продукция некоторых провоспалительных цитокинов способствуют продолжению формирования АФК, которые, в свою очередь, индуцируют повреждение ДНК и эндотелиальных клеток, усиливают активацию тромбоцитов и приводят к повышенной секреции молекул адгезии или секреции воспалительных и профиброгенных цитокинов, стимулируют в низких концентрациях пролиферацию фибробластов кожи и повышенный синтез коллагена [48].

У ряда пациентов с ОСД наряду с патогенетической терапией использовали препарат, содержащий инозин, никотинамид, рибофлавин, янтарную кислоту, который выпускается под торговым наименованием Цитофлавин (ЦФ) и относится к фармакологической группе «метаболические средства» (МС). Комплекс естественных метаболитов цикла Кребса обуславливает метаболическую энергокоррекцию, антигипоксическую и антиоксидантную активность, оказывающую положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшающую продукцию АФК и восстанавливающую активность ферментов антиоксидантной системы. У пациентов, получавших в составе комплексного лечения естественные метаболиты, регресс дерматоза начинался в более ранние сроки и проходил более активно. У больных ОСД до начала лечения выявлено повышение концентрации провоспалительных и снижение уровня противовоспалительных цитокинов. После проведенного курса терапии отмечалось снижение воспалительной активности сыворотки крови, причем достоверное повышение концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) и снижение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) зафиксировано у пациентов, прошедших курс традиционной терапии в сочетании с препаратом, содержащим комплекс естественных метаболитов. Таким образом, препарат, содержащий инозин, никотинамид, рибофлавин, янтарную кислоту, обладая антигипоксическим и антиоксидантным действием, способствует снижению провоспалительных и повышению противовоспалительных цитокинов, сокращает сроки терапии и повышает эффективность лечения больных ОСД [47, 49].

### Значение окислительного стресса для нутригеномики

Огромное значение придается персонализированной медицине, которую определяют как «быстро развивающуюся область здравоохранения, основанную на интегрированном, координированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболевания» или как «интегральную медицину, которая включает разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг лечения» [50]. В последнее время и генетические детерминанты статуса АО были пересмотрены [51]. В центре внимания — изменчивость генов, отвечающих за эндогенные антиоксидантные ферменты, их взаимодействие с режимом питания, в том числе с пищевыми антиоксидантами, и ОС.

Реактивные молекулы, включая свободные радикалы, АФК и азот, образуются в результате протекания нормальных физиологических процессов и играют важную роль в передаче клеточных сигналов, транскрипции генов и иммунной реакции [52]. Другие биологические реакции, включая окислительные выбросы, производимые фагоцитами и системами ферментов, такими как цитохром P450 и ксантин-оксидаза, также приводят к образованию этих высокоактивных веществ [53]. Производство избыточного количества или накопление активных веществ, которые вмешиваются в окислительно-восстановительные реакции, может пагубно сказаться на макромолекулах, клеточных мембранах и ДНК [54].

Окислительный стресс очень активно изучается. С ним связывается развитие различных хронических заболеваний, включая рак, остеопороз, диабет 2-го типа, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые, аутоиммунные и другие заболевания [55–57]. Кроме того, считают, что питание и окружающая среда – 2 основных фактора, влияющие на состояние здоровья отдельного индивидуума и человеческой популяции в целом [58, 59]. В связи с этим активно применяют термин «нутригеномика», который стали использовать с 2001 г. Во многих исследованиях изучается взаимодействие режима питания и генетической изменчивости антиоксидантных энзимов в отношении заболеваний, которые принято связывать с окислительным стрессом [60, 61]. В качестве примера можно привести исследование, показывающие связь между полиморфизмом Pro12Ala гена PPAR $\gamma$  и ожирением [62]. Получено много данных о том, что полиморфизм гена PPARs играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, так как влияет на потребность мышечной ткани в глюкозе и ее чувствительность к инсулину [63, 64].

Ген, кодирующий синтез  $\beta$ 2-адренергического рецептора (ADRB2), участвует в мобилизации жира из жировых клеток для получения энергии в ответ на действие гормонов катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина). Клиническое исследование продемонстрировало, что женщины с полиморфизмом 27Gln/Glu при повышенном содержании углеводов в рационе имеют больший риск ожирения и повышенный уровень инсулина по сравнению с женщинами с такой же диетой и альтернативным генотипом полиморфизма rs1042714 [65].

Таким образом, дальнейшее изучение этой важной темы и возможность обязательных генетических исследований позволят оказывать помощь пациентам с предрасположенностью к тем или иным заболеваниям.

### Заключение

Роль ОС в патогенезе целого ряда заболеваний сомнений не вызывает. В многочисленных исследованиях было показано позитивное влияние антиоксидантной терапии на результаты лечения различных нозологий. Однако необходимо признать, что оптимальные схемы назначения антиоксидантов, особенно с учетом генетической составляющей болезни, еще предстоит разработать.

### Литература

1. Stephan B., Matthews F.E., Ma B. et al. Alzheimer and vascular neuropathological changes associated with different cognitive states in a non-demented sample // *J Alzheimers Dis.* – 2012. – V. 29. – № 2. – P. 309–318.
2. Pendlebury S.T., Rothwell P.M., Study O.V. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study // *Lancet Neurol.* – 2019. – V. 18. – № 3. – P. 248–258.
3. Khan A., Kalaria R.N., Corbett A., Ballard C. Update on vascular dementia // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* – 2016. – V. 29. – № 5. – P. 281–301.
4. Park L., Anrather J., Girouard H. et al. Nox2-derived reactive oxygen species mediate neurovascular dysregulation in the aging mouse brain // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2007. – V. 27. – № 12. – P. 1908–1918.
5. Banko N.S., McAlpine C.S., Venegas-Pino D.E. et al. Glycogen synthase kinase 3 $\alpha$  deficiency attenuates atherosclerosis and

hepatic steatosis in high fat diet-fed low density lipoprotein receptor-deficient mice // *Am J Pathol.* – 2014. – V. 184. – № 12. – P. 3394–3404.

6. Luca A., Calandra C., Luca M. Gsk3 signalling and redox status in bipolar disorder: evidence from lithium efficacy // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – V. 2016. – P. 3030547.
7. Toth P., Tarantini S., Csiszar A., Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2017. – V. 312. – № 1. – P. H1–H20.
8. Luca M., Luca A., Calandra C. The role of oxidative damage in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease and vascular dementia // *Oxid Med Cell Longev.* – 2015. – V. 2015. – P. 504678.
9. Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Ostroumova T.M. et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2019. – V. 15. – P. 1381.
10. Castellazzi M., Trentini A., Romani A. et al. Decreased arylesterase activity of paraoxonase-1 (PON-1) might be a common denominator of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2016. – V. 81. – P. 356–363.
11. Cervellati C., Trentini A., Romani A. et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities of paraoxonase 1 (PON 1), mild cognitive impairment, and 2 year conversion to dementia: a pilot study // *J Neurochem.* – 2015. – V. 135. – № 2. – P. 395–401.
12. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia // *Neuron.* – 2013. – V. 80. – № 4. – P. 844–866.
13. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2019. – Т. 119. – № 9. – С. 39–45. [Chukanova E.I., Chukanova A.S. Efficacy and safety of the drug mexidol forte 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain // *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* – 2019. – V. 119. – № 9. – P. 39–45. In Russian].
14. Шетекаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения мексидолом больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2006. – № 1. – С. 156–158. [Shetekauri S.A. Modern possibilities of antioxidant therapy and experience in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency with mexidol // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2006. – № 1. – P. 156–158. In Russian].
15. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата мексидол в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахицефальных сосудов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2006. – № 1. – С. 159–163. [Yanishvsky S.N. The experience of using the drug mexidol in the treatment of chronic cerebrovascular insufficiency in patients with stenosing-occlusive lesion of the main brachycephalic vessels // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2006. – № 1. – P. 159–163. In Russian].

16. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 11. – С. 35–41. [Abramenko Yu.V. Assessment of the clinical efficacy, vasoactive and metabolic effects of Mexidol in elderly patients with discirculatory encephalopathy // Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 2011. – V. 111. – № 11. – P. 35–41. In Russian].
17. Беляев М.С. Карнозин как фактор эндоэкологической защиты организма от повреждений, вызванных окислительным стрессом. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2008. – С. 24. [Belyaev M.S. Carnosine as a factor of endoecological protection of the body from damage caused by oxidative stress. Autoref. dis. ... cand. biol. sci. – Moscow, 2008. – P. 24. In Russian].
18. Федорова Т.Н., Багыева Г.Х., Степанова М.С. и др. Эффективность карнозина при болезни Паркинсона // Неврологический вестник. – 2009. – Т. 41. – № 1. – С. 24–29. [Fedorova T.N., Bagueva G.Kh., Stepanova M.S. et al. The effectiveness of carnosine in Parkinson's disease // Neurological Bulletin. – 2009. – V. 41. – № 1. – P. 24–29. In Russian].
19. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Фирма «Слово», 2006. [Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow: Firma "Slovo", 2006. In Russian].
20. Huang M.-C., Chen C.-H., Peng F.-C. et al. Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients // J Formos Med Assoc. – 2009. – V. 108. – № 7. – P. 560–569.
21. Зотова И.В., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 58–67. [Zotova I.V., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Synthesis of nitric oxide and development of atherogenesis // Cardiology. – 2002. – № 4. – P. 58–67. In Russian].
22. Chen H., Hu C.J., He Y.Y. et al. Reduction and restoration of mitochondrial DNA content after focal cerebral ischemia/reperfusion // Stroke. – 2001. – V. 32. – № 10. – P. 2382–2387.
23. Bugger H., Abel E.D. Mitochondria in the diabetic heart // Cardiovasc Res. – 2010. – V. 88. – № 2. – P. 229–240.
24. Pankuweit S., Ruppert V., Maisch B. Inflammation in dilated cardiomyopathy // Herz. – 2004. – V. 29. – № 8. – P. 788–793.
25. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5. – № 7. – С. 113–123. [Astashkin E.I., Glezer M.G. Pharmacological regulation of energetic substrate exchanges in cardiomyocytes at ischemia related pathological states // Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. – 2006. – V. 5. – № 7. – P. 113–123. In Russian].
26. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K. et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury // Antioxid Redox Signal. – 2014. – V. 20. – № 7. – P. 1126–1167.
27. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика коэнзима Q10 // РМЖ. – 2008. – Т. 16. – № 5. – С. 338–340. [Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Medvedev O.S. Pharmacokinetics of coenzyme Q10 // Russian Medical Journal. – 2008. – V. 16. – № 5. – P. 338–340. In Russian].
28. Ланкин В.З., Капелько В.И., Рууге Э.К. и др. Коэнзим Q<sub>10</sub>: физиологическая функция и перспективы использования в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы: пособие для врачей. – М.: Медпрактика-М, 2008. – С. 22. [Lankin V.Z., Kapelko V.I., Ruuge E.K. et al. Coenzyme Q10: physiological function and prospects for use in the complex therapy of diseases of the cardiovascular system: a guide for doctors. – Moscow: Medpraktika-M, 2008. – P. 22. In Russian].
29. Аронов Д.М. Значение коэнзима Q10 в кардиологии // РМЖ. – 2007. – Т. 15. – № 20. – С. 1484–1488. [Aronov D.M. The value of coenzyme Q10 in cardiology // Russian Medical Journal. – 2007. – V. 15. – № 20. – P. 1484–1488. In Russian].
30. Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Юн В.Л. и др. Расширенные возможности применения коэнзима Q10 у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Евразийский кардиологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 52–62. [Martynov A.I., Gorokhovskaya G.N., Yun V.L. et al. Advanced use of coenzyme Q10 in patients with cardiovascular diseases // Eurasian heart journal. – 2013. – № 1. – P. 52–62. In Russian].
31. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Шашурин Д.А. Коэнзим Q10 в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований // РМЖ. – 2009. – Т. 17. – № 18. – С. 1177–1181. [Medvedev O.S., Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Shashurin D.A. Coenzyme Q10 in cardiology practice – theoretical foundations and results of clinical trials // Russian Medical Journal. – 2009. – V. 17. – № 18. – P. 1177–1181. In Russian].
32. Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Коркина О.В. и др. Защитное действие убихинона (коэнзима Q10) при ишемии и реперфузии сердца // Кардиология. – 2002. – № 12. – С. 51–55. [Kapelko V.I., Lakomkin V.L., Korkina O.V. et al. Protective action of ubiquinone (coenzyme Q10) in ischemia and reperfusion of the heart // Cardiology. – 2002. – № 12. – P. 51–55. In Russian].
33. Anderson E.J., Kypson A.P., Rodriguez E. et al. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart // J Am Col Cardiol. – 2009. – V. 54. – № 20. – P. 1891–1898.
34. Vanella A., Russo A., Acquaviva R. et al. L-propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector // Cell Biol Toxicol. – 2000. – V. 16. – № 2. – P. 99–104.
35. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 5. – № 6. – С. 58–65. [Astashkin E.I., Glezer M.G. Role of L-carnitine in energetic exchange of cardiomyocytes and therapy of cardiovascular system diseases // Kardiologia i Serdechno-Sosudistaya Khirurgia. – 2012. – V. 5. – № 6. – P. 58–65. In Russian].
36. Аронов Д.М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 73–80. [Aronov D.M. L-carnitine in cardiology: reality and perspectives //

- Russian Journal of Cardiology*. — 2013. — № 5. — P. 73–80. In Russian].
37. da Silva Guimarães S., de Souza Cruz W., da Silva L. et al. Effect of L-carnitine supplementation on reverse remodeling in patients with ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized, placebo-controlled trial // *Ann Nutr Metab*. — 2017. — V. 70. — № 2. — P. 106–110.
  38. Li M., Xue L., Sun H., Xu S. Myocardial protective effects of L-carnitine on ischemia-reperfusion injury in patients with rheumatic valvular heart disease undergoing cardiac surgery // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. — 2016. — V. 30. — № 6. — P. 1485–1493.
  39. Blackman A., Boutin A., Shimanovsky A. et al. Levocarnitine and vitamin B complex for the treatment of pegaspargase-induced hepatotoxicity: a case report and review of the literature // *J Oncol Pharm Pract*. — 2018. — V. 24. — № 5. — P. 393–397.
  40. Sakai Y., Nishikawa H., Enomoto H. et al. Effect of L-carnitine in patients with liver cirrhosis on energy metabolism using indirect calorimetry: a pilot study // *J Clin Med Res*. — 2016. — V. 8. — № 12. — P. 863.
  41. Клышко Н.К., Щава С.П., Фургал А.А. и др. Кардиоплегия и защита миокарда в кардиохирургии: современные тенденции // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2020. — Т. 13. — № 2. — С. 108–113. [Klyshko N.K., Shchava S.P., Furgal A.A. et al. Cardioplegia and myocardial protection in cardiac surgery: current trends // *Cardiology and cardiovascular surgery*. — 2020. — V. 13. — № 2. — P. 108–113. In Russian].
  42. Kreuter A., Krieg T., Wormet M. et al. Diagnosis and therapy of localized scleroderma // *J Dtsch Dermatol Ges*. — 2009. — V. 7. — P. S1–S12.
  43. Dżiankowska-Bartkowiak B., Gerlicz-Kowalczyk Z., Waszczykowska E. Angiogenin and SDF-1 $\alpha$  serum concentration in patients with systemic sclerosis in relation to clinical status // *Arch Med Sci*. — 2011. — V. 7. — № 1. — P. 92.
  44. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Медицинская иммунология*. — 2007. — Т. 9. — № 1. — С. 61–68. [Yagoda A.V., Gladkikh N.N. Autoimmune aspects of collagen homeostasis disorder in undifferentiated connective tissue dysplasia // *Medical immunology*. — 2007. — V. 9. — № 1. — P. 61–68. In Russian].
  45. Сенников С.В., Козлов В.А. Система цитокинов. Теоретические и клинические аспекты. Сборник трудов. — 2004. [Sennikov S.V., Kozlov V.A. The system of cytokines. Theoretical and clinical aspects: a collection of works. — 2004. In Russian].
  46. Калинина Е.П., Иванов Е.М., Исаченко Е.Г. Нарушения межсистемных взаимодействий при хроническом воспалительном процессе // *Медицинская иммунология*. — 2007. — Т. 9. — № 6. — С. 581–588. [Kalinina E.P., Ivanov E.M., Isachenko E.G. Violations of intersystem interactions in chronic inflammatory process // *Medical immunology*. — 2007. — V. 9. — № 6. — P. 581–588. In Russian].
  47. Тлиш М.М., Сорокина Н.В. Цитокиновые маркеры эффективности коррекции оксидативного стресса у больных ограниченной склеродермией // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2015. — Т. 11. — № 3. — С. 410–414. [Tlish M.M., Sorokina N.V. Cytokine markers of the effectiveness of the correction of oxidative stress in patients with limited scleroderma // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. — 2015. — V. 11. — № 3. — P. 410–414. In Russian].
  48. Sambo P., Baroni S.S., Luchetti M. et al. Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway // *Arthritis Rheum*. — 2001. — V. 44. — № 11. — P. 2653–2664.
  49. Bangert C.A., Kim A., Jacobe H. Localized scleroderma // *A Visual Guide to Scleroderma and Approach to Treatment*. — N.Y.: Springer, 2014. — P. 5–21.
  50. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise // *Annu Rev Genomics Hum Genet*. — 2011. — V. 12. — P. 217–244.
  51. Da Costa L.A., García-Bailo B., Badawi A., El-Sohemy A. Genetic determinants of dietary antioxidant status // *Prog Mol Biol Transl Sci*. — 2012. — V. 108. — P. 179–200.
  52. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int J Biochem Cell Biol*. — 2007. — V. 39. — № 1. — P. 44–84.
  53. Serafini M. The role of antioxidants in disease prevention // *Medicine*. — 2006. — V. 34. — № 12. — P. 533–535.
  54. McCord J.M. The evolution of free radicals and oxidative stress // *Am J Med*. — 2000. — V. 108. — № 8. — P. 652–659.
  55. Zabost A., Roszkowska-Sliż B., Wiatr E. et al. Polymorphism in the N-acetyltransferase 2 gene in patients with lung cancer. Short communication // *Pneumonol Alergol Pol*. — 2012. — V. 80. — № 4. — P. 323–328.
  56. Oqal M.K., Mustafa K.N., Irshaid Y.M. N-acetyltransferase-2 genotypes among patients with rheumatoid arthritis attending Jordan University Hospital // *Genet Test Mol Biomarkers*. — 2012. — V. 16. — № 9. — P. 1007–1010.
  57. Leiro-Fernandez V., Valverde D., Vázquez-Gallardo R. et al. N-acetyltransferase 2 polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasians // *Int J Tuberc Lung Dis*. — 2011. — V. 15. — № 10. — P. 1403–1408.
  58. Arkadianos I., Valdes A.M., Marinos E. et al. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet // *Nutr J*. — 2007. — V. 6. — № 1. — P. 1–8.
  59. Ronteltap A., van Trijp J.C.M., Renes R.J. Consumer acceptance of nutrigenomics-based personalised nutrition // *Br J Nutr*. — 2008. — V. 101. — № 1. — P. 132–144.
  60. Federico A., Morgillo F., Tuccillo C. et al. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis // *Int J Cancer*. — 2007. — V. 121. — № 11. — P. 2381–2386.
  61. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? // *Biochem J*. — 2007. — V. 401. — № 1. — P. 1–11.
  62. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C. et al. The human obesity gene map: the 2005 update // *Obesity*. — 2006. — V. 14. — № 4. — P. 529–644.
  63. Ma Y., Wang S.-Q., Xu W.-R. et al. Design novel dual agonists for treating type-2 diabetes by targeting peroxisome proliferator-activated receptors with core hopping approach // *PLoS One*. — 2012. — V. 7. — № 6. — P. e38546.
  64. Mansour M. The roles of peroxisome proliferator-activated receptors in the metabolic syndrome // *Prog Mol Biol Transl Sci*. — 2014. — V. 121. — P. 217–266.
  65. Martínez J.A., Corbalán M.S., Sánchez-Villegas A. et al. Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu  $\beta$ 2-adrenoceptor polymorphism // *J Nutr*. — 2003. — V. 133. — № 8. — P. 2549–2554.

**ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ И СПОРТИВНОЙ ПРАКТИКЕ****В.И. Пустовойт, Р.В. Никонов\***

ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

**HYPERBARIC OXYGENATION IN CLINICAL AND SPORTS PRACTICE****V.I. Pustovoit, R.V. Nikonov\***

Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, FMBA, Moscow, Russia

**E-mail:** sciproduction@yandex.ru**Аннотация**

Гипербарическая оксигенация (ГБО), или оксигенобаротерапия, – это дыхание 100%-ным кислородом под давлением, превышающим 1 Ата, по медицинским показаниям. Данный метод появился как направление водолазной медицины и в настоящее время широко используется в терапевтических целях для лечения большого количества патологических состояний. Несмотря на то что первые шаги по изучению воздействия кислорода на организм человека и животных были предприняты Д. Пристли в конце XVIII столетия, внедрение в практическую медицину началось только в середине XX века. На сегодняшний день немногие клиницисты осведомлены в достаточной степени об эффективности этой процедуры.

Данный обзор литературы посвящен научно-практическим аспектам применения ГБО и перспективам его развития в клинической и спортивной медицине.

**Ключевые слова:** ГБО, гипербарическая оксигенация, инсульт, онкология, COVID-19.

**Abstract**

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) or oxygenobarotherapy is 100% oxygen breathing at pressures greater than 1 Ata, in case of medical indications. Initially, this technique appeared as a branch of diving medicine but currently, it is widely used for therapeutic purposes in a large number of pathological conditions. Though the first steps on studying effects of oxygen at the human body and animals were made by D. Priestley at the end of the 18th century, implementation of this technique into practical medicine began only in the middle of the 20th century. To date, not many clinicians are sufficiently aware of the effectiveness of this procedure.

This literature review is devoted to research and practical aspects of HBOT application in clinical and sports medicine and to prospects of its further development.

**Key words:** HBOT, hyperbaric oxygen therapy, stroke, oncology, COVID-19.

*Ссылка для цитирования: Пустовойт В.И., Никонов Р.В. Гипербарическая оксигенация в клинической и спортивной практике. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 78–86.*

Данный обзор литературы посвящен научно-практическим аспектам применения гипербарической оксигенации (ГБО) в различных областях медицины, рассмотрены публикации на портале PubMed и в русскоязычных источниках о применении методики при различных патологических состояниях с целью оценки перспективных направлений использования процедуры.

Анализ самых цитируемых публикаций, посвященных ГБО, за период с 2000 по 2010 г. показал, что половина исследований в этой области принадлежит ученым из США и посвящена инсультам, ранам, лучевой болезни и отравлению окисью углерода [1].

В 2016 г. состоялась X Европейская конференция по гипербарической оксигенации, которая была посвящена уточнению показаний к терапии гипербарическим кислородом Европейского комитета по гипербарической медицине [2]. По итогам данной конференции были разработаны показания для проведения ГБО с разделением на 3 группы в зависимости от необходимости проведения процедур лечения.

В первую группу вошли нозологические формы, для которых ГБО настоятельно рекомендуется как основ-

ной метод лечения: отравление монооксидом углерода, открытые переломы с массивным повреждением мягких тканей, профилактика остеонекроза после удаления зубов, остео радионекроз нижней челюсти, радионекроз мягких тканей (лучевой цистит, проктит), декомпрессионная болезнь, газовая эмболия, анаэробные или смешанные бактериальные инфекции и внезапная глухота.

Во вторую группу включены показания, подтвержденные приемлемой доказательной базой: раны, некрозы диабетической стопы, некроз головки бедренной кости, осложнения кожных трансплантатов и кожно-мышечных лоскутов, окклюзия центральной артерии сетчатки, размождение мягких тканей, синдром длительного сдавления без переломов, остео радионекроз (кости, кроме нижней челюсти), радиондукцированные поражения мягких тканей (кроме цистита и проктита), хирургическое вмешательство и имплантация на облученных тканях (профилактическое лечение), ишемические язвы, рефрактерный хронический остеомиелит, ожоги 2-й степени более 20% поверхности, кистозный пневматоз кишечника и нейробластома IV стадии.

Таблица 1

## Режимы ГБО для лечения инсульта и его последствий

Исследование	Режим ГБО	Обследуемые	Результат
A. Hadanny и соавт. (2020)	От 40 до 60 ежедневных сеансов, 5 дней в неделю, каждый сеанс включал 90 минут дыхания 100%-ным кислородом при 2 Ата с 5-минутными воздушными перерывами каждые 20 минут	162 пациента (75,3% мужчин), средний возраст $60,75 \pm 12,91$ года	ГБО индуцировала значительное увеличение всех областей когнитивных функций ( $p < 0,05$ ), причем 86% пациентов с инсультом достигли клинически значимого улучшения. У пациентов с геморрагическими инсультами наблюдалось более значительное улучшение скорости обработки информации после ГБО ( $p < 0,05$ ). ГБО способствует значительному улучшению во всех когнитивных областях даже на поздней хронической стадии
R. Sankaran и соавт. (2019)	24 пациента получили 20 сеансов, а двое получили 60 сеансов ГБО 100%-ным кислородом при 2 Ата по 60 минут	24 мужчины и 30 женщин в возрасте от 20 до 57 лет с постинсультной энцефалопатией, наблюдавшихся в период с 1-го по 12-й месяц после травмы. Из них 26 получали ГБО, 28 – контрольная группа	Исследователи наблюдали значительную разницу по шкале CRS-R в пользу группы ГБО с интервалами времени 1–3 и 4–8 месяцев. У большего числа пациентов в группе, прошедшей ГБО, показатели расстройств сознания улучшились по сравнению с контрольной группой
H. Golan и соавт. (2020)	100%-ный кислород, 90 минут при давлении 2 Ата, 60 ежедневных сеансов	62 пациента с острым инсультом	У 24 пациентов группы ГБО произошло значительное улучшение неврологического статуса и качества жизни. Регистрируемая зона полутени ( $363 \pm 20,5$ мл) у данных больных значительно уменьшилась во время процедур ГБО. В контрольной группе наблюдались 20 пациентов, не получающих ГБО (с небольшой зоной полутени $148 \pm 29,3$ мл). Динамическое наблюдение за данными больными показало незначительное уменьшение зоны полутени

Третью группу показаний составили нозологические формы, для которых ГБО является возможным, но не обязательным воздействием, не подтвержденным достаточно убедительными обоснованиями. Это черепно-мозговая травма (ЧМТ) и ее последствия, хроническое нарушение мозгового кровообращения, медиастинит после стернотомии, злокачественная форма диффузного наружного отита, острый инфаркт миокарда, пигментный ретинит и паралич лица (Белла).

По мнению Европейского комитета по ГБО, ее применение не оправдано при расстройствах аутистического спектра, плацентарной недостаточности, рассеянном склерозе, детском церебральном параличе, звоне в ушах и острой фазе инсульта [2].

Необходимо учитывать, что применение ГБО не ограничивается упомянутыми выше случаями. В настоящее время появились новые научные данные об эффективности оксигенотерапии в клинической и спортивной медицине, потенциально способные расширить перечень показаний к применению.

### ГБО в неврологии и нейрохирургии

До сих пор инсульт остается одной из главных причин смерти и инвалидизации в мире. ГБО рассматривается как эффективная методика лечения и восстановления после нарушений мозгового кровообращения благодаря способности насыщать ишемизированные участки мозга кислородом вне зависимости от состояния регионарного кровотока, улучшать функционирование митохондрий, снижать отек и воспаление, активировать антиоксидантную защиту.

Прекодиционирование гипербарическим кислородом помогало сформировать выраженную нейропротекцию в моделях инсульта и реперфузионного повреждения у животных [3–5].

Положительную роль ГБО при восстановлении больных после инсульта показали В. Cozene и соавт. [6], улучшение нейрокогнитивных функций – А. Hadanny и соавт. [7], эффективность в терапии постинсультной депрессии – Х.Х. Liang и соавт. [8].

S. Schiavo и соавт. отмечали улучшение моторной функции верхней конечности после инсульта при назначении ГБО в сочетании с лечебной физкультурой и психотерапией [9], а R. Sankaran и соавт. продемонстрировали эффективность ГБО в лечении постишемической энцефалопатии в первые 9 месяцев от начала заболевания [10].

H. Golan и соавт. получили положительные результаты в уменьшении зоны ишемии под воздействием ГБО и разработали систему предикторов, прогнозирующих эффективность используемой методики по данным компьютерной томографии головного мозга [11].

В таблице 1 представлены режимы ГБО, используемые для лечения и профилактики последствий инсульта.

В то же время некоторые авторы делают вывод об отсутствии достоверных данных, подтверждающих благоприятное действие ГБО при остром инсульте, и, напротив, указывают на обоснованность применения процедуры при ЧМТ [12].

Еще одна группа авторов сообщает об эффективности и безопасности ГБО при лечении тяжелой ЧМТ [13]. Рандомизированное исследование с участием 88 паци-

ентов с тяжелой ЧМТ показало значимое улучшение неврологических функций с восстановлением когнитивных способностей [14].

R. Boussi-Gross и соавт. [15] в ходе рандомизированного исследования с участием 56 пациентов с последствиями ЧМТ спустя год и более отмечают, что процедуры ГБО по протоколу 40 сеансов (5 дней в неделю) по 60 минут каждый 100%-ным кислородом при 1,5 Ата способствовали значительному улучшению когнитивных функций и качества жизни.

Анализ литературы показал, что большой интерес ученых мира вызывает антиноцицептивный эффект ГБО, изучаемый на моделях животных [16–19], а также на пациентах с хроническим болевым синдромом (мигрень и кластерная боль [20], фибромиалгия [21], сложный регионарный болевой синдром и невралгия тройничного нерва) [16]. Авторы связывают антиноцицептивный эффект ГБО с высвобождением эндогенного опиоидного пептида опосредованным оксидом азота и противовоспалительным действием гипербарического кислорода.

Заслуживают внимания данные о нейропротекторном и противодегенеративном действии ГБО. В клинических [21] и экспериментальных исследованиях [22] авторы показывают, что применение оксигенобаротерапии останавливает апоптоз нейронов, и делают вывод о применимости данной методики в целях предупреждения прогрессирования болезни Паркинсона.

В литературе имеются данные об улучшении показателей сна у 15 пациентов, прошедших курс ГБО по различным показаниям [23], однако на основании исследования нельзя сделать вывод, что именно улучшилось сон.

### **Применение ГБО при инфекциях мягких тканей, плохо заживающих ранах, ожогах, диабетической стопе и других хирургических проблемах**

В хирургии большой интерес к методике ГБО вызван свойством избирательного насыщения участков гипоперфузии кислородом, который способствует заживлению ран, стимулирует ангиогенез и регулирует экспрессию биологически активных веществ (оксид азота, индуцируемый гипоксией фактор, интерлейкины 1, 2, 4, 6, 10, гамма-интерферон, фактор некроза опухоли). Активация биологически активных веществ увеличивает эффективность терапии незаживающих ран, инфекций мягких тканей и рефрактерного хронического остеомиелита [19, 24, 25]. Непосредственно кислород обладает прямым бактерицидным и бактериостатическим действием на некоторые микроорганизмы, а стимулирует образование активных форм кислорода, усиливает реакции иммунитета, кроме того, потенцирует антимикробное действие отдельных антибиотиков [26].

Представлены клинические доказательства эффективности ГБО при терапии язв артериальной недостаточности, диабетических язв, отсроченного лучевого поражения и хронического рефрактерного остеомиелита [27].

A.E. Gunes и соавт. на примере одной пациентки показали перспективность включения ГБО в комплексную терапию, направленную на предотвращение ампутации при диабетической стопе [28].

Другая группа авторов в контролируемом рандомизированном исследовании на 38 пациентах с синдромом диабетической стопы показала эффективность стандартного ведения ран в сочетании с ГБО в режиме 2,5 Ата в течение 120 минут; испытуемых лечили 5 дней в неделю 4 недели подряд. Исследователи доказали, что дополнительное применение ГБО достоверно ( $p = 0,001$ ) улучшает заживление ран и снижает количество ампутаций ( $p = 0,01$ ) [29]. Авторы утверждают, что говорить о положительном влиянии ГБО при лечении диабетической стопы возможно только при развитии терапевтического эффекта, достигаемого после 20 процедур [30]. Основными причинами редкого применения ГБО в терапии диабетической стопы являются низкая доступность центров гипербарической терапии и недостаточная доказательная база по этому вопросу [31]. Исследования на крысах показали, что при воздействии 2,5 Ата в течение 90 минут на протяжении 20 дней гипербарический кислород повышает чувствительность к инсулину и положительно влияет на уровень глюкозы, липопротеидов высокой плотности и инсулина крови [32]. Результаты, представленные С. Kahraman и соавт., могут послужить дополнительным аргументом в пользу внедрения ГБО в практику комплексного подхода в терапии диабетической стопы при соответствующем подтверждении полученных данных в клинко-экспериментальных исследованиях.

Анализ результатов медицинских исследований позволяет сделать вывод, что ГБО может улучшить состояние пациентов с такой редкой патологией, как кальцифицирующая уремическая артериолопатия [33]. Для подтверждения эффективности также необходимо провести дополнительные стандартизированные клинические исследования.

В опытах на крысах исследователи показали снижение выраженности острого тяжелого панкреатита после ГБО благодаря регуляции апоптоза и пролиферации ацинарных клеток и лимфоцитов периферической крови [34, 35]. В литературе представлено описание клинического случая. Женщина 56 лет с тяжелым острым панкреатитом получала терапию ГБО по протоколу: 100%-ный кислород при давлении 2,5 Ата в течение 90 минут 2 раза в день в общей сложности 5 дней [36]. Отмечено улучшение состояния и лабораторных показателей.

В опытах на крысах ученые установили, что проведение ГБО на ранних стадиях термического ожога снижает боль и отек поврежденных тканей [25]. В параллельных экспериментальных исследованиях были получены аналогичные результаты, подтверждающие, что ГБО ускоряет заживление ожогов, снижает потребность в инфузионной терапии и уменьшает сроки лечения [37, 38], но для повсеместного внедрения методики необходимы дополнительные исследования.

Экспериментальное моделирование острого сепсиса на лабораторных мышцах показало лучшую выживаемость в опытной группе по сравнению с контрольной после процедур ГБО в фазу напряжения благодаря снижению системной воспалительной реакции [39].

Некоторые исследователи полагают полезным внедрение ГБО в реконструктивную хирургию и трансплантологию благодаря схожим патофизиологическим механизмам, с которыми сталкиваются трансплантоло-



ги и хирурги, занимающиеся незаживающими ранами и повреждениями от сдавления [38, 40]. Исследование на 54 испытуемых с гипоспадией показало значительно ( $p = 0,03$ ) меньше случаев недостаточности трансплантата при назначении процедур ГБО по сравнению с контрольной группой [41]. Трансплантация волосяных луковиц в сочетании с ГБО-процедурами (100%-ный кислород при давлении 2,0 Ата 7 дней подряд по 60 минут) у 34 пациентов с алопецией 2–4-й степени существенно снизила частоту послеоперационного выпадения луковиц ( $27,6 \pm 2,6\%$  против  $69,1 \pm 2,4\%$  в контрольной группе) [41].

Мнение научного сообщества о роли ГБО в терапии некротизирующих инфекций мягких тканей окончательно не сформировано. Это связано с тем, что некоторые ученые не выявили достаточных преимуществ оксигенотерапии [43, 44]. В то же время другие авторы приводят данные об эффективности применения процедур ГБО при некротизирующей инфекции мягких тканей, особенно в самых тяжелых случаях [45, 46].

### ГБО в онкологии

Смертность от онкологических заболеваний во многих странах мира вышла на первое место. В свете такой статистики любые достижения в борьбе с раком имеют огромное значение для всего человечества.

Развитие местной гипоксии рассматривается как основной маркер солидных опухолей. Гипоксические регионарные процессы обусловлены ростом, дифференциацией, метастазированием и агрессивностью опухоли, а также анаэробным внутриклеточным гликолизом, ангиогенезом и резистентностью к проводимой терапии. В обзоре публикаций по применению ГБО в онкологии при обобщении данных с 2004 по 2012 г. авторы подтвердили, что гипербарический кислород не стимулирует рост, метастазирование или рецидивы опухолей, а, напротив, подавляет рост некоторых из них, например рака молочной железы [47]. Другие исследователи пришли к выводу, что сочетание ГБО и радиотерапии значительно превосходит по эффективности одну лучевую терапию, кроме того, гипербарический кислород существенно повышает цитостатический эффект некоторых химиопрепаратов [48]. В литературе также есть данные, что ГБО повышает чувствительность клеток злокачественной глиомы к производным изотиомочевины [49]. В экспериментальном исследовании на модели рака легкого у лабораторных мышей исследователи продемонстрировали, что ГБО подавляет рост и стимулирует апоптоз клеток опухоли за счет модификации ее гипоксического микроокружения [50].

N. Oscarsson и соавт. с целью снижения частых и мучительных последствий лучевого цистита провели рандомизированное контролируемое исследование с участием 223 пациентов. Доказана эффективность в плане снижения выраженности симптоматики позднего лучевого цистита при проведении 30–40 процедур ГБО в режиме: 100%-ный кислород под давлением 2,4–2,5 Ата с экспозицией 80–90 минут ежедневно [51]. Описанный результат был подтвержден другими исследователями на 79 пациентах [52], в результате чего авторы пришли к выводу о целесообразности раннего проведения процедур ГБО [51–53].

### ГБО в оториноларингологии

В иностранном обзоре, посвященном терапии газами кохлеарных заболеваний, подчеркивается эффективность ГБО при идиопатической внезапной нейросенсорной тугоухости и острой акустической травме благодаря антигипоксическому и противовоспалительному действию [54].

По данным ретроспективного исследования процессов восстановления слуха в диапазоне высоких частот ( $p = 0,01$ ) и клинического исхода в целом ( $p = 0,005$ ) с 2012 по 2017 г. А.В. Вауоуту и соавт. определили, что сочетание ГБО и глюкокортикостероидов превосходит результаты применения одних стероидных гормонов [55]. Анализ результатов лечения 108 пациентов с острой акустической травмой показал необходимость применения ГБО при отсутствии восстановления слуха после 7-дневной терапии глюкокортикостероидами [56].

В эксперименте при развитии у лабораторных животных цисплатин-индуцированной ототоксичности авторы показали эффективность процедур ГБО с целью профилактики клинической симптоматики [57].

Имеются многочисленные данные о клинической эффективности ГБО при идиопатической внезапной нейросенсорной тугоухости [58–65]. Эта методика применялась также в качестве адьювантной терапии в сочетании с глюкокортикостероидами, вводимыми транстимпанально и/или системно. С целью повышения эффективности пациенты получали кислород под давлением 2–2,5 Ата, так как давление менее 1,4 Ата или более 2,5 Ата уступает по результатам воздействия. Для 10- и 20-дневного курса лечения длительность одного сеанса составляет 90 минут (10 минут компрессия, три 20-минутных периода дыхания чистым кислородом с двумя 5-минутными воздушными перерывами и 10 минут декомпрессии) и 60 минут (два 20-минутных периода дыхания чистым кислородом) соответственно. Данные процедуры рекомендуется проводить ежедневно в одно и то же время совместно с фармакологической терапией [65].

### Использование методики ГБО в других областях клинической медицины

Гипербарическая оксигенация широко применяется при различных отравлениях газами, в частности, она является основной терапией при отравлении монооксидом углерода. С.С. Yang и соавт. показали, что развитие отсроченной энцефалопатии в 1,9 раза выше ( $p < 0,001$ ) при проведении процедур ГБО по сравнению с нормобарической терапией кислородом [66]. Однако не следует делать вывод об опасности ГБО при отравлении монооксидом углерода, так как исход в значительной степени зависит от тяжести заболевания и сопутствующей патологии. Весьма вероятно, что для лечения более тяжелых форм отравления чаще применялась ГБО, что не было учтено при формировании выборки. Так, другая группа авторов отметила положительную роль методики ГБО у пациентов с отсроченной энцефалопатией при отравлении монооксидом углерода. После окончания процедур наблюдалось улучшение когнитивных функций благодаря мобилизации циркулирующих стволовых клеток, оптимизации процессов регуляции уровня мозгового нейротрофического фактора и противовоспалительного действия [67].

Данные о применении ГБО в кардиологии немногочисленны и характеризуются низкой доказательностью. В экспериментальном исследовании на лабораторных животных группа авторов показала положительное влияние ГБО на выраженность окислительного стресса и уровень воспаления при остром брыжеечном синдроме ишемии-реперфузии у крыс [68]. Другие исследователи после 60 сеансов ГБО определили значимое ( $p = 0,03$ ) улучшение индекса работоспособности миокарда левого желудочка и многих других показателей в клинико-лабораторном исследовании 31 пациента с хронической сердечно-сосудистой патологией [69].

На данный момент представляется перспективным применение методики ГБО при остром коронарном синдроме и других видах ишемии миокарда, однако в связи с недостаточностью доказательности в исследованиях пока нет оснований рекомендовать оксигенобаротерапию как рутинную процедуру [70].

Представляют большой интерес прекондиционирование стволовых клеток гипербарическим кислородом перед трансплантацией [5] и стимуляция эндогенных стволовых клеток [5, 71, 72].

### Оксигенобаротерапия в спортивной медицине

В спорте высших достижений одним из первых показаний к ГБО послужила газовая эмболия, часто встречающаяся среди спортивных и рекреационных дайверов [2, 73]. До настоящего времени альтернативы оксигенобаротерапии при этой нозологии не найдено.

Свою высокую эффективность ГБО продемонстрировала и в отношении высотной болезни спортсменов-альпинистов [74, 75], также в литературе имеются сообщения об успешном восстановлении функции кисти альпиниста после обморожения [76].

Ведущей из рутинных проблем спортивной медицины является восстановление спортсменов после травм. Учитывая, что оксигенобаротерапия характеризуется противовоспалительным эффектом, исследователи используют данную методику как терапию, направленную на процессы восстановления после мышечных травм.

В результате клинических исследований травмы четырехглавой мышцы бедра авторами были получены данные, характеризующиеся лучшим восстановлением эксцентрического момента мышц, снижением отека и выраженности болевых ощущений после ГБО [77, 78]. Однако другие исследователи получили обратные результаты в ситуации применения ГБО на 21 студенте после мышечной травмы [79, 80].

Еще одна группа авторов в исследовании на спортсменах показала, что после интенсивных физических тренировок при сравнении с контролем отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) улучшение показателей изометрического пикового крутящего момента и уменьшение болевых ощущений в результате терапии ГБО. Был сделан вывод, что оксигенобаротерапия в сочетании с физиотерапевтическими и восстановительными методиками ускоряет восстановление после спортивных травм и снижает затраты на лечение [81, 82]. В настоящее время установлено, что пяти сеансов ГБО недостаточно для ускорения восстановительных процессов после мышечных повреждений [83], а ведущую роль в определении эффективности гипербарической кислородотерапии играет локализация травмы. То есть

зоны повреждения с пониженной перфузией больше выигрывают от оксигенобаротерапии [84]. Положительный эффект от процедур ГБО при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата у спортсменов получили F. Drobnić и соавт., но вопрос внедрения метода в обычную практику оставили для будущих исследований [85]. В нерандомизированном исследовании на 32 профессиональных и полупрофессиональных игроках в регби с травмой медиальной коллатеральной связки коленного сустава 2-й степени продемонстрировано, что ГБО способствует уменьшению боли и ускоряет возвращение спортсменов к игре, улучшая процесс заживления благодаря стимулированию активности фибробластов и снижению воспаления [86].

Рандомизированное исследование на 41 элитном спортсмене с мышечными травмами, связанными с физическими упражнениями, после 10 сеансов ГБО показало снижение концентрации маркеров крови, характеризующих повреждение мышц, что косвенно указывает на ускорение процессов восстановления мышечных повреждений на фоне оксигенобаротерапии [87]. Сходные данные были получены в исследовании на 18 здоровых мужчинах [88]. В таблице 2 представлены режимы ГБО, применявшиеся исследователями для ускорения процессов восстановления спортсменов после мышечных травм в результате физических упражнений.

Предпринимаются попытки повышения физической работоспособности и функциональных резервов организма спортсменов. Некоторые авторы попытались использовать процедуры ГБО для повышения эффективности выполнения высокоинтенсивных тренировочных нагрузок, что привело к отрицательному результату [89, 90]. Однако ГБО зарекомендовала себя как перспективная методика, ускоряющая процессы восстановления между интенсивными тренировками [91]. Так, исследователи, широко применявшие ГБО в период Олимпийских игр в Нагано, сообщили об успешном опыте проведения процедур ГБО для восстановления атлетов между выступлениями [92].

Необходимо отметить, что при изучении влияния процедур ГБО на организм спортсменов многие исследования в этой области проводились не на атлетах, а в качестве плацебо применялся гипербарический воздух, который обладает самостоятельным биологическим действием [93], что снизило достоверность полученных результатов. Данные недостатки свидетельствуют о необходимости проведения дополнительных исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины.

### ГБО в терапии COVID-19

В 2019 г. человечество столкнулось с опаснейшей угрозой, унесшей более 4,5 млн жизней и ставшей одним из самых серьезных вызовов здравоохранению. В связи с преимущественным поражением легких при тяжелой форме заболевания перед научным сообществом встал вопрос об улучшении доставки кислорода в организм в условиях исключения из функционирования значительной доли легочной ткани. Гипербарическая оксигенация предоставила возможность эффективно решать проблему гипоксемии и предотвращать перевод пациентов на вызывающую осложнения искусст-

Таблица 2

Режимы гипербарической кислородотерапии, применяющиеся для восстановления спортсменов после мышечных повреждений

Исследование	Режим ГБО	Обследуемые	Результат
J.R. Staples и соавт. (1999)	100%-ный кислород в течение 60 минут 1 раз день при давлении 2,0 Ата ежедневно 5 дней	66 мужчин-физкультурников, возраст 18–35 лет	ГБО улучшила восстановление эксцентрического момента четырехглавой мышцы
B.C. Harrison и соавт. (2001)	100%-ный кислород при давлении 2,5 Ата в течение 100 минут с воздушным перерывом на 5 минут 1 раз в день ежедневно 4 дня	21 мужчина, возраст 18–25 лет	Отсутствует эффективность в ответ на проводимые процедуры ГБО в восстановительном лечении
A.L. Webster и соавт. (2002)	100%-ный кислород при давлении 2,5 Ата в течение 60 минут 1 раз в день ежедневно 6 дней	12 здоровых студентов мужского пола, возраст $24,2 \pm 3,2$ года	Процедуры ГБО улучшили изометрический пиковый крутящий момент, снизили болевые и неприятные ощущения
G. Germain и соавт. (2003)	95%-ный кислород при давлении 2,5 Ата в течение 100 минут 1 раз в день ежедневно 5 дней	6 мужчин и 10 женщин, возраст 18–25 лет	Пять процедур ГБО не ускорили восстановительное лечение
S.Y. Chen и соавт. (2019)	100%-ный кислород при давлении 2,5 Ата в течение 60 минут 1 раз в день ежедневно 10 дней	41 спортсмен элитного уровня	ГБО способствовала быстрому восстановлению мышц после травмы
J. Woo и соавт. (2020)	100%-ный кислород при давлении 2,5 Ата в течение 60 минут 1 раз в день ежедневно 6 дней	18 здоровых мужчин, возраст 18–27 лет	В группе ГБО воспаление мышц было менее выражено, чем в контрольной

венную вентиляцию легких [94, 95]. В данном случае процедуры ГБО не вызывают усиления окислительного стресса [96] и безопасны для пациентов с SARS-CoV-2 [97]. Исследования в этой области продолжаются [98, 99].

### Заключение

Применение процедур ГБО в современной медицине является перспективным направлением при лечении и восстановлении пациентов. Ключевыми направлениями развития ГБО представляются расширение перечня основных показаний, повышение эффективности процедур, нивелирование повреждающего действия активных форм кислорода (снижение токсического воздействия на центральную нервную систему, легкие и глаза) путем оптимизации режимов оксигенотерапии, усовершенствования средств дыхания кислородом, применения антиоксидантов [100, 101].

Для устранения психологического и эмоционального напряжения у пациентов в период пребывания в барокамере целесообразно повысить комфортность за счет использования очков виртуальной реальности и других мультимедийных развлечений [102]. В интересах оценки эффективности проводимых процедур и прогнозирования возможных отклонений в состоянии здоровья необходимы новые технические решения для динамического мониторинга самочувствия пациентов во время сеанса [103].

### Выводы

1. Применение ГБО патогенетически оправдано при многих состояниях, в основе которых лежат гипоксия, воспаление, анаэробная инфекция или аутоиммунная агрессия.

2. Для обоснованного внедрения в медицинскую практику новых показаний и способов проведения процедур оксигенотерапии необходимо проведение дополнительных валидных исследований.

### Литература

1. Lee C.H., Lee L., Yang K.J., Lin T.F. Top-cited articles on hyperbaric oxygen therapy published from 2000 to 2010 // *Undersea Hyperb Med.* – 2012. – V. 39. – № 6. – P. 1089–1098.
2. Mathieu D., Marroni A., Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment // *Diving Hyperb Med.* – 2017. – V. 47. – № 1. – P. 24–32.
3. Zeng Y., Xie K., Dong H. et al. Hyperbaric oxygen preconditioning protects cortical neurons against oxygen-glucose deprivation injury: role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // *Brain Res.* – 2012. – V. 3. – № 1452. – P. 140–150.
4. Hentia C., Rizzato A., Camporesi E. et al. An overview of protective strategies against ischemia/reperfusion injury: the role of hyperbaric oxygen preconditioning // *Brain Behav.* – 2018. – V. 30. – № 8. – P. 5.
5. Cozene B., Sadanandan N., Gonzales-Portillo B. et al. An extra breath of fresh air: hyperbaric oxygenation as a stroke therapeutic // *Biomolecules.* – 2020. – V. 10. – № 9. – P. 1279.
6. Hadanny A., Suzin G., Lang E., Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy – basics and new applications // *Harefuah.* – 2018. – V. 157. – № 5. – P. 322–326.
7. Hadanny A., Rittblat M., Bitterman M. et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients – a retrospective analysis // *Restor Neurol Neurosci.* – 2020. – V. 38. – № 1. – P. 93–107.
8. Liang X.X., Hao Y.G., Duan X.M. et al. Hyperbaric oxygen therapy for post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2020. – V. 195. – P. 105910.
9. Schiavo S., Richardson D., Santa Mina D. et al. Hyperbaric oxygen and focused rehabilitation program: a feasibility study in improving upper limb motor function after stroke // *Appl Physiol Nutr Metab.* – 2020. – V. 45. – № 12. – P. 1345–1352.

10. Sankaran R., Radhakrishnan K., Sundaram K.R. Hyperbaric oxygen therapy in patients with hypoxic ischemic encephalopathy // *Neurol India*. – 2019. – V. 67. – № 3. – P. 728–731.
11. Golan H., Makogon B., Volkov O. et al. Imaging-based predictors for hyperbaric oxygen therapy outcome in post-stroke patients. Report 1 // *Med Hypotheses*. – 2020. – V. 136. – P. 109510.
12. Deng Z., Chen W., Jin J. et al. The neuroprotection effect of oxygen therapy: a systematic review and meta-analysis // *Niger J Clin Pract*. – 2018. – V. 21. – № 4. – P. 401–416.
13. Daly S., Thorpe M., Rockswold S. et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of acute severe traumatic brain injury: a systematic review // *J Neurotrauma*. – 2018. – V. 35. – № 4. – P. 623–629.
14. Zhong X., Shan A., Xu J. et al. Hyperbaric oxygen for severe traumatic brain injury: a randomized trial // *J Int Med Res*. – 2020. – V. 48. – № 10. – P. 300060520939824.
15. Boussi-Gross R., Golan H., Fishlev G. et al. Hyperbaric oxygen therapy can improve post-concussion syndrome years after mild traumatic brain injury – a randomized prospective trial // *PLoS One*. – 2013. – V. 8. – № 11. – P. e79995.
16. Sutherland A.M., Clarke H.A., Katz J., Katznelson R. Hyperbaric oxygen therapy: a new treatment for chronic pain? // *Pain Pract*. – 2016. – V. 16. – № 5. – P. 620–628.
17. Zelinski L.M., Ohgami Y., Chung E. et al. A prolonged nitric oxide-dependent, opioid-mediated antinociceptive effect of hyperbaric oxygen in mice // *J Pain*. – 2009. – V. 10. – № 2. – P. 167–172.
18. Chung E., Zelinski L.M., Ohgami Y. et al. Hyperbaric oxygen treatment induces a 2-phase antinociceptive response of unusually long duration in mice // *J Pain*. – 2010. – V. 11. – № 9. – P. 847–853.
19. Hui J., Zhang Z.J., Zhang X. et al. Repetitive hyperbaric oxygen treatment attenuates complete Freund's adjuvant-induced pain and reduces glia-mediated neuroinflammation in the spinal cord // *J Pain*. – 2013. – V. 14. – № 7. – P. 747–758.
20. Bennett M.H., French C., Schnabel A. et al. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. – V. 28. – № 12. – CD005219.
21. Atzeni F., Masala I.F., Cirillo M. et al. Hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia and the diseases involving the central nervous system // *Clin Exp Rheumatol*. – 2020. – V. 38. – Suppl. 123. – № 1. – P. 94–98.
22. Kusuda Y., Takemura A., Nakano M., Ishihara A. Mild hyperbaric oxygen inhibits the decrease of dopaminergic neurons in the substantia nigra of mice with MPTP-induced Parkinson's disease // *Neurosci Res*. – 2018. – V. 132. – P. 58–62.
23. Uezato A., Enomoto M., Tamaoka M. et al. Shorter sleep onset latency in patients undergoing hyperbaric oxygen treatment // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2017. – V. 71. – № 1. – P. 73–74.
24. Hyldegaard O., Hedetoft M. Hyperbaric oxygen therapy // *Ugeskr Laeger*. – 2020. – V. 182. – № 44. – P. V06200463.
25. Wu Z.S., Lo J.J., Wu S.H. et al. Early hyperbaric oxygen treatment attenuates burn-induced neuroinflammation by inhibiting the galectin-3-dependent toll-like receptor-4 pathway in a rat model // *Int J Mol Sci*. – 2018. – V. 19. – № 8. – P. 2195.
26. Memar M.Y., Yekani M., Alizadeh N., Baghi H.B. Hyperbaric oxygen therapy: antimicrobial mechanisms and clinical application for infections // *Biomed Pharmacother*. – 2019. – V. 109. – P. 440–447.
27. Lam G., Fontaine R., Ross F.L., Chiu E.S. Hyperbaric oxygen therapy: exploring the clinical evidence // *Adv Skin Wound Care*. – 2017. – V. 30. – № 4. – P. 181–190.
28. Gunes A.E., Cimsit M. Can amputation be prevented in diabetic foot? Interdisciplinary approach to diabetic foot: a case report // *Undersea Hyperb Med*. – 2017. – V. 44. – № 2. – P. 157–160.
29. Chen C.Y., Wu R.W., Hsu M.C. et al. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy for healing of chronic diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial // *J Wound Ostomy Continence Nurs*. – 2017. – V. 44. – № 6. – P. 536–545.
30. Bolton L. Does hyperbaric oxygen improve lower extremity ulcer outcomes? // *Wounds*. – 2020. – V. 32. – № 10. – P. 291–293.
31. Henshaw F.R., Brennan L., MacMillan F. Perceptions of hyperbaric oxygen therapy among podiatrists practicing in high-risk foot clinics // *Int Wound J*. – 2018. – V. 15. – № 3. – P. 375–382.
32. Kahraman C., Yaman H. Hyperbaric oxygen therapy affects insulin sensitivity/resistance by increasing adiponectin, resistin, and plasminogen activator inhibitor-1 in rats // *Turk J Med Sci*. – 2021. – V. 51. – № 3. – P. 1572–1578.
33. Charaghvandi D.A., Teguh D.N., van Hulst R.A. Hyperbaric oxygen therapy in patients suffering from wounds in calciphylaxis: a narrative review // *Undersea Hyperb Med*. – 2020. – V. 47. – № 1. – P. 111–123.
34. Koh S.L., Tan J.W., Muralidharan V., Christophi C. The effect of hyperbaric oxygen on apoptosis and proliferation in severe acute pancreatitis // *HPB (Oxford)*. – 2009. – V. 11. – № 8. – P. 629–637.
35. Bai X., Song Z., Zhou Y. et al. The apoptosis of peripheral blood lymphocytes promoted by hyperbaric oxygen treatment contributes to attenuate the severity of early stage acute pancreatitis in rats // *Apoptosis*. – 2014. – V. 19. – № 1. – P. 58–75.
36. Christophi C., Millar I., Nikfarjam M. et al. Hyperbaric oxygen therapy for severe acute pancreatitis // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2007. – V. 22. – № 11. – P. 2042–2046.
37. Weitgasser L., Ihra G., Schäfer B. et al. Update on hyperbaric oxygen therapy in burn treatment // *Wien Klin Wochenschr*. – 2021. – V. 133. – № 3–4. – P. 137–143.
38. Edwards M., Singh M., Selesny S., Cooper J.S. Hyperbaric treatment of thermal burns // *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
39. Halbach J.L., Prieto J.M., Wang A.W. et al. Early hyperbaric oxygen therapy improves survival in a model of severe sepsis // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2019. – V. 317. – № 1. – P. 160–168.
40. Harl M.J. Defining the role of hyperbaric oxygen therapy as an adjunct to reconstructive surgery // *Surg Clin North Am*. – 2020. – V. 100. – № 4. – P. 777–785.
41. Bush N., Snodgrass W. Hyperbaric oxygen therapy improves oral graft take in hypospadias staged tubularized autograft reoperations // *J Urol*. – 2019. – V. 202. – № 3. – P. 617–622.
42. Fan Z.X., Gan Y., Qu Q. et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy combined with hair transplantation surgery for the treatment of alopecia // *J Cosmet Dermatol*. – 2021. – V. 20. – № 3. – P. 917–921.
43. Willy C., Rieger H., Vogt D. Hyperbare oxygenation bei nekrotisieren den Weichteilinfektionen: Kontra // *Chirurg*. – 2012. – V. 83. – № 11. – P. 960–972.

44. Levett D., Bennett M.H., Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – V. 1. – № 1. – CD007937.
45. Schmale M., Fichtner A., Pohl C. et al. Hyperbare oxygenation bei nekrotisieren den Weichteilinfektionen: Pro // *Chirurg.* – 2012. – V. 83. – № 11. – P. 973–979.
46. Shaw J.J., Psinos C., Emhoff T.A. et al. Not just full of hot air: hyperbaric oxygen therapy increases survival in cases of necrotizing soft tissue infections // *Surg Infect (Larchmt).* – 2014. – V. 15. – № 3. – P. 328–335.
47. Moen I., Stuhr L.E. Hyperbaric oxygen therapy and cancer – a review // *Target Oncol.* – 2012. – V. 7. – № 4. – P. 233–242.
48. Stępień K., Ostrowski R.P., Matyja E. Hyperbaric oxygen as an adjunctive therapy in treatment of malignancies, including brain tumours // *Med Oncol.* – 2016. – V. 33. – № 9. – P. 101.
49. Zembrzuska K., Ostrowski R.P., Matyja E. Hyperbaric oxygen increases glioma cell sensitivity to antitumor treatment with a novel isothiourea derivative in vitro // *Oncol Rep.* – 2019. – V. 41. – № 5. – P. 2703–2716.
50. Chen S.Y., Tsuneyama K., Yen M.H. et al. Hyperbaric oxygen suppressed tumor progression through the improvement of tumor hypoxia and induction of tumor apoptosis in A549-cell-transferred lung cancer // *Sci Rep.* – 2021. – V. 11. – № 1. – P. 12033.
51. Oscarsson N., Müller B., Rosén A. et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2–3 trial // *Lancet Oncol.* – 2019. – V. 20. – № 11. – P. 1602–1614.
52. Feldmeier J.J. Hyperbaric oxygen for radiation cystitis // *Lancet Oncol.* – 2019. – V. 20. – № 11. – P. 1481–1482.
53. Clarke R. Radiation-induced cystitis and hyperbaric oxygen therapy // *Lancet Oncol.* – 2019. – V. 20. – № 12. – P. e660.
54. Buckley J.C. Use of gases to treat cochlear conditions // *Front Cell Neurosci.* – 2019. – V. 24. – № 13. – P. 155.
55. Bayoumy A.B., van der Veen E.L., van Ooij P.A.M. et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy and corticosteroid therapy in military personnel with acute acoustic trauma // *BMJ Mil Health.* – 2020. – V. 166. – № 4. – P. 243–248.
56. Holy R., Zavazalova S., Prochazkova K. et al. The use of hyperbaric oxygen therapy and corticosteroid therapy in acute acoustic trauma: 15 years' experience at the Czech military health service // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – V. 18. – № 9. – P. 4460.
57. Cobanoglu H.B., Vuralkan E., Arslan A. et al. Is hyperbaric oxygen therapy effective in cisplatin-induced ototoxicity in rats? // *Clin Exp Otorhinolaryngol.* – 2019. – V. 12. – № 1. – P. 66–71.
58. Ajduk J., Ries M., Tropic R. et al. Hyperbaric oxygen therapy as salvage therapy for sudden sensorineural hearing loss // *J Int Adv Otol.* – 2017. – V. 13. – № 1. – P. 61–64.
59. Cho I., Lee H.M., Choi S.W. et al. Comparison of two different treatment protocols using systemic and intratympanic steroids with and without hyperbaric oxygen therapy in patients with severe to profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized controlled trial // *Audiol Neurootol.* – 2018. – V. 23. – № 4. – P. 199–207.
60. Stachler R.J., Chandrasekhar S.S., Archer S.M. et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2012. – V. 146. – № 3. – P. 1–35.
61. Bagli B.S. Clinical efficacy of hyperbaric oxygen therapy on idiopathic sudden sensorineural hearing loss // *Undersea Hyperb Med.* – 2020. – V. 47. – № 1. – P. 51–56.
62. Murphy-Lavoie H., Piper S., Moon R.E., Legros T. Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss // *Undersea Hyperb Med.* – 2012. – V. 39. – № 3. – P. 777–792.
63. Van der Wal A.W., van Ooij P.J.A.M., de Ru J.A. Hyperbaric oxygen therapy for sudden sensorineural hearing loss in divers // *J Laryngol Otol.* – 2016. – V. 130. – № 11. – P. 1039–1047.
64. Hu Y., Chen H., Xiong J., Sun W. The efficacy of hyperbaric oxygen in the treatment of sudden sensorineural hearing loss // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2020. – V. 34. – № 6. – P. 521–523; 527.
65. Olex-Zarychta D. Hyperbaric oxygenation as adjunctive therapy in the treatment of sudden sensorineural hearing loss // *Int J Mol Sci.* – 2020. – V. 21. – № 22. – P. 8588.
66. Yang C.C., Chuang Y.F., Chen P.E. et al. The occurrence of delayed neuropsychologic sequelae in acute carbon monoxide poisoning patients after treatment with hyperbaric or normobaric oxygen therapy // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – V. 100. – № 2. – P. e24183.
67. Zhang L., Sun Q., Xin Q. et al. Hyperbaric oxygen therapy mobilized circulating stem cells and improved delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning with up-regulation of brain-derived neurotrophic factor // *Am J Emerg Med.* – 2021. – V. 42. – P. 95–100.
68. Açiksari K., Eğin S., Hepgül G. et al. Protective effect of hyperbaric oxygen treatment on rat intestinal mucosa after mesenteric ischaemia and reperfusion // *Diving Hyperb Med.* – 2019. – V. 49. – № 4. – P. 253–258.
69. Leitman M., Efrati S., Fuchs S. et al. The effect of hyperbaric oxygenation therapy on myocardial function // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2020. – V. 36. – № 5. – P. 833–840.
70. Bennett M.H., Lehm J.P., Jepson N. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – V. 2015. – № 7. – CD004818.
71. Gardin C., Bosco G., Ferroni L. et al. Hyperbaric oxygen therapy improves the osteogenic and vasculogenic properties of mesenchymal stem cells in the presence of inflammation in vitro // *Int J Mol Sci.* – 2020. – V. 21. – № 4. – P. 1452.
72. Fosen K.M., Thom S.R. Hyperbaric oxygen, vasculogenic stem cells, and wound healing // *Antioxid Redox Signal.* – 2014. – V. 21. – № 11. – P. 1634–1647.
73. Kirby J.P. The diagnosis of decompression sickness in sport divers // *Mo Med.* – 2019. – V. 116. – № 3. – P. 195–197.
74. Butler G.J., Al-Waili N., Passano D.V. et al. Altitude mountain sickness among tourist populations: a review and pathophysiology supporting management with hyperbaric oxygen // *J Med Eng Technol.* – 2011. – V. 35. – № 3–4. – P. 197–207.
75. Hartman-Ksycińska A., Kluz-Zawadzka J., Lewandowski B. High altitude illness // *Przegl Epidemiol.* – 2016. – V. 70. – № 3. – P. 490–499.
76. Folio L.R., Arkin K., Butler W.P. Frostbite in a mountain climber treated with hyperbaric oxygen: case report // *Mil Med.* – 2007. – V. 172. – № 5. – P. 560–563.
77. Staples J.R., Clement D. Hyperbaric oxygen chambers and the treatment of sports injuries // *Sports Med.* – 1996. – V. 22. – № 4. – P. 219–227.
78. Staples J.R., Clement D.B., Taunton J.E., McKenzie D.C. Effects of hyperbaric oxygen on a human model of

- injury // *Am J Sports Med.* – 1999. – V. 27. – № 5. – P. 600–605.
79. Mekjavic I.B., Exner J.A., Tesch P.A., Eiken O. Hyperbaric oxygen therapy does not affect recovery from delayed onset muscle soreness // *Med Sci Sports Exerc.* – 2000. – V. 32. – № 3. – P. 558–563.
80. Harrison B.C., Robinson D., Davison B.J. et al. Treatment of exercise-induced muscle injury via hyperbaric oxygen therapy // *Med Sci Sports Exerc.* – 2001. – V. 33. – № 1. – P. 36–42.
81. Webster A.L., Syrotuik D.G., Bell G.J. et al. Effects of hyperbaric oxygen on recovery from exercise-induced muscle damage in humans // *Clin J Sport Med.* – 2002. – V. 12. – № 3. – P. 139–150.
82. Dolezal V. Hyperbarická oxygenoterapie prizranění sportovců // *Cas Lek Cesk.* – 2002. – V. 141. – № 10. – P. 304–306.
83. Germain G., Delaney J., Moore G. et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on exercise-induced muscle soreness // *Undersea Hyperb Med.* – 2003. – V. 30. – № 2. – P. 135–145.
84. Kanhai A., Losito J.M. Hyperbaric oxygen therapy for lower-extremity soft-tissue sports injuries // *J Am Podiatr Med Assoc.* – 2003. – V. 93. – № 4. – P. 298–306.
85. Drobnić F., Turmo A. Estado actual del tratamiento con oxígeno hiperbárico de las enfermedades del aparatolocomotor en medicina del deporte // *Med Clin (Barc).* – 2010. – V. 134. – № 7. – P. 312–315.
86. Yagishita K., Enomoto M., Takazawa Y. et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on recovery acceleration in Japanese professional or semi-professional rugby players with grade 2 medial collateral ligament injury of the knee: a comparative non-randomized study // *Undersea Hyperb Med.* – 2019. – V. 46. – № 5. – P. 647–654.
87. Chen C.Y., Chou W.Y., Ko J.Y. et al. Early recovery of exercise-related muscular injury by HBOT // *Biomed Res Int.* – 2019. – V. 2019. – P. 6289380.
88. Woo J., Min J.H., Lee Y.H., Roh H.T. Effects of hyperbaric oxygen therapy on inflammation, oxidative/antioxidant balance, and muscle damage after acute exercise in normobaric, normoxic and hypobaric, hypoxic environments: a pilot study // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – V. 17. – № 20. – P. 7377.
89. Rozenek R., Fobel B.F., Banks J.C. et al. Does hyperbaric oxygen exposure affect high-intensity, short-duration exercise performance? // *J Strength Cond Res.* – 2007. – V. 21. – № 4. – P. 1037–1041.
90. Kawada S., Fukaya K., Ohtani M. et al. Effects of pre-exposure to hyperbaric hyperoxia on high-intensity exercise performance // *J Strength Cond Res.* – 2008. – V. 22. – № 1. – P. 66–74.
91. Barnett A. Using recovery modalities between training sessions in elite athletes: does it help? // *Sports Med.* – 2006. – V. 36. – № 9. – P. 781–796.
92. Ishii Y., Deie M., Adachi N. et al. Hyperbaric oxygen as an adjuvant for athletes // *Sports Med.* – 2005. – V. 35. – № 9. – P. 739–746.
93. Figueroa X.A., Wright J.K. Clinical results in brain injury trials using HBO<sub>2</sub> therapy: another perspective // *Undersea Hyperb Med.* – 2015. – V. 42. – № 4. – P. 333–351.
94. Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Шеянов М.В. и др. Опыт применения гипербарической оксигенотерапии с использованием портативных барокамер для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Биомедицина.* – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 39–46. [Samoilov A.S., Udalov Yu.D., Sheyanov M.V. et al. Experience of application of hyperbaric oxygen therapy using portable pressure chambers for the treatment of patients with a new coronavirus infection COVID-19 // *Biomedica (Biomedicine).* – 2020. – V. 16. – № 2. – P. 39–46. In Russian].
95. Thibodeaux K., Speyrer M., Raza A. et al. Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series // *J Wound Care.* – 2020. – V. 29. – Suppl. 5a. – P. S4–S8.
96. Петриков С.С., Евсеев А.К., Левина О.А. и др. Гипербарическая оксигенация в терапии пациентов с COVID-19 // *Общая реаниматология.* – 2020. – Т. 16. – № 6. – С. 4–18. [Petrikov S.S., Evseev A.K., Levina O.A. et al. Hyperbaric oxygen therapy in patients with COVID-19 // *Obshchaya Reanimatologiya.* – 2020. – V. 16. – № 6. – P. 4–18. In Russian].
97. Gorenstein S.A., Castellano M.L., Slone E.S. et al. Hyperbaric oxygen therapy for COVID-19 patients with respiratory distress: treated cases versus propensity-matched controls // *Undersea Hyperb Med.* – 2020. – V. 47. – № 3. – P. 405–413.
98. Kjellberg A., de Maio A., Lindholm P. Can hyperbaric oxygen safely serve as an anti-inflammatory treatment for COVID-19? // *Med Hypotheses.* – 2020. – V. 144. – P. 110224.
99. Kjellberg A., Douglas J., Pawlik M.T. et al. Randomised, controlled, open label, multicentre clinical trial to explore safety and efficacy of hyperbaric oxygen for preventing ICU admission, morbidity and mortality in adult patients with COVID-19 // *BMJ Open.* – 2021. – V. 11. – № 7. – P. e046738.
100. McMonnies C.W. Hyperbaric oxygen therapy and the possibility of ocular complications or contraindications // *Clin Exp Optom.* – 2015. – V. 98. – № 2. – P. 122–125.
101. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy // *J Optom.* – 2018. – V. 11. – № 1. – P. 3–9.
102. Пустовойт В.И., Назарян С.Е., Адоева Е.Я. и др. Пилотное исследование по оценке эффективности психокорректирующих методов с использованием ЭЭГ-тренинга и очков виртуальной реальности у спортсменов, участвующих в экстремальных видах спорта // *Спортивная медицина: наука и практика.* – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 67–75. [Pustovoi V.I., Nazaryan S.E., Adoeva E.Ya. et al. Pilot study on the evaluation of the effectiveness of psychocorrection methods that include EEG-training and VR headset in athletes involved in extreme kinds of sports // *Sports medicine: research and practice.* – 2021. – V. 11. – № 2. – P. 67–75. In Russian].
103. Самойлов А.С., Никонов Р.В., Пустовойт В.И., Ключников М.С. Применение методики анализа вариабельности сердечного ритма для определения индивидуальной устойчивости к токсическому действию кислорода // *Спортивная медицина: наука и практика.* – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 73–80. [Samoilov A.S., Nikonov R.V., Pustovoi V.I., Klyuchnikov M.S. Using heart rate variability to determine individual resistance to the hyperbaric oxygen toxicity // *Sports medicine: research and practice.* – 2020. – V. 10. – № 3. – P. 73–80. In Russian].

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМОЛЕНТОВ, СОДЕРЖАЩИХ МОДУЛЯТОРЫ СИНТЕЗА ФИЛАГГРИНА, В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И КСЕРОЗОМ. РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Л.С. Круглова, А.Н. Львов, Е.Р. Аравийская, А.Л. Бакулев, А.Г. Гаджигороева, О.Г. Елисютина, Р.М. Загртдинова, Д.В. Заславский, О.Р. Зиганшин, А.В. Игнатовский, М.М. Кохан, О.И. Летяева, Е.В. Матушевская, Т.В. Медведева, Н.Б. Мигачева, К.Н. Монахов, Н.Н. Мурашкин, О.Б. Немчанинова, Н.М. Ненашева, О.Ю. Олисова, О.В. Правдина, О.А. Пritуло, М.Н. Репецкая, Н.В. Романова, А.В. Самцов, О.А. Сидоренко, Е.С. Снарская, Е.В. Соколовский, О.Б. Тамразова, Н.С. Татауршикова, Е.С. Феденко, Н.В. Федотова, Н.В. Шартанова, Е.А. Шатохина, Л.А. Юсупова

## PRACTICAL ISSUES ON THE APPLICATION OF EMOLLIENTS CONTAINING FILAGGRIN MODULATORS IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS AND XEROSIS. RESOLUTION OF THE COUNCIL OF EXPERTS

L.S. Kruglova, A.N. Lvov, E.R. Araviyskaya, A.L. Bakulev, A.G. Gadzhigoroeva, O.G. Elisyutina, R.M. Zagrtdinova, D.V. Zaslavsky, O.R. Ziganshin, A.V. Ignatovsky, M.M. Kokhan, O.I. Letyaeva, E.V. Matushevskaya, T.V. Medvedeva, N.B. Migacheva, K.N. Monakhov, N.N. Murashkin, O.B. Nemchaninova, N.M. Nenasheva, O.Yu. Olisova, O.V. Pravdina, O.A. Pritulo, M.N. Repetskaya, N.V. Romanova, A.V. Samtsov, O.A. Sidorenko, E.S. Snarskaya, E.V. Sokolovsky, O.B. Tamrazova, N.S. Tataurshchikova, E.S. Fedenko, N.V. Fedotova, N.V. Shartanova, E.A. Shatokhina, L.A. Yusupova

### Аннотация

В 2021 г. прошло 2 совета экспертов, в которых приняли участие ведущие специалисты в области дерматовенерологии, косметологии, аллергологии. Рабочими группами совещания экспертов после обсуждения был оценен вклад дефицита филаггрина в патогенез атопического дерматита (АтД) и других заболеваний/состояний, сопровождающихся ксерозом, и сформированы рекомендации по применению эмолента Адмера с учетом роли филаггрина в развитии АтД и ксероза. Эксперты комплексно рассмотрели вопросы выбора средств базовой терапии АтД, ксероза различной этиологии, обсудили возможности вторичной профилактики АтД и выработали единые рекомендации о принципах ведения таких пациентов и месте эмолентов в клинической практике. Были высказаны предложения о дальнейших образовательных, информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей по проблеме применения эмолентов при АтД и ксерозе различной этиологии.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, ксероз, эмоленты, модулятор синтеза филаггрина, дерматокосметическое средство Адмера.

### Abstract

Leading experts in dermatovenereology, cosmetology, and allergology took part in two expert meetings in 2021. Working groups after the expert meetings and discussions assessed the role of filaggrin deficiency in the pathogenesis of atopic dermatitis and other diseases/conditions accompanied by xerosis. Recommendations for Admer emollient application were developed considering the filaggrin role in the development of atopic dermatitis (AD) and xerosis. The experts comprehensively analyzed options of basic therapy for AD, xerosis of various etiologies as well as discussed AD secondary prevention. They also developed unified recommendations on managing such patients and the place of emollients in clinical practice. Recommendations on future education, information and management activities were made as well so as to deepen physicians' and patients' knowledge on the issue of emollients administration in AD and xerosis of various etiologies.

**Key words:** atopic dermatitis, xerosis, emollients, filaggrin synthesis modulator, Admer dermatocosmetic preparations.

*Ссылка для цитирования: Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Гаджигороева А.Г., Елисютина О.Г., Загртдинова Р.М., Заславский Д.В., Зиганшин О.Р., Игнатовский А.В., Кохан М.М., Летяева О.И., Матушевская Е.В., Медведева Т.В., Мигачева Н.Б., Монахов К.Н., Мурашкин Н.Н., Немчанинова О.Б., Ненашева Н.М., Олисова О.Ю., Правдина О.В., Пritуло О.А., Репецкая М.Н., Романова Н.В., Самцов А.В., Сидоренко О.А., Снарская Е.С., Соколовский Е.В., Тамразова О.Б., Татауршикова Н.С., Феденко Е.С., Федотова Н.В., Шартанова Н.В., Шатохина Е.А., Юсупова Л.А. Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы синтеза филаггрина, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом. Резолюция совета экспертов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 87–94.*

В 2021 г. были проведены 2 совета экспертов на тему «Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы синтеза филаггрина, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом». Сопровождения экспертов были приурочены к выходу на российский рынок нового дерматокосметического средства Адмера, предназначенного для применения у больных атопическим дерматитом (АтД), а также при заболеваниях/состояниях, сопровождающихся ксерозом. Рабочими группами совещания экспертов после обсуждения был оценен вклад дефицита филаггрина в патогенез АтД и других заболеваний/состояний, сопровождающихся ксерозом, и сформулированы рекомендации по применению эмолента Адмера с учетом роли филаггрина в развитии АтД и ксероза. Эксперты рассмотрели вопросы выбора средств базовой терапии больных АтД, ксероза различной этиологии, обсудили возможности вторичной профилактики АтД и выработали единые рекомендации по применению эмолентов в клинической практике. Были сформулированы предложения о дальнейших образовательных, информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей по проблеме применения эмолентов при АтД и ксерозе различной этиологии.

### Филаггрин и его роль в поддержании барьерной функции кожи

Исследования последних десятилетий, посвященные изучению патогенеза хронических дерматозов, показали важную роль нарушений кожного барьера. Барьерные свойства кожи обеспечиваются физико-химическими свойствами водно-липидной мантии, роговым слоем, высокоспециализированными липидами, плотными контактами (ТТ) и сетью клеток Лангерганса (иммунологический барьер). Дисфункция кожного барьера может быть обусловлена различными причинами, в частности, при ряде патологий напрямую коррелирует с дефицитом филаггрина [1].

Филаггрин (от англ. FILament AGGRegating proteIN) – структурный белок кожи и важнейший компонент эпидермиса, который обеспечивает барьерную функцию. Первоначально данный белок синтезируется в виде профилаггрина – высокофосфорилированного, богатого гистидином полипептида массой примерно 400–500 кДа. Профилаггрин представляет собой основной компонент кератогиалиновых гранул, которые видны в световой микроскоп в зернистом слое эпидермиса [2].

Во время посттрансляционного процессинга профилаггрин в результате протеолиза и дефосфорилирования расщепляется на отдельные полипептиды филаггрина, размер каждого из которых составляет приблизительно 35 кДа. Филаггрин быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом – кератиновыми филаментами (отсюда и название «белок, агрегирующий филаменты»). Мономерный филаггрин также связывается с кератином 1-го и 10-го типов, образуя тесные связи. Таким образом, происходит «сжатие» клеток зернистого слоя эпидермиса в плоские безъядерные чешуйки рогового слоя, который предотвращает не только потерю воды, но и проникновение в кожу аллергенов и инфекционных агентов [3]. Интерес-

но, что у млекопитающих на кератиновые волокна и связывающий их филаггрин приходится 80–90% общей массы белка эпидермиса [3]. В последующем филаггрин протеолизируется с образованием метаболитов, располагающихся в роговом слое (гистидин, глутамин, аргинин), и аминокислот (пирролидон-5-карбоновая кислота, транс-урокианиновая кислота), которые являются компонентами натурального увлажняющего фактора (НУФ, англ. Natural Moisturizing Factor, NMF), а также обеспечивают поддержание требуемого значения градиента pH [4]. Ген, кодирующий филаггрин (от англ. Filaggrin gene, FLG), находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21), состоит из 3 экзонов, 2 интронов и входит в состав эпидермального дифференцировочного комплекса, который обеспечивает сложный механизм дифференцировки эпидермиса [5]. Первый экзон – некодирующий. Во втором экзоне начинается генетическая программа для синтеза белка. Третий экзон, самый большой, кодирует полипептид профилаггрина и содержит от 10 до 12 tandemных повторов [1]. Вследствие нарушения синтеза филаггрина, его недостаточности, генетических мутаций возникает несостоятельность кожного барьера, что может приводить к развитию сухости кожи, а также к отсутствию натуральной защитной гидролипидной пленки, которая препятствует прямому контакту антигенов окружающей среды с роговым слоем и, соответственно, проникновению аллергенов в кожу. Таким образом, данные факторы играют важную роль в возникновении ксероза кожи, АтД, ихтиоза и других патологий [6].

### Функции филаггрина и его роль в развитии патологических состояний

Филаггрин участвует в формировании полноценного рогового слоя, обеспечивает формирование связей между клетками эпидермального слоя. Кроме того, он вносит основной вклад (50%) в образование натурального увлажняющего фактора, стабилизируя водный баланс рогового слоя. Система НУФ состоит из различных гидрофильных субстанций, которые вырабатываются в роговом слое из липидов клеточных мембран. Основные составляющие НУФ – аминокислоты, в частности пирролидонкарбоновая кислота (РСА), мочевины, молочная кислота, пироглутаминовая кислота, сахара, органические кислоты, пептиды, ионы (натрий, калий, хлориды, кальций, магний, фосфаты и др.), лимонная кислота и ее производные [7]. НУФ формирует защитный барьер кожи, препятствует избыточной трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ), колонизации патогенами, проникновению токсических веществ и аллергенов [8]. Транс-урокианиновая кислота под действием ультрафиолета трансформируется в цис-урокианиновую кислоту, тем самым снижая чувствительность кожи к воздействию ультрафиолетовых лучей, оказывает иммуномодулирующее действие, играет важную роль в поддержании оптимального кислого pH в роговом слое. Филаггрин влияет на синтез керамидов, поддерживая правильное соотношение липидов (церамиды/холестерин/жирные кислоты), и отвечает за своевременную сборку липидных пластов. Кроме того, филаггрин регулирует активность некоторых генов, участвуя в обмене



кальция, формируя собственную внутриклеточную защиту от УФО. Таким образом, филаггрин — незаменимый участник каждого из элементов эпидермального барьера.

В настоящее время известно, что одной из вероятных причин низкой концентрации профилаггрина в зернистом слое эпидермиса являются нулевые мутации филаггрина, которые производят преждевременные стоп-кодоны и приводят к образованию неактивной формы белка, что способствует образованию аномально тонкого слоя кератиноцитов, понижению содержания гигроскопических аминокислот НУФ, ТЭПВ и чрезмерной десквамации [9]. В зависимости от генотипа, а именно от типа и количества мутантных аллелей, есть различия клинических проявлений и степени нарушения защитного слоя кожи [10].

Мутации в гене FLG вызывают полную потерю экспрессируемого белка по этому аллелю (FLGLoF) [11]. На сегодняшний день многочисленные исследования подтверждают широкий спектр мутаций FLGLoF в различных этнических группах: выделено более 40 различных популяционно-специфичных мутаций FLG [12]. У пациентов, гомозиготных по нулевым аллелям FLG, наблюдается выраженный дефицит белка филаггрина, что клинически проявляется вульгарным ихтиозом. У гетерозиготных людей наблюдается различная степень снижения выработки филаггрина в коже, что клинически проявляется ксерозом, АтД, аллергическими и простыми дерматитами [13]. До 50% всех случаев среднетяжелого и тяжелого АтД в Северной Европе наблюдаются у пациентов с нулевыми мутациями FLG и представляют собой наиболее значимые генетические факторы риска, выявленные для АтД (общее увеличение рисков в 3,12–4,78 раза) [14].

Особое значение для функционирования кожного барьера имеет не только наличие или отсутствие мутации в FLG, но и оценка внутригенных вариаций числа копий (CNV) с аллелями, кодирующими 10, 11 или 12 мономеров филаггрина. Эти варианты аллели приводят к различным уровням белка филаггрина в эпидермисе. Низкий CNV независимо от классических мутаций с потерей функции в FLG является фактором риска АтД. Каждый дополнительный повтор FLG снижает риск развития АтД в 0,88 раза. Это позволяет предположить, что даже небольшое увеличение экспрессии FLG может быть терапевтически значимым. Также низкий CNV может способствовать более высокой абсорбции кожей химических агентов, что может стать причиной развития системных токсических реакций. Надо отметить, что комплекс эпидермальной дифференцировки включает, помимо FLG, еще около 60 различных генов, кодирующих структурные белки эпидермиса. Наиболее значимыми из них являются FLG2 (отвечает за структуру и функции рогового слоя), GATA3 (фактор транскрипции для FLG и FLG2) и SPRR3 [15, 16].

Известно, что у пациентов с мутациями в гене филаггрина отмечается повышенный риск развития АтД, ихтиоза, аллергического ринита, бронхиальной астмы, экземы, аллергического контактного дерматита и аллергии на арахис [9]. В коже пациентов с АтД происходит нарушение образования и транспортировки пластинчатых гранул, что приводит к значительно-

му дефициту кислот, ферментов и липидов в составе рогового слоя эпидермиса и в результате к нарушению барьерной функции кожи [17]. Такой фенотип наиболее тесно связан с нулевыми мутациями гена филаггрина и характеризуется тяжелым течением заболевания, торпидностью к терапии и стойкими клиническими проявлениями с соответствующими высокими показателями IgE и аллергической сенсibilизацией [18]. Кроме того, у таких пациентов с атопией и мутациями в гене филаггрина индекс тяжести заболевания Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) сильно коррелирует с ТЭПВ, гидратацией и толщиной рогового слоя. При отсутствии мутаций такая корреляция не отмечается. При наличии нулевых мутаций FLG у пациентов с АтД чаще отмечаются тяжелая степень заболевания, большая частота рецидивов и госпитализаций [19]. При этом ксероз и воспаление кожи при АтД, приводящие к усугублению нарушений барьерной функции, способствуют проникновению аллергенов, ксенобиотиков и патогенов [20]. К еще большему снижению экспрессии филаггрина могут привести цитокины, которые синтезируются в ответ на возникающее воспаление. Так, IL-31 — цитокин ТН2-клеток — снижает экспрессию гена филаггрина [21, 22]. Недавнее исследование показало, что IL-33 — алармин, который в изобилии вырабатывается в эпидермисе пациентов с АтД, — также обладает способностью снижать экспрессию FLG [23].

Было показано, что у больных АтД и экземой, являющихся носителями мутаций 2282del4 и R501X, значительно чаще выявляются антитела к антигенам грибов *Candida* и *Malassezia* [24]. Это может свидетельствовать о том, что нарушение синтеза филаггрина предрасполагает к эпикутанной сенсibilизации по IgE-типу. В рутинной клинической практике заподозрить наличие мутаций гена филаггрина можно по ряду признаков: семейный характер патологии, раннее начало заболевания у детей, более тяжелое течение АтД, высокий уровень сенсibilизации, гиперлинеарность ладоней, фолликулярный кератоз, мелкопластинчатое шелушение, прогрессирование атопического марша [25].

Помимо АтД, корреляция между отсутствием или пониженным содержанием филаггрина и нарушением эпидермального гомеостаза была выявлена с помощью гистологических и молекулярно-биологических методов исследования у пациентов с ихтиозом. Ихтиоз — это наследственное заболевание кожи, при котором нарушается процесс ороговения. В результате мутации, приводящей к потере функционального состояния в гене филаггрина, нарушается дифференцировка клеток эпидермиса, что проявляется ксерозом, утолщением кожи и ее обильным шелушением. Исследования биоптатов кожи пациентов с вульгарным ихтиозом с помощью световой и электронной микроскопии выявили отсутствие или аномальную форму гранул кератогиалина, а иммуноокрашивание аналогичных биоптатов указывало на отсутствие филаггрина [10, 26].

В случае гетерозиготного носительства генетических мутаций у пациентов наблюдаются различные степени снижения выработки филаггрина в коже, что влияет на развитие клинической картины. Могут

развиться проявления ксероза или дерматитов: аллергического, простого или атопического. При этом значительное влияние будет иметь не только сам фактор наличия или отсутствия мутации, но и особенность внутригенной кодировки количества копий филаггрина: 10, 11 или 12 мономеров [16]. Каждый дополнительный повтор FLG значительно снижает риск развития АД, что повышает значимость разработки средств, способных влиять на экспрессию FLG. Уменьшенное количество воспроизводимых копий филаггрина встречается гораздо чаще среди населения, чем нулевые мутации данного гена. Снижение количества филаггрина влечет за собой развитие ТЭПВ, нарушение эпидермального барьера, а клинически проявляется сухостью кожи, то есть генетически обусловленным ксерозом. При ксерозе линии на ладонях становятся более выраженными, формируется гиперлинеарность. Этот признак сохраняется в течение всей жизни и является одним из обязательных проявлений врожденной сухости кожи; вместе с проявлениями фолликулярного кератоза и мелкопластинчатым шелушением они формируют клиническую триаду признаков наследственно обусловленного ксероза кожи. Эти симптомы начинают появляться не ранее 1–2-летнего возраста. Распространенность ксероза, по отдельным оценкам, не зависит от пола и составляет около 30% у лиц трудоспособного возраста и превышает 50% у лиц 65 лет и старше [27, 28].

Угнетение функциональной активности эпидермиса может не только развиваться за счет генетических мутаций, но и быть вторичным на фоне развития аллергического воспаления. Иммунологические реакции могут значительно влиять на целостность кожного покрова даже при отсутствии врожденных дефектов эпидермального барьера. Показано, что ряд цитокинов, например IL-4 и IL-13 – два основных цитокина воспаления 2-го типа, способны снижать выработку структурных белков (филаггрина, кератина, лорикрина и инволюкрина) и молекул клеточной адгезии (десмоглеинов и окклюдина), а также подавлять синтез керамидодоминантных липидов [29]. IL-31, еще один цитокин ТН2-клеток, и IL-33, алармин, способны снижать экспрессию гена филаггрина (FLG) [29].

Инволютивные изменения сами по себе не являются патологией, но они могут сопровождаться такими состояниями, как ксероз кожи и зуд. Иммуногистохимическое исследование эпидермиса на коже голени у молодых и пожилых добровольцев показало заметное уменьшение филаггрина и инволюкрина в эпидермисе на коже голени у пожилых людей [30]. Вопрос о механизмах, приводящих к снижению количества филаггрина в коже пожилых людей, был рассмотрен M. Rinnerthaler и соавт., которые проанализировали экспрессию гена филаггрина, лорикрина и малого белка, богатого пролином (small proline-rich protein, SPRR), в гистологических образцах кожи добровольцев молодого, среднего и пожилого возраста из регионов, не подверженных избыточному солнечному облучению [31]. Было отмечено заметное увеличение мРНК SPRR (от 10 до 100 раз у людей среднего возраста по сравнению с молодыми и у пожилых по сравнению с молодыми соответственно), а также трехкратное

снижение уровня мРНК филаггрина и лорикрина. Повышение SPRR и снижение лорикрина могут влиять на механические свойства рогового слоя. С возрастом содержание филаггрина резко снижается, и это может быть причиной того, что роговой слой у пожилых людей характеризуется сниженной гидратацией и способностью связывать воду [31].

Снижение синтеза филаггрина может происходить вторично при ряде соматических заболеваний и под воздействием триггеров внешней среды: разнообразных химических веществ, неблагоприятных экологических условий, действия ряда лекарственных препаратов, инфекционных агентов и др. [32–36].

### Эмомент, содержащий филагринол

Одним из индукторов активности филаггрина является филагринол, который содержит липидные компоненты – неомыляемые фракции липидов. Вещества липидной природы, входящие в состав филагринола, действуют как первичные сигнальные молекулы; для своей функциональной активности они должны взаимодействовать со специфическими рецепторами, которые затем действуют в ядре эпителиальной клетки и стимулируют синтез белка профилаггрина [37]. Среди них PPAR – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором, который стимулирует дифференцировку кератиноцитов, снижает их пролиферацию, уменьшает проницаемость кожного барьера, увеличивает синтез липидов в эпидермисе. Этот рецептор активируется жирными кислотами, простагландинами, эйкозаноидами и другими липидными метаболитами. Эксперименты с кератиноцитами в культуре показали, что стимуляция рецептора PPAR вызывает увеличение уровня белков, связанных с дифференцировкой, включая профилаггрин. Поэтому сегодня можно с уверенностью выдвинуть гипотезу о том, что филагринол с его пулом липидных веществ непосредственно связывается с ядерным рецептором PPAR, активируя синтез собственного филаггрина [10, 38].

Единственным эментом на российском рынке дерматокосметики, который содержит модулятор синтеза белка филаггрина – филагринол, является Адмера. При местном применении филагринол стимулирует созревание профилаггрина, активируя АТФазы, участвующие в дефосфорилировании профилаггрина, и индуцируя включение гистидина в зернистый слой [39]. Ожидается, что благодаря растительным липидам формула усиливает способность кожи к обновлению, значительно замедляет процесс ее старения, и восстанавливает влагоудерживающую способность кожи, нормализует тем самым степень гидратации в ней. Филагринол, стимулируя синтез филаггрина, способствует также пополнению запасов НУФ. Кроме филагринола в состав крема Адмера входят такие активные компоненты, как керамид РС104, натуральные липиды (масло ши, манго, алоэ, какао), ниацинамид, глицерол, 18 бета-глицирретиновая кислота. Адмера не только восполняет дефицит отдельных веществ, которых не хватает при АД или ксерозе, но и активирует синтез собственного филаггрина, тем самым помогая восстанавливать структуру кожи и поддерживать оптимальный уровень ее увлажненности.

Было проведено исследование, в котором изучили уровень гидратации кожи, а также субъективные ощущения при использовании 8%-го филагринола в эмульсии (экспериментальная группа) в сравнении с эмульсией без филагринола (контрольная группа) 2 раза в день в течение 60 дней. Гидратация измерялась с помощью корнеометра. Было выявлено, что гидратация увеличивалась на 13, 19, 26, 33, 39 и 44% к 10, 20, 30, 40, 50 и 60-му дням соответственно в группе, использующей филагринол, тогда как в контрольной группе уровень гидратации оставался практически без изменений. С помощью сенсорных тестов оценивались субъективные ощущения по шкале от 1 до 3 по показателям: общее состояние, гидратация, эластичность и шероховатость. Показатели гидратации после использования филагринола со временем увеличивались и составляли 6,83, 7,63, 8,18, 8,63, 8,98, 9,50 и 9,73 в дни 0, 10, 20, 30, 40, 50 и 60 соответственно, тогда как показатели в контрольной группе составляли лишь 7,23 на 60-й день [40]. Кроме того, при наружном применении филагринол предотвращает процессы перекисного окисления после воздействия солнечного излучения. После обработки 8%-ной эмульсией модулятора филагрина было показано снижение продукции малондиальдегида на 35,4% после однократного применения и на 49,8% после 10 дней повторного местного применения [41].

В ходе первого российского открытого проспективного наблюдательного несравнительного исследования с участием 35 детей 4–17 лет с АТД легкой и средней степени тяжести, проходившего в июне – августе 2020 г., изучались эффективность и безопасность использования крема Адмера на фоне комплексной терапии (бальнео- и антибактериальной) [42]. В ходе исследования было продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного балла индекса SCORAD. Среднее значение данного показателя снизилось на 33% за 4 недели со значения  $36,226 \pm 12,321$  на визите скрининга до  $24,28 \pm 11,49$  ( $p < 0,001$ ). Оценка динамики индекса Eczema Area and Severity Index (EASI) показала значительное снижение суммарного балла показателя через 14 и 28 дней терапии относительно исходного уровня ( $p < 0,001$ ). После четырех недель терапии отмечено достоверное снижение индекса Investigator Global Assessment (IGA) на 14,3% со значения  $1,8 \pm 0,406$  на визите скрининга до  $1,543 \pm 0,561$  ( $p = 0,003$ ). Оценка интенсивности ксероза, проводившаяся по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), продемонстрировала снижение показателя на 39% через 4 недели использования крема Адмера с показателя  $5,057 \pm 1,494$  до  $3,086 \pm 1,463$  ( $p < 0,001$ ). Проведенный инструментальный анализ параметров кожи показал статистически значимое уменьшение индекса ТЭПВ относительно исходного уровня на теле после 2-й и 4-й недель терапии ( $p < 0,001$ ): на визите 1 среднее значение индекса составило  $47,3 \pm 11,1$  г/м<sup>2</sup>/ч, на визите 2 –  $41,6 \pm 8,7$  г/м<sup>2</sup>/ч, на визите 3 –  $31,3 \pm 11,0$  г/м<sup>2</sup>/ч. Уровень кислотности (рН) кожи в исследовании измерялся с помощью рН-метрии и не продемонстрировал статистически значимых различий до начала лечения и через 2 и 4 недели применения крема Адмера ( $p \geq 0,05$ ). Полученные средние результаты рН находились в пределах

нормы (от 5,1 в зонах плеч, кистей, ног до 5,7 в зоне шеи). По окончании 4 недель терапии родители или законные представители пациентов оценивали удовлетворенность применением косметического средства Адмера по 5-балльной шкале Ликерта, средний балл составил  $4,6 \pm 0,4$ . Большинство родителей пациентов также положительно оценили органолептические свойства крема Адмера. Изучаемое косметическое средство хорошо переносилось пациентами. В ходе настоящего исследования были зарегистрированы 3 нежелательных явления у 2 пациентов, которые, согласно экспертному заключению, не были связаны с применяемым эмоментом. Таким образом, был сделан вывод об эффективности и хорошей переносимости исследуемого косметического средства.

В июне 2021 г. завершилось открытое проспективное многоцентровое несравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности 12-недельного применения эмомента Адмера в составе стандартной терапии АТД у 40 детей 3–17 лет [43]. Результаты оценки эффективности продемонстрировали, что 12-недельная терапия с использованием крема Адмера в качестве уходового средства приводит к уменьшению выраженности и тяжести АТД. В ходе клинического исследования было продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного балла индекса SCORAD. Среднее значение данного показателя снизилось на 70% ( $p < 0,001$ ) со значения  $28,818 \pm 10,748$  на визите скрининга до  $8,515 \pm 10,102$  через 84 дня, а также снижение этого показателя на 67% в группе детей, не получавших мометазона фуруат в составе комплексной терапии. В рамках дополнительного анализа были исключены данные 11 пациентов, получавших мометазона фуруат в комплексе терапии хотя бы один раз в течение исследования, и, соответственно, были проанализированы данные 29 пациентов. Согласно полученным данным, среднее арифметическое значение суммарного балла индекса SCORAD на скрининге составило  $29,6 \pm 11,707$ , через 14 дней терапии –  $23,31 \pm 11,222$ , через 28 дней –  $18,141 \pm 12,216$ , через 56 дней –  $13,209 \pm 11,798$ , через 84 дня терапии среднее значение данного показателя равнялось  $9,686 \pm 10,537$  балла, отмечено статистически значимое снижение суммарного балла по индексу SCORAD ( $p < 0,001$ ). В ходе проведения оценки степени тяжести АТД с учетом площади поражения по индексу EASI через 14 дней терапии были установлены следующие средние значения суммарного балла данного индекса:  $3,205 \pm 2,203$ , через 28 дней –  $2,025 \pm 1,717$ , через 56 дней –  $1,25 \pm 1,214$ , через 84 дня –  $0,872 \pm 1,005$  балла. Таким образом, отмечено значительное снижение суммарного балла данного показателя относительно исходного уровня ( $p < 0,001$ ). Начиная с 4-й недели терапии и до ее окончания балл по индексу IGA был статистически значимо ниже на каждом из визитов в сравнении с исходным баллом ( $p < 0,001$ ). При оценке интенсивности ксероза по ВАШ была отмечена положительная динамика на всех контрольных визитах через 14, 28, 56 и 84 дня терапии ( $p < 0,001$ ) по сравнению со скринингом –  $3,225 \pm 1,187$ ,  $2,425 \pm 1,43$ ,  $1,55 \pm 1,518$  и  $1,175 \pm 1,412$  балла соответственно. Исследование уровня увлажненности кожного покрова объектив-

ными инструментальными методами также показало статистически значимую положительную динамику. Оценка гидратации кожи на щеках, в Т-зоне, на теле, плечах, кистях, ногах показала статистически значимое уменьшение индекса ТЭПВ по сравнению с исходным уровнем через 28 и 84 дня терапии ( $p < 0,005$ ). Отклонения уровня кислотности (рН) кожи по результатам рН-метрии от физиологических показателей выявлено не было. По окончании 12 недель нанесения крема Адмера родители/законные представители пациентов оценивали удовлетворенность от применения косметического средства по 5-балльной шкале Ликерта. Средний балл по данной шкале составил  $4,75 \pm 0,588$ . Все опрошенные оценили удовлетворенность от применения крема посредством ответов «удовлетворительно» (7,5%), «хорошо» (10%) и «отлично» (82,5%). Кроме того, установленное в исследовании снижение выраженности и тяжести АтД указывает на улучшение качества жизни пациентов. В ходе исследования не было выявлено ни одного нежелательного явления. Большинству участников понравились органолептические свойства исследуемого крема, удовлетворенность от его применения в большинстве случаев была оценена как отличная, а приверженность к использованию крема была высокой на протяжении всего курса лечения.

### Обсуждение результатов совещания экспертов и выводы

В ходе проведения совещания эксперты обозначили основные направления, выявили накопившиеся проблемы, касающиеся применения эмолентов:

- целесообразность классификации эмолентов в зависимости от входящих в состав активных ингредиентов и механизмов их действия, преимущества новых классов эмолентов;
- персонализированный подход к выбору эмолента с учетом этиологии ксероза;
- возможности вторичной профилактики АтД посредством раннего начала использования эмолентов у лиц с факторами риска развития АтД;
- недостаточная информированность о важности применения эмолентов как многих врачей-специалистов, так и пациентов.

Оценивая средство Адмера, эксперты высказались о научной обоснованности и высоком потенциале эффективности его применения. Было отмечено, что необходимы дальнейшие исследования оценки эффективности Адмеры у пациентов не только с АтД, но и с ксерозом кожи различной этиологии, а также профилактической ценности данного дерматокосметического средства, в том числе в долгосрочной перспективе.

### Выводы

1. Дефицит филагрина отмечается при АтД, ксерозе, ихтиозе, инволютивных изменениях. Роль филагрина в поддержании структуры и функциональной активности эпидермиса хорошо изучена. Известна роль дефицита филагрина в прогрессировании атопического марша за счет транскутанной сенсibilизации, влияния на развитие пищевой аллергии. Доказан повышенный риск аллергических реакций на арахис у пациентов со сниженным уровнем фи-

лагрина в популяции США. Однако аналогичных данных по другим пищевым аллергенам в доступной литературе нет, что требует дальнейшего исследования данной проблемы. Среди дополнительных отягощающих факторов, влияющих на течение заболеваний, сопровождающихся синдромом сухой кожи, выделяют средовые (экологические), профессиональные, наличие соматических заболеваний, возрастные (физиологический ксероз новорожденных, инволютивный/возрастной ксероз кожи).

2. Несмотря на различные фенотипы АтД, в реальной клинической практике эмоленты назначаются эмпирически, поэтому средствами выбора должны быть специально разработанные препараты, позволяющие решать несколько проблем, связанных с кожным барьером при АтД, например, содержащие филагринол и другие активные ингредиенты.

3. Появление новых эмолентов, выделение группы «эмоленты плюс» ставят перед специалистами важную задачу по созданию классификации продуктов этой группы.

4. В составе оптимального эмолента должны быть скомбинированы вещества с разными механизмами действия, например, хумектант, окклюзив и кератолифик. Дополнительно эффективность уходовых средств повышается за счет включения в состав смягчающих средств, в первую очередь керамидов и/или других физиологических липидов. Именно сочетание этих компонентов будет обеспечивать регенерацию эпидермиса. При наличии в составе дополнительных компонентов, усиливающих общее действие продукта, дающих в перспективе дополнительные преимущества пациентам, мы можем говорить об эмолентах нового уровня, так называемых «эмолентах плюс». Среди таких дополнительных компонентов можно выделить вещества, активизирующие синтез филагрина, вещества, влияющие на микробиом кожи, антиоксиданты. Использование эмолентов, содержащих компоненты, которые усиливают синтез филагрина, позволяет говорить о патогенетически обусловленном уходе за кожей.

5. Главным преимуществом крема Адмера эксперты признали наличие в составе филагринола – стимулятора синтеза филагрина. Наличие других активных компонентов – ниацинамида, керамида РС 104, глицерола, 18β-глицирретиновой кислоты, натуральных масел – обеспечивает множественные эффекты крема Адмера в отношении сухой и склонной к атопии кожи. Необходимо определение клинических и анамнестических критериев, которые смогли бы помочь в выделении группы пациентов, для которых крем Адмера будет приоритетен в качестве средства ухода. Например, семейный характер заболевания, раннее начало проявлений, гиперлинеарность ладоней, фолликулярный гиперкератоз, мелкопластинчатое шелушение. Эти критерии позволят лечащему врачу определять тех пациентов, кому крем Адмера будет показан в первую очередь как патогенетически обоснованный эмомент.

6. Эмоленты могут быть рассмотрены в качестве средств вторичной профилактики АтД. В ряде исследований было показано, что применение эмолентов снижает риск развития атопического марша (PEBBLES, BEEP), однако данный вопрос требует

проведения дальнейших исследований, в том числе по выбору оптимального эомолента для вторичной профилактики АТД.

7. Необходимо расширять образовательные программы для пациентов. Школы пациента с АТД в реалиях современной пандемии необходимо переводить в онлайн-формат. Большой популярностью у пациентов пользуются мобильные приложения. Появление подобного ресурса, содержащего информационные и образовательные блоки, рекомендации по питанию, а также календарь-контроль использования медикаментов, назначенных лечащим врачом, может значительно повысить комплаенс пациентов молодого возраста. В то же время по-прежнему актуальна информация на бумажных носителях для пациентов среднего возраста и старшей возрастной группы. Наличие раздаточного материала по темам «что такое АТД», «в чем смысл регулярного ухода за кожей при АТД», «как правильно наносить и комбинировать эомоленты с глюкокортикостероидами или ингибиторами кальциневрина», «как ухаживать за кожей на участках мокнутия» востребованы специалистами общей лечебной практики, педиатрами.

8. Требуется повышение информированности врачей смежных специальностей (педиатров, аллергологов, врачей общей практики, терапевтов, геронтологов и др.) по проблеме ксероза кожи.

9. Среди востребованных тем для научных публикаций эксперты отметили необходимость ряда статей по обзору эомолентов, сравнение их групп: исследования по особенностям АТД, ксероза кожи у пациентов с учетом возрастных аспектов; исследования по клиническому опыту применения крема Адмера после косметологических процедур, а также в качестве уходового средства при ксерозе кожи. Среди исследований, которые могут быть востребованы для повышения доказательной базы по использованию крема Адмера как оптимального эомолента, эксперты особо выделили необходимость наблюдательного когортного многоцентрового, с длительным дистанционным наблюдением исследования эффективности крема в качестве профилактического ухода при АТД. Для клинической практики важно оценить изменение качества жизни на фоне применения крема Адмера, в первую очередь за счет снижения зуда кожи и повышения качества сна пациентов.

### Конфликт интересов

Материалы по продукту были предоставлены компанией «Др. Редди'с Лабораторис». Все решения по финальному тексту принимали авторы публикации.

### Литература

1. Брагина Е.Е. Филаггрин и кератины в формировании защитного барьера. Обзор // *Пластическая хирургия и косметология*. – 2011. – № 4. – С. 651–660. [Bragina E.E. Filaggrin and keratins in the formation of a protective barrier. Review // *Plastic surgery and cosmetology*. – 2011. – № 4. – P. 651–660. In Russian].
2. Barker J.N., Palmer C.N., Zhao Y. et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood // *J Invest Dermatol*. – 2007. – V. 127. – P. 564–567.

3. Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.-M. The skin: an indispensable barrier // *Exp Dermatol*. – 2008. – V. 17. – № 12. – P. 1063–1072.
4. Presland R.B., Fleckman P., Haydock P.V. et al. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus // *J Biol Chem*. – 1992. – V. 267. – № 33. – P. 23772–23781.
5. Кудрявцева А.В. Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при atopическом дерматите // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2017. – № 4. – С. 82–89. [Kudryavtseva A.V. Violation of the skin barrier as a leading factor in the formation of the local inflammatory process in atopic dermatitis // *Bulletin of dermatology and venereology*. – 2017. – № 4. – P. 82–89. In Russian].
6. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // *N Engl J Med*. – 2011. – V. 365. – № 14. – P. 1315–1327.
7. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции // *Журнал дерматовенерологии и косметологии*. – 2002. – № 1. – С. 23–25. [Araviyskaya E.R., Sokolovsky E.V. Dry skin. Causes of occurrence. Principles of correction // *Journal of dermatovenereology and cosmetology*. – 2002. – № 1. – P. 23–25. In Russian].
8. Фуникова А. Атопический дерматит. Новые аспекты патогенеза, современные исследования. Критерии постановки диагноза // *Косметолог*. – 2013. – № 1. [Funikova A. Atopic dermatitis. New aspects of pathogenesis, modern research. Criteria for making a diagnosis // *Cosmetologist*. – 2013. – № 1. In Russian].
9. Komova E.G., Shintyapina A.B., Makarova S.I. et al. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in Children // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2014. – V. 18. – № 12. – P. 791–796.
10. Smith F.J., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // *Nat Genet*. – 2006. – V. 38. – P. 337–342.
11. Sandilands A., O'Regan G.M., Liao H. et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*. – 2006. – V. 126. – № 8. – P. 1770–1775.
12. Clark A.G., Hubisz M.J., Bustamante C.D. et al. Ascertainment bias in studies of human genome-wide polymorphism // *Genome Res*. – 2005. – V. 15. – № 11. – P. 1496–1502.
13. Visser M.J., Landeck L., Campbell L.E. et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis // *Br J Dermatol*. – 2013. – V. 168. – № 2. – P. 326–332.
14. McAleer M.A., Irvine A.D. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease // *J Allergy Clin Immunol*. – 2013. – V. 131. – № 2. – P. 280–291.
15. Liljedahl E.R., Johanson G., de Paula H.K. et al. Filaggrin polymorphisms and the uptake of chemicals through the skin – a human experimental study // *Environ Health Perspect*. – 2021. – V. 129. – № 1. – P. 17002.

16. Brown S.J., Kroboth K., Sandilands A. et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect // *J Invest Dermatol.* – 2012. – V. 132. – № 1. – P. 98–104.
17. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Павлик Е.В. Роль филаггрина в аллергологии детского возраста // *Здоровье ребенка.* – 2013. – № 2. – С. 156–161. [Volosovets A.P., Krivopustov S.P., Pavlik E.V. The role of filaggrin in childhood allergology // *Child health.* – 2013. – № 2. – P. 156–161. In Russian].
18. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., Лыкова С.Г. Наследственность и атопический дерматит // *Медицина и образование в Сибири.* – 2013. – № 6. – С. 62. [Maksimova Yu.V., Svechnikova E.V., Maksimov V.N., Lykova S.G. Heredity and atopic dermatitis // *Medicine and education in Siberia.* – 2013. – № 6. – P. 62. In Russian].
19. Rupnik H., Rijavec M., Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood // *Br J Dermatol.* – 2015. – V. 172. – № 2. – P. 455–461.
20. Brown S.J., Irvine A.D. Atopic eczema and the filaggrin story // *Semin Cutan Med Surg.* – 2008. – V. 27. – № 2. – P. 128–137.
21. Thaçi D., Simpson E.L., Beck L.A. et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial // *Lancet.* – 2016. – V. 387. – № 10013. – P. 40–52.
22. Cornelissen C., Marquardt Y., Czaja K. et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – V. 129. – № 2. – P. 426–433.
23. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., McLean W.H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease // *J Cell Sci.* – 2009. – V. 122. – Pt. 9. – P. 1285–1294.
24. Белозерова А.П. Показатели сенсибилизации к антигенам условно-патогенных грибов *Malassezia* и *Candida* у больных аллергодерматозами с мутациями гена филаггрина // *Дерматология и венерология.* – 2011. – № 4. [Belozerova A.P. Indicators of sensitization to antigens of opportunistic fungi *Malassezia* and *Candida* in patients with allergic dermatoses with filaggrin gene mutations // *Dermatology and Venereology.* – 2011. – № 4. In Russian].
25. Heede N.G., Thyssen J.P., Thuesen B.H. et al. Anatomical patterns of dermatitis in adult filaggrin mutation carriers // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – V. 72. – № 3. – P. 440–448.
26. Sybert V.P., Dale B.A., Holbrook K.A. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with the absence of keratohyaline granules // *J Invest Dermatol.* – 1985. – V. 84. – P. 191–194.
27. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // *Lancet.* – 2016. – V. 387. – № 10023. – P. 1109–1122.
28. Атопический дерматит. Клинические рекомендации 2020 [Электронный ресурс] [https://www.nrcl.ru/atopic\\_dermatitis\\_2020](https://www.nrcl.ru/atopic_dermatitis_2020). Дата обращения 04.08.21.
29. Brown S.J., Brown A.D. Atopic eczema and the filaggrin story // *Semin Cutan Med Surg.* – 2008. – V. 27. – № 2. – P. 128–137.
30. Tezuka T., Qing J., Saheki M. et al. Terminal differentiation of facial epidermis of the aged: immunohistochemical studies // *Dermatology.* – 1994. – V. 188. – P. 21–24.
31. Rinnerthaler M., Duschl J., Steinbacher P. et al. Age-related changes in the composition of the cornified envelope in human skin // *Exp Dermatol.* – 2013. – V. 22. – P. 329–335.
32. Stefanovic N., Irvine A.D., Flohr C. The role of the environment and exposome in atopic dermatitis // *Curr Treat Options Allergy.* – 2021. – V. 21. – P. 1–20.
33. Silverberg J.I., Hanifin J., Simpson E.L. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States // *J Invest Dermatol.* – 2013. – V. 133. – № 7. – P. 1752–1759.
34. Rieko K.-K., Motonobu N. Effect of cis-urocanic acid on atopic dermatitis in NC/Nga mice // *J Dermatol Sci.* – 2016. – V. 84. – № 1. – P. e65–e66.
35. Lee C.W., Lin Z.C., Hu S.C. et al. Urban particulate matter down-regulates filaggrin via COX2 expression/PGE2 production leading to skin barrier dysfunction // *Sci Rep.* – 2016. – V. 6. – P. 27995.
36. Danby S.G., Brown K., Wigley A.M. et al. The effect of water hardness on surfactant deposition after washing and subsequent skin irritation in atopic dermatitis patients and healthy control subjects // *J Invest Dermatol.* – 2018. – V. 138. – № 1. – P. 68–77.
37. Filagrinol. Active epidermal moisturization: filaggrin modulator from fractions of vegetable unsaponifiables // *Lexicon Vevy Europe.* – 2011. – V. 26. – № 1. – P. 1–4.
38. Presland R.B., Boggess D., Lewis S.P. et al. Loss of normal profilaggrin and filaggrin in flaky tail (ft/ft) mice: an animal model for the filaggrin-deficient skin disease ichthyosis vulgaris // *J Invest Dermatol.* – 2000. – V. 115. – P. 1072–1081.
39. Favre A., Donetti M. Studio istochimico dell'ATPasi dopo applicazione cutanea di Filagrinol® // *Lexicon Vevy Europe.* – 1987. – V. 4. – P. 49–51.
40. Rialdi G., Hauf E. Evaluation of the effects of Filagrinol® on human skin // *Lexicon Vevy Europe.* – 1988. – V. 3. – P. 30–38.
41. Rialdi G., Hauf E. Biochemical evaluation of Filagrinol® protection on the skin aspect through time (skin momentum) // *Lexicon Vevy Europe.* – 1988. – V. 2. – P. 16–20.
42. Заславский Д.В., Соболев А.В., Скрек С.В. и др. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2021. – Т. 97. – № 5. – С. 52–65. [Zaslavsky D.V., Sobolev A.V., Skrek S.V. et al. Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of atopic dermatitis in children // *Bulletin of Dermatology and Venereology.* – 2021. – V. 97. – № 5. – P. 52–65. In Russian].
43. Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т. и др. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции // *Вопросы современной педиатрии.* – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 435–440. [Murashkin N.N., Ivanov R.A., Ambarchyan E.T. et al. Filaggrin and atopic dermatitis: clinical and pathogenetic parallels and possibilities of therapeutic correction // *Questions of modern pediatrics.* – 2021. – V. 20. – № 5. – P. 435–440. In Russian].

А Д М Е Р А

# ИННОВАЦИОННЫЙ ЭМОЛЕНТ С ФИЛАГРИНОЛОМ

ДЛЯ СУХОЙ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ И СКЛОННОЙ  
К АТОПИИ КОЖЕ<sup>1</sup>

МОДУЛЯТОР  
СИНТЕЗА ФИЛАГГРИНА<sup>1-3</sup>



УВЛАЖНЕНИЕ  
И ЗАЩИТА  
ДО 24 ЧАСОВ<sup>1</sup>



ДАЖЕ ПРИ  
НАСЛЕДСТВЕННЫХ  
ИЗМЕНЕНИЯХ КОЖИ<sup>2,3</sup>



## НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ<sup>1</sup>

Dr.Reddy's 

1. Лист вкладыш Адмера СГР N RU 77.01.34.001:R 003080.11.19 2. Paolo U. Giacomoni: Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of filaggrin and of inducers of filaggrin production. Relata-Technica, issues, 2016:1-4 3. Brown S.J. et al. One remarkable molecule: Filaggrin. J Invest Dermatol. 2012 March ; 132(3 Pt 2): 751-762

ООО «Др. Редди'с Лабораторис» Россия 115035, г. Москва, Овчинниковская наб. д.20 стр. 1, тел/факс +7(495)783-29-01

[www.drreddys.com](http://www.drreddys.com)

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

## ОРИГИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОПЕРАЦИЯ ПРИ РЕДКОЙ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.И. Брехов, В.В. Калинин, А.В. Сычев\*

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## AN ORIGINAL SURGICAL INTERVENTION FOR A RARE COMBINED PATHOLOGY OF THE ABDOMINAL ORGANS. A CLINICAL CASE

E.I. Brekhov, V.V. Kalinnikov, A.V. Sychev\*

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: unmc-surgery@yandex.ru

### Аннотация

В связи с возросшими диагностическими возможностями на сегодняшний день отмечается увеличение числа пациентов с сочетанием хирургической патологии, требующим проведения симультанных операций.

Приводится клиническое наблюдение хирургического лечения пациента с декомпенсированным язвенным стенозом выходного отдела желудка в сочетании с кистой гепатикохоледоха на фоне желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита. В связи с наличием вышеуказанной патологии выполнена симультанная операция: резекция 2/3 желудка по Бальфуру; холецистэктомия; резекция гепатикохоледоха; гепатикоюностомия; дренирование брюшной полости. Результат гистологического исследования: киста общего желчного протока; ранних и поздних послеоперационных осложнений не отмечено.

Таким образом, следует признать правильной хирургическую тактику, объем резекций и реконструктивно-восстановительное построение оперативного вмешательства при данной сочетанной патологии.

**Ключевые слова:** кисты желчных протоков, киста гепатикохоледоха, дилатация желчных протоков, резекция общего желчного протока, сочетанная операция, симультанная операция.

### Abstract

Due to the recently improved quality of modern diagnostics, one can see a tendency in increasing the number of patients with combined surgical diseases who may have simultaneous surgical interventions.

The authors describe a clinical case of surgical treatment of a patient with decompensated ulcerative stenosis in the pylorus in combination with a hepaticocholedochal cyst and chronic calculous cholecystitis. Due to such combined pathology, it was decided to make a simultaneous surgical intervention: resection of 2/3 of the stomach by Balfour, cholecystectomy, hepatic-choledochus resection, hepaticoeunostomy, drainage of the abdominal cavity. Histological examination: common bile duct cyst. No early and late postoperative complications were registered.

Thus, it should be admitted that the performed surgical intervention, volume of resections and reconstructive-restorative surgical tactics were a correct surgical decision in this patient.

**Key words:** bile duct cysts, hepaticocholedoch cyst, dilation of bile ducts, resection of common bile duct, combined surgical interventions, simultaneous surgery.

*Ссылка для цитирования: Брехов Е.И., Калинин В.В., Сычев А.В. Оригинальная хирургическая операция при редкой сочетанной патологии органов брюшной полости. Клинический случай. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 96–99.*

В связи с возросшими диагностическими возможностями на сегодняшний день отмечается увеличение числа пациентов с сочетанием хирургической патологии, требующим проведения симультанных операций. Это операции, позволяющие одномоментно устранить патологию двух и более органов по поводу их самостоятельной патологии. Тем не менее при имеющихся возможностях по оказанию требующегося объема хирургического вмешательства у этой категории пациентов далеко не всегда выполняются подобные оперативные вмешательства. Зачастую производятся повторные операции по поводу развившихся осложнений сопутствующей хирургической патологии, не скорректированной в ходе ранее выполненной операции.

Невысокое количество производимых симультанных операций не соответствует реальной потребности. Это обусловлено отсутствием общепринятых четких, обоснованных подходов в лечении пациентов с сочетанной хирургической патологией.

Возросшие диагностические возможности современной медицины, развитие реанимационно-анестезиологической службы, повсеместное внедрение инновационных технологий, обеспечивающих уменьшение интраоперационной травмы и времени вмешательства, создают возможности для расширения объема оперативных вмешательств и одномоментного выполнения двух и более вмешательств у пациентов с сочетанной хирургической патологией.



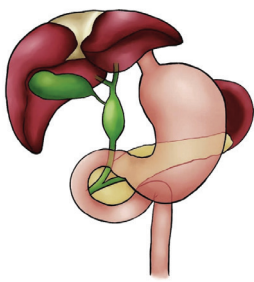


Рис. 1. Киста желчного протока 1-го типа

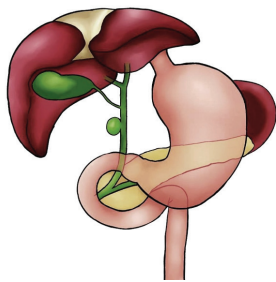


Рис. 2. Киста желчного протока 2-го типа

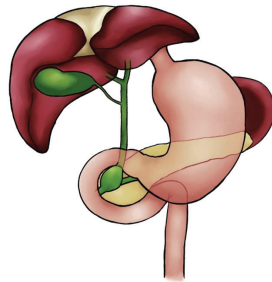


Рис. 3. Киста желчного протока 3-го типа

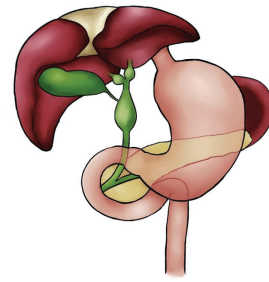


Рис. 4. Киста желчного протока 4-го типа

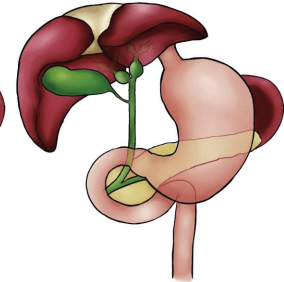


Рис. 5. Киста желчного протока 5-го типа

Рассматривая сочетание различных хирургических заболеваний брюшной полости, прежде всего необходимо остановиться на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Наиболее часто прослеживается взаимосвязь между заболеванием одного органа и возникновением патологии в другом, иногда без клинически значимых жалоб и симптомов.

Существующие многочисленные исследования выявили тесную связь всех отделов пищеварительной системы.

Анатомические и функциональные изменения в одном органе приводят к патологическому нарушению функций остальных органов ЖКТ. Выявлена обусловленность сочетания дискинезии желчных путей и нарушений физиологических процессов пилородуоденальной зоны, что приводит к развитию функциональных, а затем и органических патологических изменений.

Последовательность проведения этапов выполняемой операции на органах ЖКТ определяется принципами асептики и обусловлена степенью бактериального обсеменения органа. Начинать вмешательство по поводу сочетанной патологии следует с более чистых этапов.

Обладая достаточным клиническим общехирургическим опытом работы, тем не менее мы столкнулись с ранее не встречавшимся сочетанным поражением внепеченочных желчных протоков и выходного отдела желудка. Сами по себе оба заболевания и их осложнения известны, но встречаются с разной частотой. И если язвенный стеноз выходного отдела желудка – достаточно часто встречающееся по сей день осложнение, то кистозные дилатации желчного дерева, вовлекающие в процесс как внепеченочные, так и внутрипеченочные желчные пути, являются довольно редкой аномалией. Распространенность кист желчных протоков колеблется в диапазоне от одного случая на 13 000 человек до одного случая на 2 000 000 человек. Кистозные изменения желчных протоков чаще встречаются в странах Азии, чем в Европе и Америке [1, 2].

На сегодняшний день выделяют следующие варианты кист:

- тип 1 (рис. 1) – кистозная мешкообразная или веретенообразная дилатация общего желчного протока (самый частый тип, 90–95% случаев);
- тип 1А – мешкообразен в конфигурации и вовлекает весь общий желчный проток или большую его часть;
- тип 1В – мешкообразен и вовлекает ограниченный сегмент желчного протока;
- тип 1С – более веретенообразен в конфигурации и вовлекает большую часть или весь гепатикохоледох;
- тип 2 (рис. 2) – дивертикул общего желчного протока;
- тип 3 (рис. 3) – холедохоцеле, кистозная дилатация дистальной части общего желчного протока;

- тип 4 (рис. 4) – кистозная мешкообразная или веретенообразная дилатация общего желчного протока, связанная с кистозной веретенообразной или мешкообразной дилатацией внутрипеченочных желчных протоков;
- тип 5 (рис. 5) – кистозная веретенообразная или мешкообразная дилатация внутрипеченочных желчных протоков, связанная с нормальным общим желчным протоком; может быть связана с печеночным фиброзом (ассоциация упоминается как болезнь Кароли).

В типах 1 и 4 соотношение между женщинами и мужчинами приблизительно 4:1, а во 2-м, 3-м и 5-м типах кисты встречаются с равной частотой у обоих полов.

Кистозные трансформации в желчных протоках выявляются у пациентов в любом возрасте. Около 60% обнаруживаются у детей до 10 лет [3]. В группе пациентов старшего возраста 30% кист [4]. Имеются редкие наблюдения, когда кисты желчного протока диагностированы пренатально при УЗИ плода на сроке беременности 15 недель, в раннем послеродовом периоде новорожденным выполнено хирургическое пособие [3].

Кисты 1-го типа очень вариабельны по размерам и объему, который может составлять несколько сотен миллилитров желчи, содержащей большое количество панкреатических ферментов. Так же сильно варьирует и толщина стенки [1, 2, 4–6].

Риск развития рака в стенке кисты общего желчного протока и в оставленном желчном дереве после удаления кисты является установленным фактом. Канцерогенез, как считается, обусловлен длительным стазом желчи и хроническим воспалением с развитием метаплазии. Наиболее частые морфологические варианты – аденосквамозный и мелкоклеточный рак [7].

Жалобы и клинические проявления у пациентов с данной патологией бедны и неспецифичны. Это обуславливает необходимость детального обследования гепатопанкреатобилиарной зоны при подозрении на наличие кист желчных протоков для уточнения варианта заболевания, анатомо-топографических особенностей и выявления осложнений.

При выявлении кист или ятрогений в ходе оперативного вмешательства предпочтителен выбор более простых вариантов операции. Это касается выбора анастомозов или варианта наружного дренирования, что позволяет не усложнять ход хирургического пособия. Тем не менее наши наблюдения пациентов с эксклюзивной сочетанной патологией показывают, что возможны иные виды реконструктивных вмешательств.

Окончательно диагноз формулируется по результатам гистологических исследований. В послеоперационном периоде всем пациентам не менее 5 лет необходимо по-

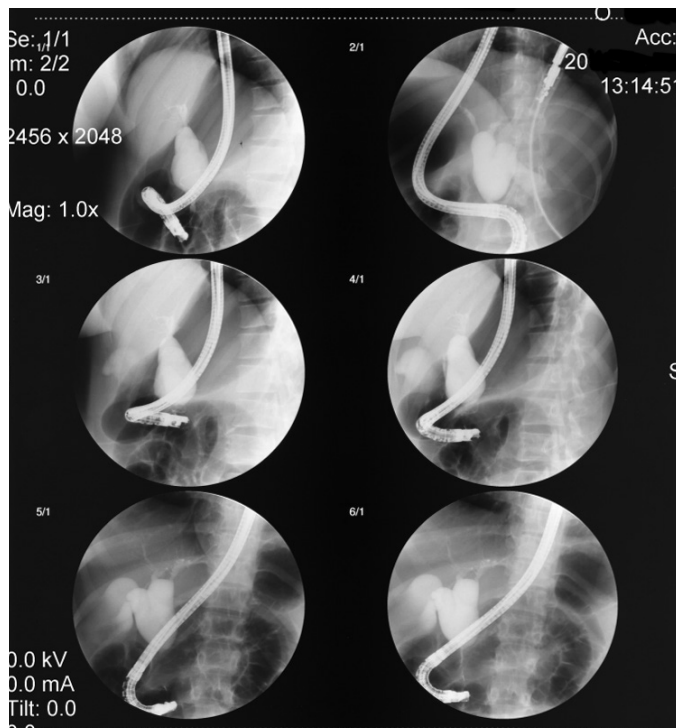


Рис. 6. Ретроградная холангиопанкреатография

водить периодические диспансерные осмотры, позволяющие выявить развитие малигнизации [7–9].

### Материалы и методы

В данном наблюдении представлен пациент, у которого имеется сочетание декомпенсированного язвенного стеноза антрального отдела желудка и кисты гепатикохоледоха, которая была выявлена на этапе предоперационного обследования.

Жалобы *при поступлении* на тяжесть после приема пищи, рвоту съеденной пищей. Из анамнеза известно, что около 30 лет назад диагностировали язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, адекватного лечения не проводилось. Периодически отмечал обострение заболевания, также не лечился. За последний год стали часто беспокоить жалобы на тяжесть после приема пищи, рвоту съеденной пищей.

*При обследовании.* УЗИ: расширение холедоха до 13 мм, внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки не расширены, вирсунгов проток расширен до 4,2 мм. ЭГДС: стеноз привратника, признаки нарушения эвакуации из желудка, рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. РН-метрия: натошак регистрируется гипацидность. Рентгенография желудка: желудок растянут, дно достигает малого таза, начало эвакуации через 1,5 часа, через 24 часа желудок содержит основную массу бария, часть ее в толстой кишке, уровень в луковице двенадцатиперстной кишки; заключение: стеноз постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки. УЗ-ангиография печени и поджелудочной железы: в среднем отделе холедоха определяется мешкообразное, веретенообразное расширение до 1,9 см на протяжении 4,0 см; дистальный отдел холедоха до 0,27 см; желчный пузырь размерами 6,2 × 3,5 см, деформирован, с перегибом в теле; вирсунгов проток не расширен. Ретроградная холангиопанкреатография: заполнен холедох на протяжении 4 см, диаметр на данном участке до 3 см, далее заполняются два расширенных меш-



Рис. 7. MR-холангиография

кообразных расширения размерами 7 × 3 см, выше контрастируются нерасширенные внутрипеченочные протоки; одновременно заполняются нерасширенный вирсунгов проток, нерасширенный пузырный проток и большой желчный пузырь с перетяжкой в области шейки; заключение: желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, кисты гепатикохоледоха (рис. 6).

MR-холангиография: внутрипеченочные желчные протоки не расширены, размерами в поперечнике до 2 мм, сливаются в расширенный общий печеночный проток размерами до 16 мм в поперечнике, протяженностью 19 мм. Желчный пузырь размерами 31 × 48 мм, с перегибом в области шейки, с мелкими конкрементами до 2 мм. Пузырный проток расширен до 15 мм, протяженностью до 18 мм (в просвете множество мелких конкрементов 4–5 мм). Расширенный пузырный и общий печеночный протоки сливаются в расширенный холедох размерами в поперечнике до 20 мм, протяженностью 24 мм. Холедох в дистальных отделах конически суживается до 1–2 мм на протяжении 10 мм. В просвете холедоха также определяются мелкие множественные конкременты до 2 мм. Вирсунгов проток в поперечнике 1–2 мм (рис. 7).

На основании полученных результатов обследования сформулирован диагноз: декомпенсированный язвенный стеноз выходного отдела желудка; желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит; кисты гепатикохоледоха.

Пациенту выполнена операция: резекция 2/3 желудка по Бальфуру; холецистэктомия; резекция гепатикохоледоха; гепатикоэюностомия; дренирование брюшной полости.

Под эндотрахеальным наркозом выполнена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии желудок гигантских размеров, антральный отдел его находится в малом тазу. В области бульбодуоденального перехода имеется инфильтрат, при разделении которого выявлена язва в зоне фатерова сосочка, пенетрирующая в головку поджелудочной железы, с практически полным стенозированием этой зоны. Кроме того, обнаружено, что общий печеночный и желчный про-

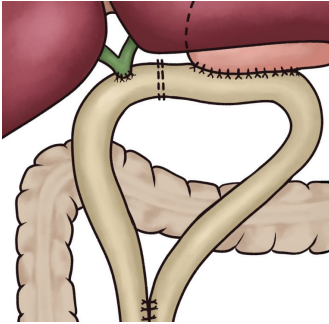


Рис. 8. Результат выполненного хирургического вмешательства (схема)

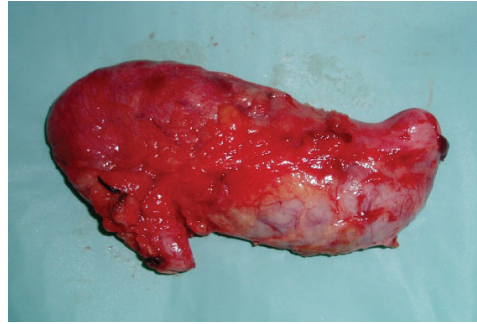


Рис. 9. Макропрепарат

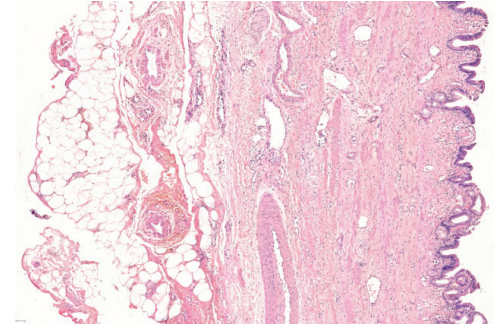


Рис. 10. Гистологические препараты стенки кисты общего желчного протока

токи значительно расширены в связи с наличием кистозного образования до 5,0 см в диаметре. Желчный пузырь обычной формы, размерами 12×6,0×6,0 см, в просвете определяются конкременты. В связи с локализацией язвы в зоне фатерова сосочка мобилизация двенадцатиперстной кишки осуществлялась на открытой культуре. По мере выполнения этого этапа операции стало очевидно, что ретродуоденальная часть общего желчного протока значительно сужена вследствие рубцового перерождения. Одновременно с этим стало очевидно, что необходимы резекция внепеченочных желчных протоков в связи с выявленной кистой 1-го типа и проведение соответствующей реконструкции.

Операция в дальнейшем проходила в следующей последовательности. Выполнена резекция 2/3 желудка, культура двенадцатиперстной кишки ушита по стандартной методике. Затем произведена холецистэктомия от шейки. Проксимально мобилизован кистозно измененный гепатикохоledох до бифуркации и пересечен. На границе супрадуоденальной и ретродуоденальной частей общий желчный проток также пересечен. Дистальная культя протока со склеротично измененными стенками значительно сужена, ушита двухрядным швом. Непрерывность ЖКТ восстановлена гастроэнтеро- с энтеро-энтероанастомозом по Брауну. Культя гепатикохоledоха анастомозирована с тощей кишкой двухрядным швом «конец в бок». Гастроэнтеро- и гепатикохолеаноанастомоз разобщены с помощью механического шва, наложенного на петлю тощей кишки (рис. 8, 9). Дренирование брюшной полости.

Послеоперационный период протекал гладко. Пациент выписан на 12-е сутки после операции.

Результат гистологического исследования: киста общего желчного протока (рис. 10).

Проводилось динамическое наблюдение в течение 5 лет. Малигнизации и других поздних осложнений не выявлено. Пациент трудоспособен, социально адаптирован.

Таким образом, следует признать правильной хирургическую тактику, объем резекций и реконструктивно-восстановительное построение оперативного вмешательства при данной (уникальной) сочетанной патологии: декомпенсированном язвенном стенозе выходного отдела желудка и кисте гепатикохоledоха 1-го типа.

### Заключение

Учитывая уникальность самой сочетанной патологии и выполненной хирургической операции, было бы неправомерно рекомендовать ее для применения в обычной хирургической практике. Однако, поскольку возможность повторения подобного сочетания патологических состо-

яний категорически отвергнуть нельзя, целесообразно в этом случае использовать конструктивное построение представленной нами операции.

### Литература

1. Todani T., Watanabe Y., Toki A., Morotomi Y. Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal stricture // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2003. – V. 10. – P. 340–344.
2. Todani T., Watanabe Y., Narusue M. et al. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst // *Am J Surg.* – 1977. – V. 134. – № 2. – P. 263–269.
3. Милонов О.В., Гуреева Х.В. Врожденные кисты билиарного тракта (обзор литературы) // *Хирургия.* – 1982. – № 1. – С. 108–114. [Milonov O.V., Gureeva H.V. Congenital cysts of the biliary tract (literature review) // *Chirurgia.* – 1982. – № 1. – P. 108–114. In Russian].
4. Tadokoro H., Takase M. Recent advances in choledochal cysts // *Open J Gastroenterol.* – 2012. – V. 2. – P. 145–154.
5. Miyano T., Yamataka A., Kato Y. Choledochal cysts: special emphasis on the usefulness of intraoperative endoscopy // *J Pediatr. Surg.* – 1995. – V. 30. – № 3. – P. 482–484.
6. Yamaguchi M. Congenital choledochal cyst. Analysis of 1433 patients in the Japanese literature // *Am J Surg.* – 1980. – V. 140. – № 5. – P. 653–657.
7. Bismuth H., Krissat J. Choledochal cystic malignancies // *Ann Oncol.* – 1999. – V. 10. – Suppl. 4. – P. 94–98.
8. Морозов Д.А., Гусев А.А., Пименова Е.С. Кисты желчных протоков: современные аспекты хирургического лечения и клиническое наблюдение редкого варианта // *Вопросы современной педиатрии* – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 412–415. [Morozov D.A., Gusev A.A., Pimenova E.S. Bile duct cysts: current aspects of surgical treatment and clinical observation of a rare variant // *Voprosi sovremennoi pediatrii.* – 2015. – V. 14. – № 3. – P. 412–415. In Russian].
9. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Ветшев Ф.П. и др. Хирургическое лечение кистозных заболеваний желчных протоков // *Хирургия.* – 2016. – № 1. – С. 85–92. [Chernousov A.F., Egorov A.V., Vetshev F.P. et al. Surgical treatment of cystic diseases of the bile ducts // *Hirurgia.* – 2016. – № 1. – P. 85–92. In Russian].

### Благодарность

Иллюстрации к статье «Оригинальная хирургическая операция при редкой сочетанной патологии органов брюшной полости. Клинический случай». Художник Е.М. Гусева.

## БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ

А.С. Васильев<sup>1\*</sup>, В.И. Шмырев<sup>1,2</sup><sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва<sup>2</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

## BIOMECHANICAL ASPECTS OF POST-COVID-19 SYNDROME PATHOGENESIS IN ADULTS

A.S. Vasiliev<sup>1\*</sup>, V.I. Shmyrev<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia<sup>2</sup> Central Clinical Hospital with Out-Patient Unit of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: alexvasiliev@mail.ru

## Аннотация

В статье представлены собственные результаты наблюдения 27 взрослых амбулаторных пациентов с постковидным синдромом, в том числе 18 мужчин и 9 женщин в возрасте от 18 до 70 лет, средний возраст  $43,74 \pm 3$  года, с давностью перенесенного заболевания от 1 до 8 месяцев. Показано, что при коррекции биомеханических дисфункций грудной клетки отмечалось резкое увеличение сатурации кислородом с  $92,78 \pm 2,42\%$  до  $95,37 \pm 2,58\%$  сразу после первой процедуры с частичным откатом до  $94,15 \pm 2,5\%$  через 1 час. Аналогичные, но не столь резкие подъемы и откаты наблюдались и при последующих процедурах, сглаживаясь к концу курса. С учетом полученных данных рассмотрены некоторые вопросы клинического значения и патогенеза нарушений респираторной функции грудной клетки и легких, оказывающих влияние на развитие постковидного синдрома. Представлены возможности оптимизации диагностики и лечения постковидного синдрома за счет более полного учета биомеханических аспектов патогенеза.

**Ключевые слова:** постковидный синдром, патогенез, диагностика, лечение, профилактика, биомеханические аспекты.

## Abstract

The authors present findings of their own observations on the follow-up of 27 adult patients with post-covid syndrome in the out-patient unit. They were 18 men and 9 women aged 18–70, average age  $43.74 \pm 3$ ; disease duration from 1 to 8 months. While correcting biomechanical dysfunctions of the chest, the researchers noted a sharp increase in oxygen saturation from  $92.78 \pm 2.42\%$  to  $95.37 \pm 2.58\%$  immediately after the first procedure with a partial rollback to  $94.15 \pm 2.50\%$  after one hour. Similar, but not so sharp, ups and downs were observed at the subsequent procedures with gradual smoothing by the end of the course. On analyzing the obtained data, the authors underline some issues of clinical significance and pathogenesis of chest and lung respiratory disorders which affect the development of post-covid syndrome. They also present options for optimizing diagnostics and treatment of post-covid syndrome with better understanding of the biomechanical aspects of pathogenesis.

**Key words:** post-covid syndrome, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention, biomechanical aspects.

**Ссылка для цитирования:** Васильев А.С., Шмырев В.И. Биомеханические аспекты патогенеза постковидного синдрома у взрослых. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 1: 100–104.

Продолжающаяся уже минимум два года эпидемия COVID-19 продолжает ставить перед врачами все новые задачи как по улучшению ведения больных с острым инфекционным заболеванием, так и по повышению эффективности реабилитации пациентов с различными формами постковидного синдрома (ПС) и профилактике его развития.

Постковидный синдром (англ. *post-COVID-19 syndrome, long COVID, post-acute sequelae of COVID-19, PASC, chronic COVID syndrome, CCS, long-haul COVID*) – последствие новой коронавирусной инфекции (COVID-19) – является новой, недостаточно изученной междисциплинарной проблемой в современной медицине. Отчасти ПС сходен с большинством других постинфекционных синдромов. Однако он имеет и серьезные отличия, связанные с мультипатогенетическим полиорганным характером поражения как в острый период коронавирусной инфекции, так и впоследствии. Для ПС характерны выраженная асте-

низация и иные психоневрологические проявления, нарушения дыхания, коагулопатии, микроциркуляторные нарушения различного генеза, различные аутоиммунные и ревматологические проблемы, нейро-/нейромиопатии, различные болевые синдромы и т.д. При этом ПС в значительной степени имеет индивидуальные особенности течения, требующие индивидуализированного патогенетически обоснованного междисциплинарного подхода.

Клинические проявления ПС могут появиться, по данным разных авторов, через несколько недель или даже месяцев после перенесенного (в том числе и в бессимптомной или малосимптомной форме) COVID-19. По данным опубликованного в июне 2021 г. систематического обзора, ПС развивается на сроке от 3 до 24 недель после острой фазы или выписки из больницы. Наиболее часто симптомы проявляются спустя 4 недели. В большинстве случаев к данному синдрому относят заболевания и состояния, развившиеся и/или обострившиеся в течение

2 месяцев после перенесенного COVID-19, однако данное ограничение срока нельзя считать диагностическим критерием, так как клиническая манифестация может существенно отставать от момента развития или декомпенсации патологического процесса, а срок выявления может зависеть от таких факторов, как наличие и тяжесть иной сопутствующей патологии, наличие, график и объем амбулаторного наблюдения за постковидными пациентами или диспансеризации и т.д.

Вновь возникающие клинические проявления ПС чаще отмечаются при тяжелом течении заболевания в острый период (тяжелые дыхательные нарушения, необходимость и продолжительность ИВЛ и/или ЭКМО, развитие острой почечной и/или полиорганной недостаточности, большой объем терапии, включая гормоны, противовоспалительные препараты и т.д.).

Частота возникновения ПС вариабельна и зависит от ряда факторов (непроработанность диагностических критериев, штамм вируса, наличие и календарь диспансеризации постковидных больных, особенности популяции и т.д.). По данным американских исследователей, при 3-й волне в течение месяца после перенесенного ковида примерно у 50% пациентов выявляется хотя бы одно новое заболевание. В целом, по данным ряда отечественных и зарубежных исследователей, частота клинически значимого ПС может достигать 90%. Британские исследователи в марте 2021 г. опубликовали анализ 47 780 пациентов (средний возраст 65 лет, 5% мужчин), выписанных из стационаров с диагнозом COVID-19 к 31 августа 2020 г. На протяжении 140 дней наблюдения 29,4% (14 060 человек) были повторно госпитализированы и 12,3% (5 875 человек) умерли, что в 4 и 8 раз чаще, чем в тщательно подобранной контрольной группе. Частота респираторных заболеваний, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний была достоверно ( $p < 0,001$ ) выше у пациентов с COVID-19. Авторы делают вывод, что у лиц, выписанных из больницы с COVID-19, наблюдалась повышенная частота полиорганной дисфункции по сравнению с ожидаемым риском в общей популяции, что требует комплексных подходов, а не изучения патологии конкретных органов или заболеваний. К аналогичному выводу приходят исследователи из разных стран, анализировавшие подборки пациентов различных возрастных групп [1, 2].

В настоящее время в литературе достаточно полно описан ряд патогенетических механизмов, оказывающих влияние на развитие ПС. Большое значение имеет то, что вирус SARS-CoV-2 проявляет пантропные свойства, поражая клетки различных органов и тканей.

Одним из важнейших, с точки зрения невролога, является нейротропный потенциал SARS-CoV-2. К основным неврологическим проявлениям COVID-19 относят головную боль, головокружение, атаксию, изменение чувствительности, энцефалит, инсульт, дегенеративные изменения (быстро развивающиеся паркинсонизм и деменции), эпилептиформные приступы и судорожный статус, а также поражение периферических нервов и скелетных мышц.

SARS-CoV-2 достигает рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа нейронов и глиальных клеток через обонятельный нерв, а также с ликвором (что указывает на способность вируса преодолевать гематоэнцефалический барьер, многие авторы считают этот путь наиболее значимым), через тройничный нерв, путем

нейрональной диссеминации и гематогенным путем. Можно предположить, что изменения обоняния у пациентов связаны с распространением SARS-CoV-2 по обонятельным трактам. Некоторые авторы считают, что развитие неврологических симптомов в ходе острого периода болезни указывает скорее на их параинфекционный генез, а не на истинное постинфекционное осложнение.

В отношении дегенеративных поражений головного мозга пока (в связи с небольшими сроками наблюдения) нет четких доказательств того, что развитие болезни Паркинсона связано с предшествующей коронавирусной инфекцией. Однако нельзя исключить, что эпизод гипосмии и гипогевзии при COVID-19 является предвестником развития симптомов паркинсонизма в будущем. В этой связи неизбежна историческая параллель с постэнцефалитическим летаргическим паркинсонизмом, имевшим место в 1920-х гг. после пандемии гриппа (испанки) [3].

Описаны случаи развития деменций альцгеймеровского типа и иных дегенеративных деменций в течение нескольких месяцев после ковида. При этом нельзя исключить наличие у пациентов индивидуальной предрасположенности к развитию дегенеративных изменений. Для своевременной диагностики, профилактики и реабилитации имеются клинические признаки (неврологический осмотр, специализированные шкалы (MMSE) и др.). Для дифференциальной диагностики деменций на ранних этапах эффективно применение ПЭТ (паттерны нарушения метаболизма различны).

Кроме прямого нейротропного воздействия на нервную систему при COVID-19 возможно ее опосредованное поражение, в основном через различные формы гипоксии и васкулиты.

С июля 2020 г. были зарегистрированы ковид-ассоциированные инсульты на различных сроках (до 2–3 месяцев и более) после перенесенного COVID-19, в том числе у молодых людей. Для данных инсультов было характерно развитие множественных артериальных тромбозов, а также большой объем поражения ткани мозга [4]. При этом может отмечаться геморрагическая трансформация, обусловленная как сопровождающими ковид васкулитами и повышением проницаемости сосудистой стенки, так и проводимой антикоагулянтной терапией.

Как и при ОНМК нековидного генеза, факторами риска являются хронические заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая недостаточность мозгового кровообращения и т.д.).

Поражение периферических нервов при COVID-19 не ограничивается черепно-мозговыми нервами с характерной гипосмией и гипогевзией.

Одним из первых среди неврологических проявлений COVID-19 был описан синдром Гийена – Барре, но наработка антител к ганглиозидам до сих пор четко не показана. При этом параинфекционные невропатии могут как развиваться в результате гипериммунных реакций, так и являться следствием прямого токсического воздействия инфекционного агента. Также может отмечаться миастенический синдром различного, в том числе смешанного, генеза.

Для пациентов как с острым COVID-19, так и с ПС характерно развитие миалгического синдрома, чаще диффузного, что указывает на поражение мышц. Миопатия или нейромиопатия у таких пациентов оказывает существенное негативное влияние на работу опорно-

двигательной системы и прочих связанных с ней функциональных систем организма.

Еще одним крайне важным направлением патогенеза ПС является развитие астенического синдрома и других состояний невротического регистра, которые в ряде случаев могут перерасти в развернутые тяжелые депрессии, требующие профильной терапии. Данный аспект важен, так как наличие депрессии неизбежно снижает эффективность работы антиноцицептивной системы и способствует хронизации болевых синдромов, усугублению биомеханических нарушений и т.д.

На этом перечень патогенетических механизмов ПС не заканчивается, однако остальные имеют меньшее значение для рассматриваемой темы.

Пожалуй, наименее известными практикующим врачам и при этом наиболее курабельными элементами патогенеза ПС являются биомеханические нарушения. При этом они, с одной стороны, являются следствием гиподинамии в острый период, а также различных поражений опорно-двигательного аппарата, центральной и периферической нервной системы, а с другой – важными компонентами патогенеза астенического синдрома, когнитивно-мнестических нарушений, различных болевых синдромов (особенно торакалгий и цервикокраниалгий), невралгий и некоторых других состояний, становясь элементом целого ряда патогенетических «порочных кругов». При этом в различных сочетаниях важную роль играют такие механизмы, как внешняя компрессия сосудов и нервов, рост энергетической стоимости движений, отраженные феномены триггерных точек и иные рефлекторные, а также статико-динамические нарушения.

Одним из важнейших биомеханических механизмов формирования и поддержания ПС является торакальный синдром, который в отечественной медицинской литературе описан как один из патогенетических элементов синдрома дыхательной недостаточности еще в 1992 г. [5].

При его формировании большую роль играет биомеханика грудной клетки. При вдохе (рис. 1) происходит смещение задних отделов средних и нижних ребер в дорсальном направлении, у лежащего на спине пациента

это увеличивает нагрузку на дыхательную мускулатуру, способствуя ее перегрузке и блокированию, а также создает избыточную нагрузку на сочленения ребер и позвоночника, повышая вероятность их подвывихов. Блокирование дыхательной мускулатуры (в том числе вторичной) ведет к фиксации верхних ребер в положении вдоха с формированием синдрома функционального блока верхней апертуры грудной клетки с соответствующей клинической картиной. Представленное на рис. 2 блокирование межреберных мышц (часто в значительной степени и инспираторных, и экспираторных) приводит к значительному ограничению (вплоть до фактической иммобилизации) дыхательной экскурсии грудной клетки.

Параллельно блокируется диафрагма, что приводит к дальнейшему нарушению функции внешнего дыхания и отягощению состояния пациента. Наличие блока диафрагмы также оказывает негативное влияние на моторику желудочно-кишечного тракта за счет уменьшения прямой механической стимуляции и негативного влияния сомато-висцеральных рефлексов.

Нарушение респираторной функции грудной клетки в свою очередь способствует снижению вентиляции легких, прежде всего патологически измененных регионов. При этом срабатывает рефлекс Эйлера – Лильебранда, который в норме является важным физиологическим механизмом, регулирующим сопряженность альвеолярной вентиляции с объемом капиллярного кровотока. В случае патологии в результате формируется целый ряд патогенетических цепочек. Вследствие отсутствия на микроциркуляторном уровне отдельного кровоснабжения из бронхиальных ветвей длительная гиповентиляция приводит к ишемии (гипоксии) и нарушению местного иммунитета (что повышает риск гнойных осложнений), закислению среды (способствует рестриктивным изменениям) и т.д. В случае вирусного поражения, в частности COVID-19, повышается риск такого осложнения, как цитокиновый шторм. При развитии вирусного бронхолита и альвеолита снижается вентиляция пораженной зоны, рефлекторное снижение кровотока способствует накоплению цитокинов и иных

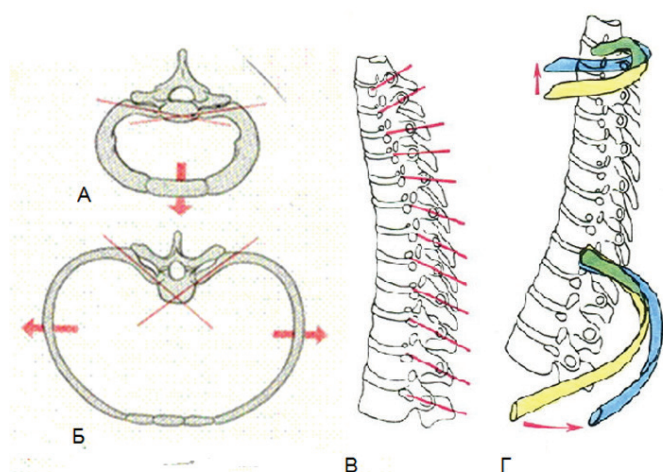
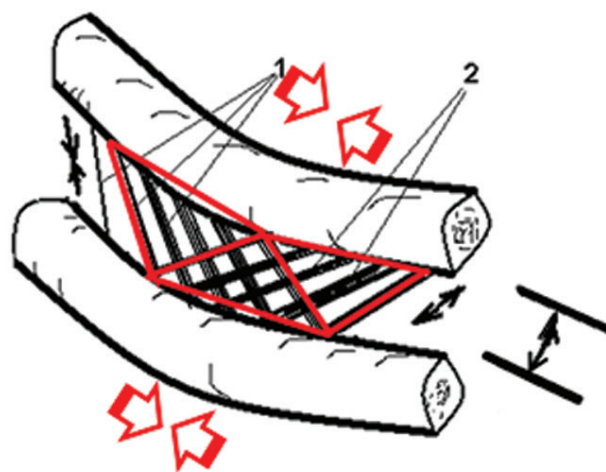
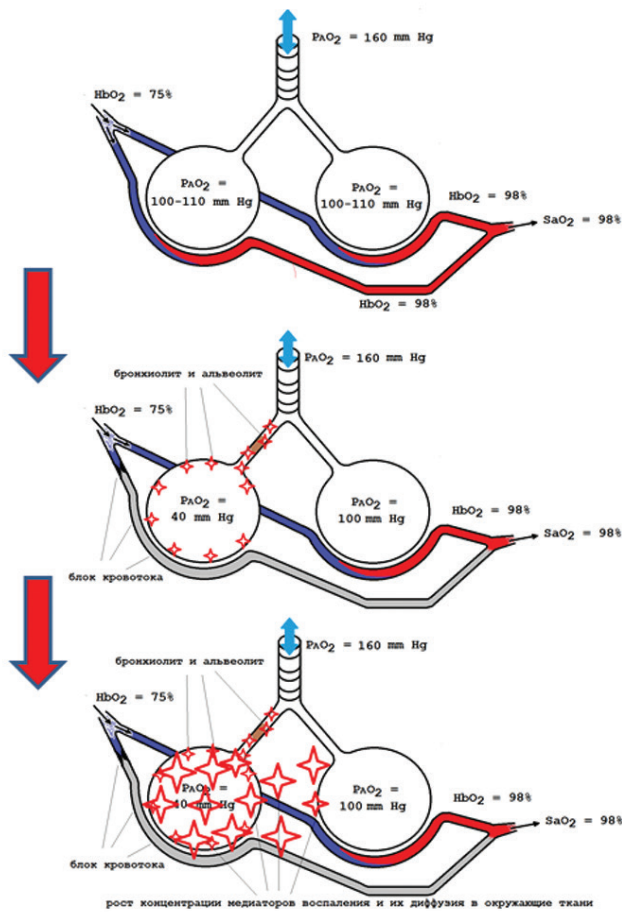


Рис. 1. Кинематика ребер (по В.П. Воробьеву). А – расположение осей вращения и направление движения на вдохе верхних ребер (вид сверху). Б – расположение осей вращения и направление движения на вдохе средних и нижних ребер (вид сверху). В – расположение осей вращения I и IX ребер (вид сбоку). Г – направление движения на вдохе I и IX ребер (вид сбоку)



Треугольник – самая жесткая конструкция в мире

Рис. 2. Биомеханические последствия блокирования межреберных мышц и их физические причины. 1 – наружные межреберные мышцы; 2 – внутренние межреберные мышцы



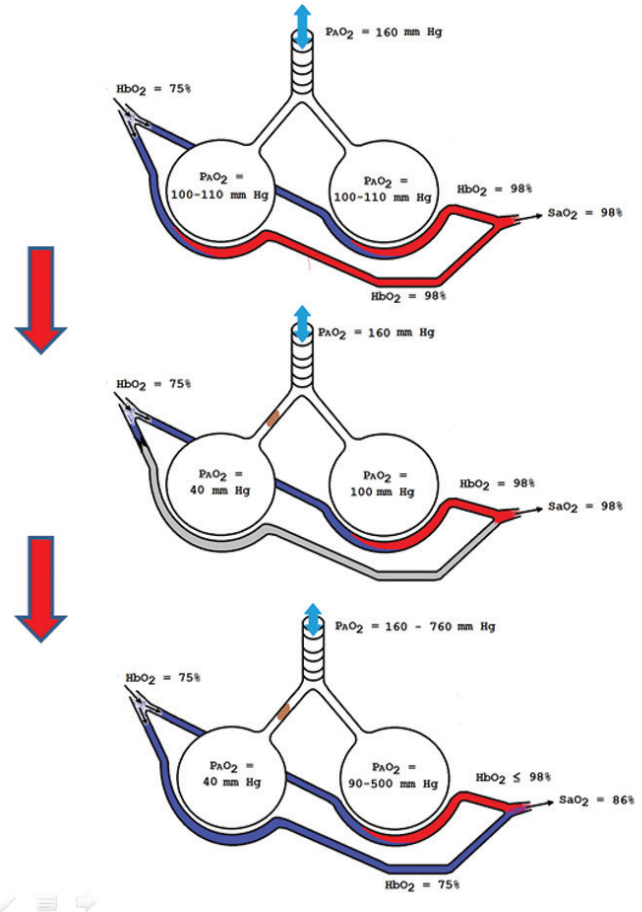
**Рис. 3. Механизм влияния гиповентиляции на риск развития цитокинового шторма**

медиаторов воспаления в зоне поражения, происходит диффузия цитокинов и других медиаторов воспаления в окружающие ткани и активация в них аналогичной реакции с генерализацией патологического процесса (рис. 3). Еще одним важным механизмом является шунтирование венозной крови в легких при внезапном выключении рефлекса Эйлера – Лильебранда, обусловленном прекращением работы метасимпатической нервной системы легких на фоне нарастающей тканевой гипоксии, приводящее к очень быстрому снижению сатурации артериальной крови, причем этот эффект может наблюдаться и при ингаляции 100%-ного кислорода (рис. 4).

Приведенные примеры указывают на большую важность своевременного выявления и коррекции биомеханических компонентов патогенеза ПС.

При этом могут применяться специализированные укладки, в том числе на животе (наиболее часто применяемая в реанимации), на спине с применением специальных подушек (рис. 5) или небольшого продольно расположенного валика под грудным отделом позвоночника и на боку с подогнутыми ногами и подушками под поясничным и шейным отделами позвоночника для обеспечения его пребывания в горизонтальной плоскости с целью облегчения респираторных движений ребер.

У пациентов, способных сидеть, может эффективно применяться прием статико-динамической разгрузки. При этом врач или методист сзади проводит свои пред-



**Рис. 4. Механизм шунтирования венозной крови при срыве работы метасимпатической нервной системы легких**

плечья между корпусом и руками пациента и аккуратно приподнимает его плечевой пояс, что позволяет существенно снизить энергетическую стоимость дыхания и улучшить вентиляцию, особенно в верхних отделах.

Под нашим наблюдением находились 27 амбулаторных пациентов с ПС, 18 мужчин и 9 женщин в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст  $43,74 \pm 3$  года) с давностью перенесенного заболевания от 1 до 8 месяцев. Все пациенты жаловались на одышку разной степени выраженности и болевые синдромы, чаще в области грудной клетки (26 из 27), а также головную боль и ряд других. Исходный уровень болевого синдрома по стандартной 10-балльной визуально-аналоговой шкале составил  $4,70 \pm 3,54$  балла. Исходный уровень сатурации крови (измерялся с применением пульсоксиметра) –  $92,78 \pm 2,42\%$ .

С целью мануальной (остеопатической) диагностики мы применяли современные щадящие методики: бесконтактную пальпацию [6], послонную пальпацию мягких тканей [7], краниосакральную технику [8] в диагностическом режиме.

Для коррекции применялись наиболее щадящие мануальные и остеопатические техники, не требующие активного участия пациента, такие как миофасциальный релизинг [9], кожно-фасциальный релизинг [10], периферические варианты краниосакральной техники, специально разработанные и модифицированные [11] на основе общепринятых [8].

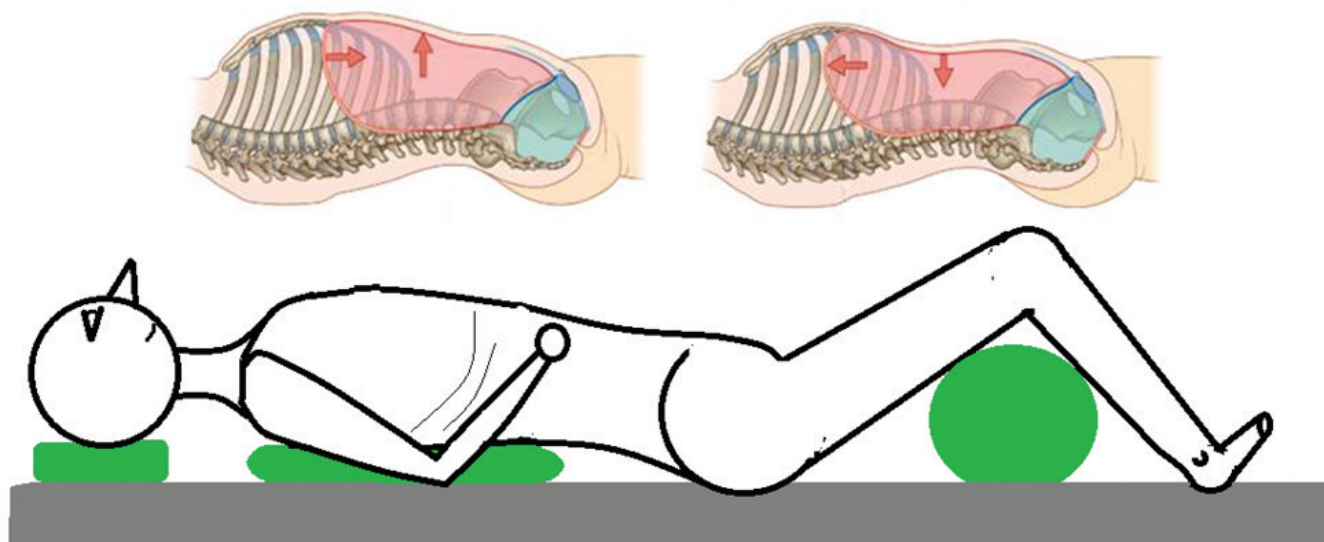


Рис. 5. Схема укладки на спине для улучшения вентиляции (основная подушка – под грудной клеткой, компенсирующая – под головой, валик – под коленями)

При осуществлении мануальной/osteопатической диагностики отмечались множественные дисфункции структурных элементов грудной клетки, первичной и вторичной дыхательной мускулатуры, существенно ограничивающие их респираторные функции.

При коррекции обращало на себя внимание резкое ( $p < 0,05$ ) увеличение сатурации с  $92,78 \pm 2,42\%$  до  $95,37 \pm 2,58\%$  сразу после первой процедуры с частичным откатом до  $94,15 \pm 2,5\%$  через 1 час. Аналогичные, менее выраженные откаты наблюдались и при последующих процедурах. Данный момент обусловлен известным феноменом частичного восстановления после проведенной коррекции мобилизованных биомеханических блоков (в большинстве случаев в пределах трети от исходного объема) за счет эластичности тканей и указывает на недостаточную стабильность эффекта одиночной процедуры коррекции и желательность курсового реабилитационного лечения таких пациентов. К концу курса сатурация стабильно достигала  $96,70 \pm 2,64\%$ .

Наиболее эффективным способом выявления и коррекции биомеханических нарушений является проведение мануальной или остеопатической диагностики и лечения. При правильном подборе эти методики хорошо переносятся, позволяют быстро уменьшать или купировать проявления дыхательной недостаточности, различные болевые синдромы, нарушения опорно-двигательного аппарата, астенический синдром и ряд других. Для использования данной возможности реабилитации необходимо включение в междисциплинарную бригаду, работающую с пациентами данного профиля, врачей мануальных терапевтов и/или остеопатов.

### Литература

1. Willi S., Lüthold R., Hunt A. et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: a systematic review // *Travel Med Infect Dis.* – 2021. – V. 40. – P. 101995.
2. Ludvigsson J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar longterm effects to adults after clinical COVID-19 // *Acta Paediatrica.* – 2021. – V. 110. – № 3. – P. 914–921.

3. Stryker S. Encephalitis lethargica: the behavior residuals // *Training School Bulletin.* – 1925. – V. 22. – № 1. – P. 152–157.
4. Fan B.E., Umapathi T., Chua K. et al. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients // *J Thromb Thrombolysis.* – 2021. – V. 51. – № 4. – P. 971–977.
5. Бакулин М.П. и др. Дыхательная недостаточность. Учебное пособие / Под ред. В.П. Сильвестрова. – М.: Мед. центр при Правительстве РФ, 1992. – 51 с. [Bakulin M.P. et al. Respiratory failure. Manual / Ed. by V.P. Sylvestrov. – Moscow: Medical Center under the Government of the Russian Federation, 1992. – 51 p. In Russian].
6. Фоссгрин Й. Техника миофасциального расслабления. – М.: РМАПО, 1996. – С. 18. [Fossgreen J. Technique of myofascial relaxation. – Moscow: RMAPO, 1996. – P. 18. In Russian].
7. Lewit K. Manuelle Medizin im Rahmen der medizinischen Rehabilitation. – Leipzig: Barth, 1984. – P. 546.
8. Upledger J., Vredevoogd J. Craniosacral therapy. – Seattle: Estland Press, 1983. – P. 367.
9. Фоссгрин Й. Миофасциальная релизинг-техника: материалы к семинару. – Новокuzнецк, 1994. – С. 14. [Fossgreen J. Myofascial release technique: materials for the seminar. – Novokuznetsk, 1994. – P. 14. In Russian].
10. Васильева В.В. Техника кожно-фасциального релизинга // Сб. материалов II конференции Московской ассоциации мануальной медицины «Актуальные вопросы вертебродологии». – М., 1994. – С. 72–73. [Vasilyeva V.V. Skin-fascial release technique / Materials of the II conference of the Moscow Association of Manual Medicine "Actual Issues of Vertebrology." – Moscow, 1994. – P. 72–73. In Russian].
11. Шмырев В.И., Васильев А.С., Васильева В.В. Периферические компоненты постинсультного двигательного пареза (клиника, диагностика, коррекция, вопросы патогенеза). – М.: УНМЦ, 2003. – С. 152. [Shmyrev V.I., Vasiliev A.S., Vasilyeva V.V. Peripheral components of post-stroke motor paresis (clinic, diagnosis, correction, pathogenesis issues). – Moscow: UNMC, 2003. – P. 152. In Russian].



**ФИЗИОЛОГИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРИЕНТИРОВКИ ЛЕТЧИКОВ****С.П. Ляшедько, А.А. Благинин, Ю.В. Сазонов\***

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург

**PHYSIOLOGY OF THE SPATIAL ORIENTATION OF PILOTS****S.P. Lyashedko, A.A. Blaginin, Yu.V. Sazonov\***

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

**E-mail:** lyashedko.semen@gmail.com**Аннотация**

В статье рассматриваются физиологические особенности процесса пространственной ориентировки летчиков во время выполнения полетов. Представлены сенсорные системы, участвующие в этом процессе, с указанием вклада каждой из этих систем в итоговый массив информации, необходимый для поддержания пространственной ориентировки. Перечислены факторы, негативно влияющие на частоту развития нарушения пространственной ориентировки летчиков. Обоснована необходимость продолжения научных исследований по вопросам пространственной дезориентации летного состава.

**Ключевые слова:** пространственная ориентировка летчика, нарушение пространственной ориентировки, пространственная дезориентация, иллюзии пространственного положения, вестибулярный анализатор, зрительный анализатор, проприоцептивная чувствительность.

**Abstract**

The article discusses physiological features of spatial orientation of pilots during flights. The authors present sensory systems involved in this process and indicate contribution of each systems to the final array of information necessary to maintain spatial orientation. Factors that negatively influence spatial orientation of pilots are listed. The authors also background the necessity to continue researches on spatial disorientation of flying personnel.

**Key words:** spatial orientation of pilots, violation of spatial orientation, spatial disorientation, illusions of spatial position, vestibular analyzer, visual analyzer, proprioceptive sensitivity.

*Ссылка для цитирования: Ляшедько С.П., Благинин А.А., Сазонов Ю.В. Физиология пространственной ориентировки летчиков. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 105–108.*

**Введение**

Интерес к проблеме пространственной дезориентации в авиации не ослабевает. Многие исследователи занимались изучением этого вопроса, однако кардинального улучшения ситуации достичь пока не удалось. Данный факт подтверждается анализом статистики авиационных происшествий и катастроф, причиной которых явились нарушения пространственной ориентировки [1–3]. Пространственная дезориентация, описанная А.Д. Венсон, возникает, когда «пилот не может правильно определить положение и перемещение своего воздушного судна или самого себя в фиксированной системе координат, обеспечиваемой поверхностью Земли и гравитационной вертикалью» [4]. Другими словами, пространственная ориентировка — это естественная способность человека сохранять ориентацию тела и/или положение по отношению к окружающей среде как во время движения, так и в покое. Эволюционно люди приспособлены к существованию и ориентировке в двухмерной среде, находясь на земле. Авиационные полеты предполагают нахождение в трехмерной среде, что может привести к сенсорным конфликтам, затрудняя или даже делая невозможным сохранение ориентации в пространстве.

**Физиология пространственной ориентировки**

Возникновение иллюзий пространственной ориентировки возможно во время выполнения любого полета. Среди факторов, влияющих на частоту развития нарушения пространственной ориентировки летчиков, следует выделить следующие: физические факторы, такие как погода, время суток, продолжительность полета, тип полетного задания; физиологические факторы, такие как общее состояние здоровья, текущее функциональное состояние летчика, степень утомления, токсические воздействия (алкоголь и т.д.); прочие факторы включают степень профессиональной подготовленности летчика, качество подготовки к полету и т.д. [1].

Негативное влияние будут оказывать также такие условия полета, как полеты по приборам, в очках ночного видения, ночные полеты и полеты с воздействием пилотажных ускорений и перегрузок.

Пространственная ориентировка является интегративным результатом работы трех основных сенсорных систем: зрительной, вестибулярной и проприоцептивной. Для поддержания правильной ориентировки в пространстве организм человека полагается как на точное восприятие всех трех

сенсорных систем, так и на их когнитивную интеграцию. Если информация от сенсорных систем (зрительной, вестибулярной и проприоцептивной) будет различаться по величине, направлению и частоте, результатом такого рассогласования может стать пространственная дезориентация [5].

Глаза обеспечивают визуальную и пространственную ориентировку в пространстве, включая стереоскопический компонент, дающий возможность оценки глубины и дальности пространственных ориентиров, которая будет составлять до 80% афферентного потока информации, используемого организмом для ориентировки [6].

Вестибулярный анализатор, система внутреннего уха вносят свой вклад в состав информационного массива, что составляет порядка 15% [7].

Проприоцептивная сенсорная система представлена рецепторами, расположенными в коже, мышцах, сухожилиях и суставах, которые предоставляют 5% сенсорной информации, используемой для определения ориентации [8].

Сложная координация между этими сенсорными системами затем переводится и интерпретируется мозгом. Неправильная интерпретация или неточность этих трех источников информации может привести к «межсенсорному конфликту», результатом которого будут различные иллюзии пространственного положения (зрительные или вестибулярные) [9].

### Физиология сенсорных систем, участвующих в пространственной ориентировке летчика

#### Зрительный анализатор

Во время выполнения полета наличие визуальной ориентировки является ключевым фактором, способствующим хорошей пространственной ориентировке [10]. В данном процессе задействовано как центральное, так и периферическое зрение, действующие синергетически для установления визуальной ориентировки в пространстве.

Центральное зрение используется для точной идентификации объектов. Его приходится контролировать сознательно, это требует волевого привлечения внимания, чтобы сосредоточиться. Исходя из необходимости задействовать внимание, имеется негативный момент в том, что оно может быть отвлечено с временной потерей из поля зрения наблюдаемых ориентиров. Центральное зрение позволяет визуализировать крупные объекты, а также их характеристики. Распределение светочувствительных клеток в сетчатке неравномерное, колбочки располагаются преимущественно в центральной ее части и обеспечивают основу центрального зрения, позволяя четко распознавать объекты, а также обеспечивают цветовосприятие. Периферическое зрение обеспечено преимущественно палочками, составляющими основу периферической части сетчатки, способными различать лишь черно-белое изображение. По своей сути периферическое зрение является подсознательным процессом, не требующим сосредоточенного внимания и концентрации, соответственно, оно не может быть отвлечено. Периферическое зрение используется для сбора общей

информации об окружающей обстановке и определения динамики движения наземных ориентиров [11].

Используя визуальные ориентиры, пилот может получить информацию о расстоянии, скорости и объеме. Для определения параметров визуальных ориентиров используются несколько физиологических инструментов, таких как монокулярное зрение, бинокулярное зрение, бинокулярный параллакс движения и размер проецируемого изображения на сетчатке.

Наблюдая визуальный объект, глаз подсознательно устанавливается таким образом, чтобы изображение объекта проецировалось в наиболее чувствительном месте сетчатки — центральной ямке желтого тела. Размер данного образования достаточно небольшой, из-за чего угол наилучшего видения составляет  $1,5^\circ$ , зона ясного видения —  $15^\circ$ , а зона максимального видения —  $35^\circ$ . По этой причине объекты, размер которых превышает угол ясного зрения, будут рассматриваться по частям только путем поворота глазного яблока в глазнице. При монокулярном зрении восприятие глубины будет происходить только по косвенным признакам (длина тени, оценка напряжения глазных мышц при аккомодации и т.д.) либо на основе законов перспективы, когда о расположении нескольких объектов можно судить на основе сравнительного анализа размеров их обращений на сетчатке. В конечном итоге монокулярное зрение позволяет расширить поле зрения за счет ограниченного восприятия глубины пространства, оно оценивается по разнице величины знакомых предметов, перекрыванию или наложению предметов, перспективе и бинокулярному параллаксу движения. Кроме того, при оценке глубины наблюдаемого визуального объекта помогает жизненный опыт, однако косвенные признаки оценки глубины наблюдаемого объекта дают приближенное, приблизительное, а иной раз и неверное представление о расстояниях, что в конечном итоге может привести к возникновению иллюзий пространственного положения.

Бинокулярное зрение позволяет получить слияние изображений от обоих глаз в единый зрительный образ, дающее объемное, трехмерное изображение. Необходимым условием бинокулярного зрения являются зрительный перекрест и точное сведение зрительных осей на рассматриваемом предмете, т.е. конвергенция. Немаловажную роль играет правильное положение глазных яблок в глазнице. Данный вид зрения позволяет определить все пространственные характеристики объектов, такие как направление, удаленность и глубина (восприятие пространства и оценка расстояния). Особенность восприятия объектов или местности на сетчатке обоих глаз заключается в способности эффективно распознавать отличия между изображениями на расстоянии до 200 метров до объекта для определения местоположения и движения объекта, при превышении этого расстояния способность распознавать отличия нивелируется [11].

Бинокулярный параллакс движения — способность воспринимать удаленность визуального объекта, в основе данного явления лежит бинокулярное

зрение. Это возможно при наличии различий в проекционных отображениях объекта на сетчатке правого и левого глаза, а с физической точки зрения это разность углов, под которыми объект виден правому и левому глазу, имеющая название «диспаратность». Минимальная диспаратность, позволяющая воспринять различия в удаленности объектов, определяет стереоскопическую остроту зрения и составляет 15 угл. сек. Диапазон диспаратности, при котором объект будет восприниматься слитно, составляет 15–30 угл. сек., при больших величинах объект становится лабильным [12].

Размер проецируемого изображения на сетчатке также влияет на восприятие окружающего пространства. Так, более крупные объекты воспринимаются ближе, чем они расположены в реальности, а изображения меньшего размера воспринимаются более удаленными.

Кроме вышеперечисленного, визуальную ориентировку в пространстве помогают обеспечивать также и другие характеристики окружающего пространства, такие как различные детали и тени, различная освещенность, текстура и другие дополнительные детали.

В дополнение к этому в основе поддержания правильного образа полета лежит восприятие авиоризонта, воспринимаемого визуально при наличии такой возможности, а при ее отсутствии — доверие показаниям пилотажно-навигационных приборов самолета.

Зрительные иллюзии пространственного положения знакомы всем без исключения летчикам и часто являются результатом потери или искажения окружающих визуальных ориентиров [13].

### **Вестибулярный анализатор**

Вестибулярный анализатор используется для поддержания пространственной ориентировки и обеспечивает чувство равновесия относительно гравитационной вертикали Земли. Отолитовый аппарат, представленный двумя перепончатыми мешочками, расположен в пространстве таким образом, что способен реагировать не только на вектор гравитации и его направление, но и на все виды прямолинейного движения.

При выполнении прямолинейного горизонтального полета на постоянной скорости эндолимфа не сдвигается, следовательно, нет движения ресничек волосковых клеток. Данный факт будет интерпретирован телом летчика как нахождение в среде без углового ускорения. Волосковые клетки действуют как акселерометры и при движении на постоянной скорости остаются деактивированными [14].

При выполнении поворота момент инерции будет воздействовать на эндолимфу полукружных каналов, которая ненадолго будет оставаться неподвижной, тем самым натягивая движущиеся реснички волосковых клеток, что и будет приводить к точному восприятию поворота. Однако нельзя забывать, что если данная эволюция самолета будет сохраняться дольше 10–20 секунд, то эндолимфа «догонит» полукружный канал, что приведет к возврату волосковых клеток в нейтральную вертикальную

ориентацию. Данное явление может быть опасно тем, что воздушное судно еще выполняет маневр, но пилот при этом может ошибочно интерпретировать его завершение, поскольку вестибулярный анализатор не сможет распознать угловое ускорение. При возврате к прямолинейному горизонтальному полету ситуация повторится вновь, волосковые клетки будут двигаться вместе с выполнением разворота, однако момент инерции будет ненадолго удерживать эндолимфу неподвижно. Это будет ошибочно воспринято летчиком как поворот в противоположном направлении, в то время как самолет возвращается из первоначального разворота.

Физиологические возможности волосковых клеток вестибулярного анализатора таковы, что они способны воспринимать изменение ускорения, однако не способны отличить состояние покоя от постоянной скорости. Эта их особенность является основой развития вестибулярных иллюзий, в особенности когда нет надежных внешних зрительных ориентиров [7].

### **Проприоцептивная чувствительность**

Данный вид чувствительности дает представление о позе и относительном положении тела по отношению к окружающей среде. Изолированное межсенсорное рассогласование между проприорецепторами и окружающей средой не приведет к нарушению пространственной ориентировки, однако может усугубить уже развившуюся пространственную дезориентацию, если также будут задействованы зрительная и вестибулярная сенсорные системы [15].

### **Заключение**

История авиации началась в начале 1900-х гг., активный интерес к причинам авиационных происшествий и катастроф возник в середине прошлого века в связи с бурным развитием авиационной техники. Существующие системы профилактики пространственной дезориентации летного состава позволили добиться определенного снижения показателей аварийности на авиационном транспорте, но статистика показывает, что эти цифры остаются практически неизменными вот уже несколько последних десятилетий. Следует признать, что пространственная дезориентация летного состава до сих пор является основной причиной авиационных катастроф и затрагивает все виды авиации — не только военную, но и гражданскую. Точные механизмы развития нарушения пространственной ориентировки до сих пор остаются объектом интереса авиационных специалистов всего мира. Потеря пространственной ориентировки почти всегда является результатом сбоя в системе «летчик — самолет — среда». Вероятнее всего, причина кроется в нарушении процесса поддержания образа полета, связанном с нарушением обработки поступающей от органов чувств информации. Это нарушение вызвано несоответствием между зрительным, вестибулярным и проприоцептивным анализаторами либо их когнитивной обработкой, что может привести к различию в восприятии между фактическим и воспринимаемым положением самолета. Но не каждое несоответствие

обязательно будет завершаться развитием иллюзий пространственного положения. В случае распознавания межсенсорного несоответствия летчик может сознательно или неосознанно игнорировать эти ощущения и полагаться на показания приборов. Авиационные происшествия и катастрофы будут происходить до тех пор, пока члены экипажа будут не в состоянии преодолеть иллюзорные ощущения либо не будут знать об этом.

Необходимость продолжения научных исследований по вопросам пространственной дезориентации летного состава не вызывает сомнений. Решение данной научной задачи необходимо вести в следующих направлениях: изучение особенностей пространственной ориентировки летчиков различных родов авиации в зависимости от их психофизиологических характеристик; выявление индивидуальных особенностей, оказывающих наибольшее влияние на качество пространственной ориентировки; разработка методологии подготовки летного состава по вопросам пространственной дезориентации и экспериментальное обоснование средств и методов специальной подготовки летного состава по пространственной дезориентации летного состава; разработка и обоснование системы профилактики пространственной дезориентации летного состава с учетом индивидуального и дифференцированного подхода.

Разработка системы профилактики пространственной дезориентации летного состава позволит снизить аварийность на авиационном транспорте и тем самым повысит общую безопасность полетов.

## Литература

1. Жданько И.М., Благинин А.А., Чистов С.Д., Ляшедько С.П. Анализ авиационных происшествий по причине нарушения пространственной ориентировки и иллюзий пространственного положения за период 2009–2013 гг. // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2018. – Т. 52. – № 4. – С. 55–60. [Zhdarko I.M., Blaginin A.A., Chistov S.D., Lyashedko S.P. Analysis of accidents due to the violation of spatial orientation and illusions of spatial position for the period of 2009–2013 // *Aerospace and environmental medicine*. – 2018. – V. 52. – № 4. – P. 55–60. In Russian].
2. Gibb R., Ercoline B., Scharff L. Spatial disorientation: decades of pilot fatalities // *Aviat Space Environ Med*. – 2011. – V. 82. – № 7. – P. 717–724.
3. Poisson R.J., Miller M.E. Spatial disorientation mishap trends in the US Air Force 1993–2013 // *Aviat Space Environ Med*. – 2014. – V. 85. – № 9. – P. 919–924.
4. Benson A.J. Spatial disorientation – general aspects // *Aviation medicine* / Ed. by J. Ernstig, P. King. 2<sup>nd</sup> edn. – London: Butterworths and Co., 1988. – P. 419–436.
5. Бухтияров И.В., Воробьев О.А., Хоменко М.Н. Взаимодействие зрительной, вестибулярной и проприоцептивной систем в процессе пространственной ориентировки человека в условиях воздействия боковых и продольно-боковых перегрузок // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2002. – Т. 36. – № 6. – С. 3–8. [Bukhtiyarov I.V., Vorobyev O.A., Khomenko M.N. Interaction of visual, vestibular and proprioceptive systems in the process of spatial orientation of a person under the influence of lateral and longitudinal-lateral overloads // *Aerospace and environmental medicine*. – 2002. – V. 36. – № 6. – P. 3–8. In Russian].
6. Чунтул А.В., Лапа В.В., Давыдов В.В. Особенности пространственной ориентировки летчика при использовании телевизионной системы обзора вне кабинового пространства // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2013. – Т. 47. – № 5. – С. 12–16. [Chuntul A.V., Lapa V.V., Davydov V.V. Features of the pilot's spatial orientation when using a television system for viewing the extra-cabin space // *Aerospace and environmental medicine*. – 2013. – V. 47. – № 5. – P. 12–16. In Russian].
7. Чистов С.Д. Вестибулярные аспекты пространственной дезориентации в авиационном полете в условиях ограниченной видимости // *Проблемы безопасности полетов*. – 2016. – № 9. – С. 38–45. [Chistov S.D. Vestibular aspects of spatial disorientation in aviation flight in conditions of limited visibility // *Problems of flight safety*. – 2016. – № 9. – P. 38–45. In Russian].
8. Stott J.R. Orientation and disorientation in aviation // *Extreme physiology & medicine*. – 2013. – V. 2. – № 1. – P. 1–11.
9. Чистов С.Д., Филатов В.Н., Хоменко М.Н. Иллюзии пространственного положения в маневренных полетах // *Проблемы безопасности полетов*. – 2014. – № 5. – С. 26–27. [Chistov S.D., Filatov V.N., Khomenko M.N. Illusions of spatial position in maneuvering flights // *Problems of flight safety*. – 2014. – № 5. – P. 26–27. In Russian].
10. Комендантов Г.Л. Физиологические основы пространственной ориентировки. – Л.: ВМА, 1959. – 64 с. [Comendantov G.L. Physiological basis of spatial orientation. – L.: WMA, 1959. – 64 p. In Russian].
11. Servos P., Goodale M.A., Jakobson L.S. The role of binocular vision in prehension: a kinematic analysis // *Vision research*. – 1992. – V. 32. – № 8. – P. 1513–1521.
12. Watt S.J., Bradshaw M.F. The visual control of reaching and grasping: binocular disparity and motion parallax // *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. – 2003. – V. 29. – № 2. – P. 404.
13. Sánchez-Tena M.Á., Alvarez-Peregrina C., Valbuena-Iglesias M.C. et al. Optical illusions and spatial disorientation in aviation pilots // *J. Med. Syst*. – 2018. – V. 42. – № 5. – P. 1–5.
14. Воробьев О.А., Иванов В.В. Формирование образа пространственного положения при возникновении иллюзий вестибулярного генеза // *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. – 1987. – № 2. – С. 8–12. [Vorobyov O.A., Ivanov V.V. Formation of the image of spatial position in the event of illusions of vestibular genesis // *Space biologist and aerospace medicine*. – 1987. – № 2. – P. 8–12. In Russian].
15. Ponzo S., Kirsch L.P., Fotopoulou A., Jenkinson P.M. Balancing body ownership: visual capture of proprioception and affectivity during vestibular stimulation // *Neuropsychologia*. – 2018. – V. 117. – P. 311–321.

## КЕРАМИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БЕЗМЕТАЛЛОВЫХ РЕСТАВРАЦИЙ: ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

С.И. Гажва, А.И. Тетерин, Е.И. Смирнова\*

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

## CERAMIC MATERIALS FOR NON-METAL RESTORATIONS: CHEMICAL COMPOSITION, PROPERTIES, AND INDICATIONS

S.I. Gazhva, A.I. Teterin, E.I. Smirnova\*

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

E-mail: smirnova.kat@gmail.com

### Аннотация

Технологическое развитие стоматологической индустрии, в частности в отрасли керамических материалов, включает изготовление безметалловых реставраций, сделанных из цельнокерамических материалов. По сравнению с металлокерамическими системами у цельной керамики есть ряд неоспоримых преимуществ: превосходные эстетические качества, биологическая совместимость, химическая инертность, низкая теплопроводность, оптимальные механические характеристики. Безметалловые материалы могут быть использованы для изготовления одиночных реставраций различного дизайна, например виниров, коронок, керамических вкладок типа inlay, onlay; в частности, из литий-дисиликатной керамики изготавливаются мостовидные конструкции; протезирование с опорой на имплантаты или в областях с наибольшей жевательной нагрузкой осуществляется с помощью материалов на основе полимерной матрицы. Высокие требования к эстетике ортопедических реставраций определяют квалифицированное развитие материалов из цельной керамики, способных заменить металлокерамические системы.

**Ключевые слова:** керамические материалы, цирконий, CAD/CAM, стеклокерамика, свойства, полимерная керамика.

### Abstract

Technological development in the dental industry, particularly in the field of ceramic materials, includes the production of metal-free restorations made of all-ceramic materials. All-ceramic materials have a number of advantages over metal-ceramic systems such as: excellent esthetic properties, biocompatibility, chemical inertness, low thermal conductivity and optimal mechanical properties. Metal-free all-ceramic materials can be used for all kinds of single-tooth restorations of various design: such as veneers, inlays, onlays, crowns and posts; lithium disilicate ceramic can be used for 3-unit bridges; ceramic materials with resin matrix inside are especially suitable for crowns over the implants or for tooth restorations in zones with high masticatory pressure. High esthetic expectations in prosthodontic restorations dictate qualitative development of all-ceramic materials which can replace porcelain-fused-to-metal systems.

**Key words:** ceramic materials, zirconia, CAD/CAM, glass-ceramics, properties, resin-matrix ceramic.

*Ссылка для цитирования: Гажва С.И., Тетерин А.И., Смирнова Е.И. Керамические материалы для безметалловых реставраций: химическое строение, свойства, показания к применению. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 109–114.*

Длительное время керамические материалы определялись как смесь металлов и неметаллов, состоящая из оксидов, нитридов, карбидов и силикатов. Стоматологическая керамика ранее преимущественно состояла из силикатов (диоксида кремния) или кремнезема [1].

Данная статья освещает недавно представленную систему классификации керамических материалов, основанную на их химическом строении, и показания к применению. Цель публикации — помочь стоматологам лучше ориентироваться в выборе безметалловых материалов для достижения наилучших результатов в своей ежедневной практике.

Растущая популярность поликристаллических материалов, не имеющих в составе кремния, и появление гибридной керамики обусловили необходимость новой классификационной системы. В соответствии с ней керамические и керамикоподобные материалы могут быть разделены на следующие группы:

1) керамика на основе стекловидной матрицы (стеклокерамика);

2) поликристаллическая керамика;

3) гибридная керамика на основе полимерной матрицы [2].

Стеклокерамика — это неорганический материал со стеклокристаллической структурой, а поликристаллическая керамика в своем составе имеет только кристаллическую матрицу без стекловидных частиц. Основой гибридной керамики является полимерная матрица, включающая преимущественно неорганические тугоплавкие соединения. Различные микрочастицы, включенные в химическую структуру материала, влияют на способность керамики подвергаться травлению кислотами для достижения прочной адгезивной фиксации [3].

### Керамика на основе стекловидной матрицы

К этой группе относятся полевошпатная керамика, синтетическая стеклокерамика, инфильтрированная стеклокерамика [2].

Полевошпатная керамика — это традиционный вид стоматологической керамики. В ее состав входят сероватый

кристаллический минерал — полевои шпат, добываемый в горах и очищенный от примесей, в виде чистейшего порошка; кварц или диоксид кремния (55–65%), который придает полупрозрачность керамическим реставрациям и является матрицей; оксид алюминия (20–25%) для упрочнения структуры; каолин (4%), связывающий микрочастицы в кристаллической решетке [4].

Полевошпатные блоки CAD/CAM торговой марки VITABLOCKS (VITA Zahnfabrik) со средней зернистостью 4 мкм и прочностью на изгиб 154 МПа наиболее часто используются в стоматологической практике. Первая керамическая вкладка из материала VITA Mark I была изготовлена в 1985 г., а в 1991 г. появился однотонный материал с улучшенной химической структурой и физическими свойствами — VITA Mark II. Чтобы имитировать натуральные оптические свойства зубов, VITA выпускает следующие поколения: VITABLOCKS TriLuxe (2003) и TriLuxe forte (2007). TriLuxe включает три слоя, а TriLuxe forte — четыре слоя различной прозрачности от цервикальной зоны до режущего края, что особенно подходит для изготовления виниров, частичных и полных коронок во фронтальном отделе. Дальнейшее развитие цветопередачи материала реализовано в VITABLOCKS RealLife (2010) — это многоцветная полевошпатная керамика с различной интенсивностью оттенков и 3D-эффектом [3, 5].

Так называемая синтетическая стеклокерамика была изобретена, чтобы уменьшить расход натурального невозполнимого сырья. В строении материала преобладает кристаллическая основа, что снижает риск образования трещин и сколов и улучшает механические свойства керамики [6].

Микроструктура стеклокерамики состоит из дисперсной кристаллической фазы (кристаллов), окруженной полупрозрачной стекловидной субстанцией (матрицей). Матрица обладает такими свойствами стекла, как полупрозрачность, хрупкость и нелинейная линия перелома. Кристаллическая фаза обеспечивает цветовую адаптацию материала к твердым тканям зуба за счет своей непрозрачности (опаковости) и рассеивания света; кристаллы делают керамику более стабильной во время обжига и более устойчивой к нагрузкам в полости рта [5].

Кристаллы искусственно синтезируются методами контролируемой нуклеации (прекристаллизация) и кристаллизации. Размер и распределение кристаллов зависят от состава и обработки стекловидной основы и последующего теплового воздействия. Этот процесс позволяет произвести керамические материалы с такими стандартизированными свойствами, как однородность структуры, контролируемая светопроницаемость и стабильная прочность [4].

Окончательные механические свойства стеклокерамики достигаются: внутренними факторами — размером кристаллов, их количество и форма, распределение в пространстве (гомогенность), тепловое расширение/сжатие в результате взаимодействия стекловидной матрицы и кристаллической фазы; внешними факторами — условия производства керамики, ее эксплуатации в полости рта (влажность (устойчивость к коррозии), колебания pH-среды и температуры, циклические нагрузки и пиковые нагрузки, которые могут быть сверхвысокими в процессе жевания твердой пищи) [1].

К синтетической стеклокерамике относятся литий-дисиликатная керамика, армированный цирконием ли-

тий-силикат, керамика на основе кристаллов фторапатита и лейцита [2].

Стеклокерамика на основе кристаллов лейцита представлена на рынке материалом IPS Empress CAD. Материал состоит из однородно распределенных кристаллов лейцита (35–40%), синтезируемых путем обжига полевого шпата при температуре 1150 °С. Высокое содержание силикатов (60–65%) придает керамике свойства полупрозрачности, флуоресценции (испускание света при УФ-облучении) и опалесценции (рассеивание света). Кристаллы обеспечивают прочность на изгиб 160 МПа и уменьшают возникновение трещин за счет поглощения энергии разрушения. Диаметр кристаллов лейцита ( $\text{KAlSi}_3\text{O}_8$ ) 1–5 мкм [6].

IPS Empress CAD — это монохроматический материал, индивидуализируемый с помощью специальных керамических красителей; IPS Empress CAD Multi — материал с высокой цветовой насыщенностью и опаковостью в цервикальной части и выраженной прозрачностью в области режущего края [1].

Для этой группы материалов лучшим методом обработки поверхности в сравнении с адгезивной фиксацией является протравливание плавиковой кислотой: растворенные кристаллы лейцита происходят быстрее стекловидную матрицу, и поверхность материала под увеличением выглядит как пчелиные соты [3].

Также к лейцит-стеклокерамике относится линейка Paradigm C (2006), выпущенная 3M ESPE.

Литий-дисиликатная керамика представлена материалом IPS e.max CAD. Структура материала состоит из кристаллической фазы (70%), включенной в стекловидную матрицу. Для изготовления керамики используются прозрачные блоки стекловидной массы, содержащие ортосиликат лития. Затем на этапе частичной кристаллизации образуются кристаллы метасиликата лития  $\text{Li}_2\text{SiO}_3$  (40%), встроенные в стекловидную матрицу. Это «промежуточная» кристаллическая фаза, когда заготовки могут быть легко отфрезерованы в САМ-блоки [5]. Прочность на изгиб на данном этапе составляет  $130 \pm 30$  МПа. Готовые реставрации проходят термообработку (850 °С), где происходит формирование кристаллов дисиликата лития. Таким образом, керамика приобретает окончательные эстетические и механические свойства (прочность на изгиб  $360 \pm 60$  МПа) [6].

Армированная цирконием литий-силикатная керамика является стеклокерамическим материалом, разработанным в партнерстве компаний Degudent, VITA и Института исследования силикатов им. Фраунгофера (ISC). Дальнейшие исследования были продолжены только при участии VITA и Dentsply, которые в 2013 г. выпустили материалы Celtra Duo (Dentsply, Degudent) и VITA Suprinity (VITA Zahnfabrik) [6].

Процесс изготовления реставраций из данной группы материалов проходит стадии, схожие с обработкой литий-дисиликатной керамики: расплавленный материал заливается в форму, и заготовка состоит из стекловидной матрицы. Далее следует нуклеация — предварительная температурная подготовка, когда начинаются формирование и рост кристаллов метасиликата лития. На данном этапе материал легко фрезеруется в САМ-блоки. Заключительная фаза кристаллизации проходит при температуре 840 °С и экспозиции 8 минут, когда реставрация принимает окончательный цвет и физические свойства [7].

Кристаллическая фаза на 25% состоит из метасиликата лития ( $\text{Li}_2\text{SiO}_3$ ) и на 11% — из дисиликата лития ( $\text{Li}_2\text{Si}_2\text{O}_5$ ). На финальных этапах изготовления оксид циркония играет роль кристаллообразующего агента, но остается равномерно распределенным в стекловидной матрице [1].

Высокое содержание кремния (55–65%), включение в состав лития (15–21%) и оксида циркония (8–12%) придают керамике прочность на изгиб 370–420 МПа. Для сравнения: традиционная CAD-/CAM-стеклокерамика содержит около 1% оксида циркония [1, 7]. Такая структура материала положительно влияет на его оптические свойства: опалесценция, флуоресценция и заявленный производителем «эффект хамелеона» создают эстетику натуральных зубов. Размер кристаллов силиката лития в линейке Celtra (0,5–0,7 мкм) соответствует длине волны дневного света, что имитирует светоотражение естественной эмали зубов и обеспечивает флуоресценцию готовой реставрации [6].

По сравнению с керамикой из дисиликата лития механические свойства VITA Suprinity несоизмеримо выше: устойчивость к образованию микротрещин ( $2,31 \pm 0,17$  МПа), прочность на изгиб ( $443,63 \pm 38,90$  МПа), модуль упругости ( $70,44 \pm 1,97$  ГПа) и твердость ( $6,53 \pm 0,49$  ГПа) [4].

Представителями фторапатитной стеклокерамики являются материалы IPS e.max Ceram и IPS e.max ZirPress (Ivoclar Vivadent). Данные продукты содержат кристаллы фторапатита  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$  различных размеров, хаотично распределенные в стекловидной матрице. Размер кристаллов менее 100 нм в диаметре, 2–5 мкм в длину [8].

IPS e.max Ceram — керамика для послойного нанесения на основе нанофторапатитов в виде порошка, применяется для изготовления виниров и в качестве облицовочного слоя для реставраций из стеклокерамики или оксида циркония [5].

IPS e.max ZirPress — керамические блоки для техники прессования, которые подходят для производства виниров и облицовки циркониевых каркасов и супраструктур методом напрессовывания [1].

Прочность на изгиб материала IPS e.max Ceram значительно меньше, чем у IPS e.max ZirPress. Это связано с большим количеством пор в структуре керамики. Высокое содержание кремния (60%) и низкое содержание алюминия (12%) обуславливают низкий коэффициент прочности на изгиб — 90–110 МПа. Фторапатитная стеклокерамика не может использоваться для изготовления несущего каркаса полноанатомических или протяженных реставраций [6].

В настоящее время развитие отрасли керамики ставит перед собой цель усилить защитные свойства стоматологических материалов. Стеклокерамика на основе флюорофлогопитов имеет схожие с другими представителями группы механические и физические свойства, но дополнительно позиционируется как биосовместимый материал за счет выделения ионов фтора. Прочность на изгиб составляет 120 МПа, показатель твердости по Викерсу ниже по сравнению с полевошпатной, литий-дисиликатной и гибридной керамикой [8].

Инфильтрированная стеклокерамика имеет структуру, которая состоит из взаимопроникающих фаз матрицы и наполнителя, создающих переплетенную микроструктуру. Материал изготавливается методом расплавления, когда суспензия из плотно упакованных керамических

микрочастиц запекается на огнеупорном штампике, или техникой CAD/CAM — порошок керамики прессуется в формы для изготовления блока, которые в дальнейшем фрезеруются в CAM-модуле для изготовления реставраций. При повторном обжиге пористая керамическая матрица инфильтрируется лантановым алюмосиликатным стеклом, что придает материалу прочность [5].

Окончательные механические и оптические свойства керамики зависят от химической структуры пористой матрицы [8].

VITA In-Ceram SPINELL состоит из кристаллов магния и алюминия ( $\text{MgAl}_2\text{O}_4$ ), имеет наименьшую прочность (400 МПа), но наибольшую прозрачность, что показано при изготовлении одиночных коронок во фронтальном отделе [3].

VITA In-Ceram ALUMINA содержит алюминий, что позволило достичь оптимальных показателей прозрачности и прочности (500 МПа). Материал используется для производства одиночных коронок во фронтальном и жевательном отделах, мостовидных конструкций во фронтальном отделе (не более 3 единиц) [4].

VITA In-Ceram ZIRCONIA основан на алюминиевой матрице с включением циркония, максимально прочный (600 МПа) по сравнению с остальными стеклокерамическими материалами. Показаниями к применению материала являются одиночные коронки в жевательном отделе и мостовидные конструкции из 3 единиц вне зависимости от локализации. В показателях прочности на изгиб и трещиностойкости у материалов VITA In-Ceram ZIRCONIA и VITA In-Ceram ALUMINA значимой разницы не обнаружено [6].

В последнее время изготовление инфильтрированной стеклокерамики не оправдано из-за сложности и высокочувствительности производственного процесса, а также возросшей популярности литий-дисиликатной керамики и циркония [5].

### Поликристаллическая керамика

Ключевая характеристика материалов данной группы — мелкозернистая кристаллическая структура без стекловидного компонента. Кристаллы плотно расположены в форме правильной матрицы, что обеспечивает высокую прочность и трещиностойкость; поверхность керамики устойчива к обработке плавиковой кислотой [1].

### Алюминий

К этой группе материалов относятся Procera AllCeram (Nobel Biocare) — первая поликристаллическая керамика, In-Ceram AL (VITA Zahnfabrik) [5].

Оксид алюминия ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) — это минерал природного происхождения (корунд, боксит) с высоким показателем твердости по Моосу (9 баллов). Он используется в инженерии как абразивный материал и субстрат для электроники, в медицине — благодаря свойствам биологической совместимости, низкому трению, износостойкости и устойчивости к коррозии. Оксид алюминия применяется в качестве костнозамещающего материала (изготовление суставных шарниров) и для повышения устойчивости стоматологической керамики (так называемое дисперсионное упрочнение) [1].

Алюминий стоек к гидролизу, по сравнению с другими керамическими материалами обладает низкой теплопроводностью и высокой прочностью на изгиб (> 500 МПа).

Алюминиевые блоки на 99,5% состоят из  $Al_2O_3$ . Вначале они производились частично спеченными для облегчения процесса фрезерования. Усадка, происходящая при последующем спекании материала, легко предсказуема, чем обеспечивается точная посадка реставрации. С тех пор как размалывание материала перестало приводить к изменению его структуры, появилась возможность изменять форму реставрации в уже спеченном состоянии, без необходимости последующего обжига [4].

Модуль упругости (380 ГПа), подвергающий алюминий объемным переломам (фрактурам), и растущий спрос на материалы с улучшенными механическими свойствами (цирконий) привели к снижению производства алюминиевой керамики [5].

### Цирконий

Цирконий – это сверкающий серебристый металл, относительно мягкий и упругий, особенно в чистейшем виде. Наиболее важное соединение – диоксид циркония ( $ZrO_2$ ), оксид по химическому строению и керамика по технологии изготовления. Земная кора состоит из циркония на 0,02%, крупнейшие залежи металла расположены в Бразилии и Южной Африке – в виде бадделита (моноклинный цирконий), высокая концентрация в Австралии и Индии в виде цирконсодержащего песка ( $ZrSiO_4$ ). Металл был обнаружен в 1789 г. немецким химиком Мартином Генрихом Клапротом [9].

Чистый цирконий – это полиморфный материал, который существует в трех кристаллографических состояниях в зависимости от температуры материала. Этот феномен известен как аллотропия: различные структуры имеют одинаковое химическое строение, но отличающееся расположение атомных частиц. При охлаждении расплавленной фазы могут наблюдаться следующие состояния вещества:

- кубическое (с-фаза) при температуре 2370–2680 °С;
- тетрагональное (t-фаза) при температуре 1170–2370 °С;
- моноклинное (m-фаза) при температуре от 1170 °С до комнатной.

Самопроизвольный переход из t-фазы с высокой плотностью материала в более устойчивую m-фазу с низкой плотностью связан с увеличением объема от 3 до 5%. Напряжение, возникшее во время охлаждения внутри модели, приводит к большому количеству микротрещин, ведущих к ранним осложнениям [7].

В далеком 1929 г. Ruff и соавт. предположили, что тетрагональная и кубическая формы циркония могут сохранять стабильность состояния при комнатной температуре в составе смеси с другими оксидами. Большое количество кислородсодержащих соединений было предложено в качестве стабилизаторов циркония:  $MgO$ ,  $CaO$ ,  $CeO_2$ ,  $Al_2O_3$ ,  $Y_2O_3$ . Они использовались для снижения температуры фазы трансформации и предотвращения раскола циркония [9].

Позднее, в 1975 г., Hannink и соавт. рассмотрели переход из t-фазы в m-фазу для усиления трещиностойкости материалов на основе частично стабилизированного циркония [10], а в 1976 г. Claussen и Steeb объяснили этот механизм как «направленное поглощение микротрещин». Реставрация со стабильным t-цирконием становится объектом приложения внешних сил в случае температурного или стресса растяжения, перегрузки у пациентов с парافункцией или контакта с водой при низких температурах

(низкотемпературная деградация). Это является причиной сколов. Кристаллы оксида циркония переходят от тетрагональной формы к моноклинной, что сопровождается значительным увеличением объема и появлением трещин. Так как это расширение происходит в ограниченном объеме материала, создается компрессионный стресс на поверхности разлома, что затрудняет его дальнейшее распространение и предотвращает скол реставрации. Этот феномен получил название «усиливающая фаза трансформации» (LTD) [11].

Поскольку ранее явление «расширение натяжения» существовало только для стали, оксид циркония стал носить название «керамическая сталь» [1].

Lughi и Sergio в своей обзорной статье описали главные факторы усталости циркония. Это вид стабилизатора, его структура, размер частиц и остаточный стресс. Подходящим стабилизатором является оксид иттрия  $Y_2O_3$  в содержании 3,5–8,0%. Теоретически плотность материала должна быть более 99% с размером зерна менее 0,3 мкм и незначительными моноклинными включениями, а остаточный стресс растяжения – менее 300 МПа [12].

Существуют различные виды циркониевых материалов, отличающихся структурой зерна, но только три из них используются в стоматологии: частично стабилизированный цирконий (PSZ); композит, укрепленный цирконием (ZTC), а именно алюминий (ZTA); тетрагональный поликристаллический цирконий (TZP) [4].

Частично стабилизированный цирконий (PSZ) – это двухфазный материал, содержащий t-фазу, осажденную в кубической матрице и стабилизированную магнием. Существует только один доступный продукт  $MgO$ -PSZ на стоматологическом рынке, подходящий для машинной обработки. Это Denzir-M (Dentronic AB, Skellefte, Sweden) [5].

Композит, укрепленный цирконием (ZTC), содержит матрицу с высокоэластичной t-фазой; наиболее часто используемый металл матрицы – алюминий. Поэтому материал известен как алюминий, укрепленный цирконием (ZTA). Данный вид керамики применяют для изготовления медицинских протезов [6].

Тетрагональный поликристаллический цирконий (TZP) – цельный материал, состоящий из t-фазы. Форма, стабилизированная иттрием (Y-TZP), востребована для производства ортодонтических керамических брекетов, эндодонтических штифтов и ортопедических конструкций. PSZ и ZTC являются двухфазными материалами, а материал TZP состоит из одной фазы [3].

Циркониевые блоки для технологии CAD/CAM могут использоваться как в полуспеченном (пресинтеризованном), так и в полностью спеченном (синтеризованном) состоянии. Для лучшего качества реставрации можно применять пресинтеризованные меловидные блоки («зеленая фаза») с пористой микроструктурой (50% для IPS e.max ZirCAD), чтобы облегчить процесс фрезерования, уменьшить время работы и продлить срок службы фрез. После фрезерования в CAM-системе увеличенные в объеме коронки проходят синтеризацию при температуре 1350–1500 °С, усадку на 20–25% и процесс уплотнения материала (> 99%). Таким образом достигаются окончательные свойства керамики [7].

Циркониевые блоки для CAM-системы могут быть получены от производителя уже синтеризованными (изостатический прессованный HIP-цирконий, или



«белые блоки»). Этот материал уже обладает окончательной прочностью и гомогенностью структуры. Нет необходимости проводить обжиг после фрезерования. Он имеет высочайшую прочность на изгиб по сравнению с несколькими видами пресинтерлизованного циркония. Но при работе с материалом увеличиваются время работы и износ фрез. После фрезерования алмазными борами поверхность HIP-циркония имеет достаточно царапин и дефектов, что отрицательно сказывается на прочности и долговечности керамики [7].

Материалы на основе циркония среди всех керамик имеют высочайшую прочность на изгиб (более 900 МПа), устойчивость к образованию микротрещин (6–15 МПа·м) и твердость по Викерсу (1200–1350 HV), теплопроводность менее 2 Вт/мК, термостойчивость ( $T = 400–500\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) [4].

### Гибридная керамика

В последние несколько лет на стоматологическом рынке появилась новинка – гибридная керамика, состоящая из органической матрицы и керамических микрочастиц [5].

Эти материалы могут быть включены в классификацию стоматологической керамики, поскольку Американская стоматологическая ассоциация кода стоматологических процедур и номенклатуры определяет термин «керамика» как «прессованные, спеченные, полированные или фрезерованные материалы, содержащие преимущественно неорганические огнеупорные смеси, включая фарфор, стекло, керамику и стеклокерамику». Предыдущая версия кода (2012) определяла фарфор/керамику как «неметаллические, неорганические, не содержащие полимер смеси, изготовленные при высоких температурах (600 °C и выше), затем прессованные, полированные или фрезерованные, включая фарфор, стекло и стеклокерамику», поэтому группа гибридных материалов не входила в классификацию [2, 13]. К ним относится линейка Lava Ultimate (3M ESPE), продаваемая на рынке как полимерная нанокерамика (RNC) [6].

Материал состоит из нанокерамических частиц (нанометров и нанокластеров), заключенных в плотно упакованную полимерную матрицу. Lava Ultimate содержит несколько видов нанометров: нанометры кремния (20 нм в диаметре) и нанометры циркония (4–11 нм в диаметре). Из них синтезируются частицы нанокластеров. Наноразмер частиц позволяет включить в полимерную матрицу большой объем керамического наполнителя (около 80% всей массы). Нанометры и нанокластеры обрабатываются связующим агентом силаном для образования химических связей между керамическими частицами и полимерной матрицей. Материал изготавливается несколько часов при специальном температурном режиме. В итоге синтезируется высокопрочная керамика, которую не нужно повторно обжигать после фрезерования [4].

Особая структура и технология производства позволили получить материал с большей прочностью на изгиб (200 МПа), износостойкостью и устойчивостью к образованию микротрещин по сравнению с композитами, лучшей полируемостью и оптическими свойствами, что обусловлено наличием наночастиц. Благодаря полимерной матрице керамика устойчива к сколам, поглощает ударные нагрузки, не обладает хрупкостью. Но, несмотря на высокое содержание керамических частиц, материал

не рекомендуется для изготовления коронок; допустимы керамические вкладки типа onlay, inlay и виниры [7].

Полимер-инфильтрированная керамическая сеть – новый вид керамики, состоящий из нескольких взаимопроницающих фаз веществ [5].

VITA Enamic (VITA) включает две трехмерные структуры (сети), взаимопроницающие друг в друга, – основная мелкодисперсная полевошпатная сеть (75% объема) укреплена полимерной сетью, включающей метакрилат (25% объема). Керамические блоки производятся в несколько этапов: сначала порошок керамики прессуется и синтезируется для достижения пористой керамической структуры, которую затем заполняют связующим агентом и термополимеризуют. Сети объединяются химическими связями, создавая полимерную сеть [5].

Чтобы воспроизвести натуральный оттенок цвета, в 2017 г. VITA выпускает линейку VITA Enamic multiColor – блоки, состоящие из шести высокодетализированных цветовых слоев от пришеечной области до режущего края [1]. Прочность на изгиб данных двухфазных материалов достигает 150–160 МПа, что значительно выше показателей пористой (< 30 МПа) и полимерной керамики (135 МПа) [4, 13]. Повышенная устойчивость гибридной керамики в сравнении с отдельными компонентами объясняется армирующим механизмом полимерной сети по отношению к основной керамической фазе.

Показатели модуля упругости (30,14 ГПа), твердости (2,59 ГПа) и устойчивости к образованию микротрещин (1,72 МПа·м<sup>0,5</sup>) максимально приближены к данным естественных тканей зуба. Из-за высокого содержания наполнителя (73,1% массы) у материала VITA Enamic наиболее высокое значение твердости по Викерсу – 189 HV; его износостойкость сравнима с натуральной эмалью. Перечисленные свойства и возможность фрезерования материала на небольшую толщину могут быть использованы для лечения пациентов с эрозиями, когда осуществлять препарирование зубов нежелательно [4].

Еще один вид керамики, относящийся к «гибкой нанокерамике», – CERASMART (GC). Материал состоит из относительно маленьких и равномерно распределенных частиц алюмосиликата бария, встроенных в полимерную матрицу. Прочность на изгиб (242 МПа) значительно выше, в то время как модуль изгиба (10,0 ГПа) и твердость по Викерсу (64,1 HV) уступают показателям Lava Ultimate (170,5 МПа / 14,5 ГПа / 97,9 HV) и VITA Enamic (140,7 МПа / 28,5 ГПа / 189,8 HV). Модуль упругости ( $3,07 \pm 0,45$  МПа) наиболее высокий, а твердость маргинального края ( $60 \pm 16$  мкм) – наиболее низкая по сравнению с гибридной керамикой других линеек [4].

Данные материалы обладают значением модуля эластичности, схожим с дентином, и модулем упругости, превышающим показатели полевошпатной керамики и стеклокерамики, а это означает, что значительный стресс может быть поглощен структурой без деформации и скола [10].

Поэтому гибридная керамика рекомендована для изготовления коронок с опорой на имплантаты, где отсутствует связочное соединение зуба, играющее роль амортизатора [6].

Время фрезерования в САМ-модуле уменьшено, что увеличивает срок службы фрез. Нет необходимости повторного обжига или кристаллизации после фрезерования, финальный блеск и гладкость реставрации достигаются полировкой поверхности материала. Гибридная керамика

устойчива к износу и бережно относится к естественным зубам-антагонистам. Реставрации можно легко починить в полости рта, хотя материалы характеризуются как не-скальываемые [5].

### Клинические показания

Полевошпатная и лейцит-армированная керамика из-за низкой прочности на изгиб показаны для изготовления одиночных реставраций, например виниров, частичных коронок, керамических вкладок типа onlay, inlay. Литий-силикатная керамика, армированная цирконием, может использоваться в производстве коронок с опорой на имплантаты, а литий-дисиликатная керамика рекомендуется для изготовления не только одиночных реставраций, но и гибридных абатментов, коронок с опорой на них, мостовидных конструкций до 3 единиц (до вторых премоляров включительно) [5, 14, 15].

Благодаря полимерной матрице, низкой прочности на изгиб и высокой упругости гибридная керамика используется для производства одиночных конструкций — виниров, керамических вкладок (Lava Ultimate), коронок в жевательном, фронтальном отделах и с опорой на имплантаты (VITA Enamic, CERASMART) [6].

Плотно синтеризованный алюминий высокой чистоты используется для изготовления основных элементов конических и телескопических коронок в переднем и боковом отделах, мостовидных конструкций во фронтальном отделе не более чем с одним понтиком [1].

Цирконий, стабилизированный иттрием, показан для производства коронок в переднем и боковом отделах, абатментов, коронок с опорой на имплантаты, основы для телескопических коронок, мостовидных конструкций до 3 единиц, консольных мостовидных конструкций с минимум 2 абатментами и максимум 1 понтиком, не превышающим толщину 1 премоляра; адгезивных мостовидных конструкций в переднем отделе и большепролетных конструкций с опорой на мультиспиральные (до 14 единиц); изогнутых мостовидных конструкций с максимум 4 понтиками в переднем отделе и 3 понтиками (DC-Zircon), расположенными через один между опорными абатментами в боковом отделе. Некоторые виды циркония (Lava Plus High Translucency Zirconia, 3M ESPE) показаны для клинических ситуаций с ограниченным межжюклизонным пространством, когда необходимо провести препарирование зуба (минимальная толщина окклюзионных бугров 0,5 мм) [5].

### Заключение

Несмотря на широкий спектр показаний керамических материалов, существует ряд ограничений, которые необходимо учитывать.

Цельнокерамические реставрации не рекомендованы пациентам с низкими клиническими коронками, поддесневым препарированием (критично для адгезивной фиксации), неадекватным уровнем гигиены, с диагностированным чрезмерным жевательным давлением (бруксизм).

Будущее керамических реставраций весьма перспективно. Дальнейшее развитие химического состава, внутренней структуры, размера частиц, стремящегося к размеру «нано», совершенствующие протоколы машинного производства и лабораторных процессов — все это приведет к появлению новых материалов, удовлетворяю-

щих всем эстетическим, механическим и биологическим требованиям.

### Литература

1. Гажва С.И., Тетерин А.И., Косян Д.Ф. Минимально инвазивный подход к протезированию дефектов твердых тканей зубов // *Научный послы высшей школы — реальные достижения практического здравоохранения.* — 2018. — С. 402–405. [Gazhva S.I., Teterin A.I., Kosyan D.F. Minimally invasive approach to dental prosthetics of hard tissue deficiency // *A scientific impulse of higher school — actual achievements of practical healthcare.* — 2018. — P. 402–405. In Russian].
2. American Dental Association. CDT: Code on dental procedures and nomenclature. URL: <http://www.ada.org/en/publications/cdt/>.
3. Bajraktarova-Valjakova E., Grozdanov A., Guguvcevski L. et al. Acid etching as surface treatment method for luting of glass-ceramic restorations, part I: Acids, application protocol and etching effectiveness // *Open Access Maced J Med Sci.* — 2018. — V. 6. — № 3. — P. 568–573.
4. Эльканов А.А., Брагин А.Е., Брагин Е.А. Определение вязкости разрушения керамических материалов, используемых для изготовления несъемных конструкций зубных протезов // *Современные проблемы науки и образования.* — 2017. — № 4. — С. 93. [Elkanov A.A., Bragin A.E., Bragin E.A. The definition of fracture toughness of ceramic materials, used in fixed dental prostheses production // *Contemporary problems of science and education.* — 2017. — № 4. — P. 93. In Russian].
5. Giordano R., McLaren E.A. Ceramics overview: classification by microstructure and processing methods // *Compend Contin Educ Dent.* — 2010. — V. 31. — № 9. — P. 682–688.
6. Denry I., Holloway J.A. Ceramics for dental applications: a review // *Materials.* — 2010. — V. 3. — № 1. — P. 351–368.
7. Bajraktarova-Valjakova E., De Munck J., Yoshihara K. et al. Micro-morphological changes of various CAD-CAM blocks after different surface treatments // *47th Meeting of CED-IADR, Antalya, Turkey.* — 2015. — Abstr. 0576.
8. Leung B.T., Tsoi J.K., Matinlinna J.P. et al. Comparison of mechanical properties of three machinable ceramics with an experimental fluorophlogopite glass ceramic // *J Prosthet Dent.* — 2015. — V. 114. — № 3. — P. 440–446.
9. Ruff O., Ebert F. Refractory ceramics: I. The forms of zirconium dioxide // *Z Anorg Allg Chem.* — 1929. — V. 180. — № 1. — P. 19–41.
10. Hannink R.H.J., Kelly P.M., Muddle B.C. Transformation toughening in zirconia-containing ceramics // *J Am Ceram Soc.* — 2000. — V. 83. — № 3. — P. 461–487.
11. Claussen N., Steeb J. Toughening of ceramic composites by oriented nucleation of microcracks // *J Am Ceram Soc.* — 1976. — V. 59. — № 9–10. — P. 457–458.
12. Lugh V., Sergio V. Low temperature degradation-aging-of zirconia: a critical review of the relevant aspects in dentistry // *Dent Mater.* — 2010. — V. 26. — P. 807–820.
13. Gul H., Khan M., Khan A.S. Bioceramics: types and clinical applications // *Handbook of Ionic Substituted Hydroxyapatites.* — Woodhead Publishing, 2020. — P. 53–83.
14. Ghayebloo M., Alizadeh P., Melo R.M. Fabrication of ZrO<sub>2</sub>-Bearing lithium-silicate glass-ceramics by pressureless sintering and spark plasma sintering // *J Mech Behav Biomed Mater.* — 2020. — V. 105. — P. 103709.
15. Vickers N.J. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? // *Curr Biol.* — 2017. — V. 27. — № 14. — P. R713–R715.

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ВЗГЛЯД НА ИСТОРИЮ ОРГАНИЗАЦИИ И РАЗВИТИЯ ПЕРВОЙ В СССР КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ

**В.Г. Баринов**

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

## A RETROSPECTIVE VIEW AT THE HISTORY OF FOUNDATION AND MANAGEMENT OF THE FIRST CLINICAL LABORATORY FOR EXPRESS DIAGNOSTICS IN THE USSR

**V.G. Barinov**

Central Clinical Hospital with Out-Patient Unit of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

**E-mail:** barinov37@mail.ru

*Ссылка для цитирования: Баринов В.Г. Ретроспективный взгляд на историю организации и развития первой в СССР клинической лаборатории экспресс-диагностики. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 115–120.*

Медицинская наука в России начала XX века знаменательна работами величайших ученых в области экспериментальных открытий, таких как С.С. Брюхоненко (1890–1960) – разработал метод искусственного кровообращения и сконструировал первый в мире аппарат искусственного кровообращения; В.П. Демихова (1916–1998) – родоначальник мировой трансплантологии; С.С. Юдина (1891–1954) – автор спинномозговой анестезии, переливания трупной крови, и многих других выдающихся ученых. Среди этой плеяды великих экспериментаторов был и гениальный ученый, автор современной врачебной науки – реаниматологии и новой медицинской нозологической единицы «постреанимационная болезнь», патофизиолог, академик Владимир Александрович Неговский (1909–2003).

Следует отметить, что работы наших больших ученых вызывали огромное уважение у зарубежных специалистов мировой медицины и довольно быстро находили свое применение в практическом здравоохранении. В то же время в нашей стране эти важные экспериментальные открытия внедрялись в практическое здравоохранение с огромным трудом, что отражалось на общем развитии здравоохранения. Это стало особенно заметно в конце 1950–60-х гг., когда отечественное здравоохранение стало отставать по многим видам медицинской помощи от мировых стандартов. В этой связи особого внимания заслуживает роль В.А. Неговского в истории развития и становления отделений реаниматологии и интенсивной терапии (ОРИТ). Это также предопределило необходимость организации лабораторной экспресс-диагностики (ЛЭД).

Всю свою научную деятельность, начиная с 1933 г., В.А. Неговский посвятил изучению общих закономерностей умирания и восстановления жизненных функций организма, разработке и внедрению в широкую клиническую практику патогенетически обоснованного комплексного метода оживления и терапии терминальных состояний, включая агонию и клиническую смерть.



**Академик РАН В.А. Неговский**

В 1934 г. в Институте переливания крови научным руководителем В.А. Неговского был профессор С.С. Брюхоненко. Первые исследования В.А. Неговского по применению искусственного кровообращения показали, что идеи С.С. Брюхоненко базируются на технической стороне вопроса и мало что дают для понимания физиологии процессов, связанных со смертью и оживлением. Тогда молодой ученый начинает работать в собственном направлении, собирая вокруг себя группу единомышленников. В 1936 г. при Институте нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко под руководством В.А. Неговского создается первая в мире лаборатория по проблеме восстановления жизненных процессов при явлениях, сходных со смертью, научным направлением которой становится экспериментальная физиология оживления организма. За пять лет учеными лаборатории был накоплен огромный практический материал, заложены основы нового научного направления в медицине – реаниматологии. О гениальных способностях молодого ученого говорит и тот факт, что он за два года защитил подряд две диссертации: в 1942 г. кандидатскую диссертацию, в которой показал значение раннего восстановления бульбарных центров для успешного оживления организма (эти исследования послужили стартом для разработки первых моделей отечественных аппаратов для проведения искусственного дыхания – респираторов); в докторской диссертации, защищенной в 1943 г., В.А. Неговский изложил основные

положения патофизиологии терминальных состояний и принципы комплексного метода оживления организма, получившего в дальнейшем клиническое применение. Научный опыт, накопленный в экспериментальных условиях, В.А. Неговский проверил и подтвердил в 1944 г. на фронтах Великой Отечественной войны. Десятки бойцов, находившихся в состоянии агонии или клинической смерти, были возвращены к жизни. В послевоенные годы В.А. Неговский продолжил свои научные опыты по разработке и обоснованию новых принципов диагностики умирающего организма. Им была проделана огромная фундаментальная работа по систематизации современного опыта хирургии, кардиологии, биохимии, физиологии высшей нервной деятельности. В 1945 г. была опубликована монография «Опыт терапии состояния агонии и клинической смерти в войсковом районе».

Полученная известность и признание его авторитета позволили В.А. Неговскому в 1948 г. на базе хирургической клиники им. А.Н. Бакулева создать небольшую лабораторию, которая через два года стала самостоятельным научным учреждением — Научно-исследовательской лабораторией общей реаниматологии АМН СССР. Однако, несмотря на широкое признание экспериментальных исследований как в СССР, так и за рубежом, процессы внедрения научных разработок В.А. Неговского в лечебно-профилактические учреждения страны продвигались с большим трудом.

С 1952 г. под руководством В.А. Неговского регулярно проводились всесоюзные и международные конференции, симпозиумы по актуальным проблемам реаниматологии.

Огромный авторитет В.А. Неговского и его призывы к практическому использованию полученных научных результатов послужили основанием для Министерства здравоохранения СССР (МЗ СССР) издать в 1952 г. первую инструкцию «О внедрении в лечебную практику методов восстановления жизненных функций организма, находящегося в состоянии агонии или клинической смерти». Затем эта инструкция дорабатывалась и переиздавалась в 1955 и 1959 гг.

В 1954 г. В.А. Неговский опубликовал монографию «Патофизиология и терапия агонии и клинической смерти», а в 1960 г. — «Оживление организма и искусственная гипотермия». Обе работы вызвали огромный интерес не только в нашей стране, но и в мире. Они были переведены и опубликованы в разных странах, в том числе в США, Англии, Испании и Голландии. В 1954 г. в родильном доме № 13 (в настоящее время Городская больница № 8 города Москвы) В.А. Неговский организовал лабораторию экспериментальной физиологии по оживлению организма и лечению терминальных состояний беременных женщин и рожениц. В 1958 г. МЗ СССР разослало инструктивное письмо об организации в клиниках специальных подразделений реанимации. В это же время начали создаваться мобильные бригады реанимации, оснащенные аппаратурой для поддержания дыхания, переливания крови, дефибриляции сердца. В 1961 г. на Международном конгрессе травматологов в г. Будапеште, подводя многолетний итог результатов собственных исследований, а также используя научные данные отечественных и зарубежных авторов, В.А. Неговский сделал заявление о возникновении новой медицинской науки — реаниматологии.

В 1964 г. научные идеи В.А. Неговского были подхвачены энтузиастами практического здравоохранения

в Московской городской больнице им. С.П. Боткина: при содействии московских властей была организована выездная реанимационная бригада скорой помощи, а в 53-й больнице скорой помощи (в настоящее время ГКБ № 53) при содействии главного врача С.Г. Ринкевич и главного специалиста лабораторной службы города Москвы, кандидата медицинских наук Б.С. Каплан были организованы палата интенсивной терапии и преобразована клиническая лаборатория экспресс-диагностики, организация которой была поручена В.Г. Баринову.

В дальнейшем В.А. Неговский с коллегами А.М. Гурвич и Е.С. Золотокрылиной обобщили накопленный опыт клинических и экспериментальных исследований во всемирно известной монографии «Постреанимационная болезнь» (1979, 1987), которая была переведена на английский язык. В своей монографии авторы выделяют 5 стадий течения клинической картины постреанимационной болезни, в диагностике которых наряду с измеряемыми физическими параметрами (АД, ЧСС, ЭКГ, температура тела) достаточно убедительно показывают необходимость исследования лабораторных показателей:  $PvO_2$ ,  $PaO_2$  и  $SaO_2$ ,  $CaO_2$  и  $CvO_2$ , гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, глюкозы, продуктов деградации фибриногена, растворимых комплексов фибрин-мономеров и др.

В 1985 г. В.А. Неговский на основе Научно-исследовательской лаборатории общей реаниматологии АМН СССР создал НИИ общей реаниматологии РАМН.

Следует отметить, что в то же время ведущими медицинскими институтами и больницами Москвы проводились фундаментальные научные разработки в разных областях медицины с применением современных, вновь разработанных лабораторных методов, которые способствовали внедрению новых технологий лечения крайне тяжелых больных. Так, в 1959 г. Е.И. Чазов в Институте терапии АМН СССР организовал один из первых в международной практике блок интенсивного наблюдения за больными с инфарктом миокарда и специальную службу догоспитальной врачебной скорой помощи, где на основании клинических и лабораторных данных изучали действие тромболитического препарата стрептокиназа, безопасность которого он испытал на себе. В 1960 г. Е.И. Чазов начал применять этот препарат для лечения инфаркта миокарда, а в 1974 г. первым применил его интракоронарное введение. Эти исследования невозможно было бы провести без одновременного лабораторного исследования системы гемостаза. В 1969 г. Е.И. Чазову была вручена Государственная премия СССР за разработку и внедрение в практику системы лечения больных инфарктом миокарда, включавшей догоспитальную помощь, создание первых в стране блоков интенсивного наблюдения, новых схем терапии. В 1961 г. в Российском научном центре хирургии им. академика Б.В. Петровского (РНЦХ РАМН) для обеспечения проведения сложнейших хирургических операций была организована лаборатория экспресс-диагностики.

В 1971 г. выходит монография главного хирурга городской больницы № 53 К.С. Симоняна «Перитонит», в которой представлено фазовое развитие этого тяжелейшего хирургического заболевания — реактивная, токсическая и терминальная фазы. При построении диагноза автор особое внимание уделил лабораторным методам.

Позднее, в 1980 г., ученик К.С. Симоняна В.Г. Баринов совместно с математиками клинического сектора

НИИ биологических испытаний химических соединений (В.П. Карп) и лабораторией биометрической кибернетики НИИСП им. Н.В. Склифосовского (П.И. Лазарев, С.Е. Волис), применив различные математические методы и средства современной в то время вычислительной техники (ЕС-1010), получили сочетания (конstellации) простейших лабораторных показателей, характерных для каждой из клинических фаз перитонита. Фактически это были первые лабораторные алгоритмы, позволяющие объективно оценивать метаболические нарушения, характерные для определенной фазы перитонита, проводить своевременные коррекционные медицинские мероприятия при токсических и терминальных состояниях, позволившие значительно уменьшить летальность.

При проведении реаниматологических мероприятий и интенсивной терапии важное место занимает вопрос переливания крови. В 1975 г. К.С. Симонян, К.П. Гутионтова и Е.Г. Цуринова опубликовали совместную монографию «Посмертная кровь в аспекте трансфузиологии», где значительное внимание уделяют клиническим и биохимическим лабораторным показателям, а также новым лабораторным методам исследования системы гемостаза.

Таким образом, научные разработки В.А. Неговского и его последователей определили не только высокую практическую значимость лабораторных методов в экспериментальных исследованиях, но и необходимость их внедрения в практическую систему здравоохранения при организации отделений реанимации и интенсивной терапии.

Накопленный в научно-исследовательских институтах и больницах города Москвы практический опыт, появление все большего числа сторонников позволили В.А. Неговскому активнее выступать за организацию отделений реанимации и палат интенсивной терапии в крупных городских больницах. В 1966 г. В.А. Неговский и его сотрудники издали фундаментальную монографию «Основы реаниматологии», в которой, обобщая тридцатилетний опыт работы возглавляемой им лабораторией экспериментальной физиологии по оживлению организма АМН СССР, отметили значительные успехи в развитии реаниматологии не только в нашей стране, но и за рубежом. В последней главе монографии «Организация и работа центров и выездных бригад» авторы, несмотря на всю очевидность и крайнюю необходимость иметь круглосуточное экстренное лабораторное обеспечение, только вскользь указали, что лаборатория должна размещаться рядом с реанимационным отделением, в одном больничном корпусе, не уделив особого внимания организационным вопросам. На первый взгляд, этот факт удивительный. Однако изучение приказов МЗ СССР от 14.04.1966 № 287 «О мерах по дальнейшему развитию анестезиологии и реаниматологии в СССР» и от 19.08.1969 № 605 «Об улучшении анестезиолого-реанимационной службы в стране» показывает, что чиновники Минздрава были еще не готовы в полной мере осмыслить всю важность включения в работу ОРИТ клинической лабораторной экспресс-диагностики. Совершенствование анестезиологической службы было несколько односторонним — акцент сделан на усилении ее деятельности путем выпуска специальных положений об анестезиологическом отделении, написания подробных инструкций по использованию ингаляционных наркотических средств закиси азота и трилена в практике родовспоможения. Казалось бы, чиновники Минздрава

СССР начинали понимать значение комплексного развития реанимационной и анестезиологической службы, так как в том же приказе № 605 впервые предлагалось включить в штат отделения анестезиологии и реанимации лаборантов с высшим образованием и лаборанта со средним образованием. При этом в приказе было определено, что лаборатория выполняет исследования только для больных реанимационных и операционных отделений. Не указывалось, как и какими средствами должны выполняться изложенные в приказе рекомендации. Создавалось впечатление, что МЗ СССР, готовя этот приказ, руководствовалось не целями и задачами реанимационных и операционных отделений в борьбе за жизнь пациента, а скорее формальным подходом к внедрению научных разработок В.А. Неговского. Из приведенных приказов видно, что чиновники МЗ СССР не представляли, как вообще таким штатом лабораторных специалистов можно организовать круглосуточное полноценное лабораторное обеспечение наиболее тяжелой группы больных и что делать с отяжелевшими больными в других отделениях больницы, как можно обеспечить современным лабораторным оборудованием небольшие разрозненные отделения реанимации и операционные и, наконец, во сколько это обойдется в финансовом выражении.



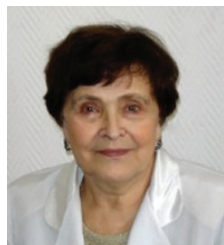
Это обстоятельство можно объяснить значительным отставанием практического советского здравоохранения от мировых научных разработок в области лабораторных исследований и непрофессиональным отношением

МЗ СССР к лабораториям лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). Достаточно сказать, что в конце 1960-х гг. отношение к лабораторной службе носило фактически второстепенный характер, ее называли «лабораторное дело». Само такое название было неопределенное и как бы свидетельствовало о непричастности к практической медицине. Специалист с высшим образованием, работающий в лаборатории, назывался «врач-лаборант», что также придавало некую неопределенность. В большинстве практических лабораторий ЛПУ работали врачи различных медицинских специальностей (рентгенологи, терапевты, хирурги, физиотерапевты), а также немедицинских специальностей (биологи, биохимики и др.). Перечень лабораторных исследований был крайне ограничен, методики их исследования находились на исключительно низком уровне. Методы исследования одних и тех же лабораторных показателей в разных больницах были неравноценны. В лабораториях использовалась многозоровая стеклянная посуда. Химические реактивы готовились вручную сотрудниками лабораторий. Приготовление реактивов, лабораторные исследования проводились на деревянных столах. В рабочих помещениях стояли шкафы, где за стеклянными дверцами, в открытом доступе хранился годовой запас реактивов, в том числе и особо опасных. Кислоты и щелочи доставлялись в огромных стеклянных бутылках, погруженные в плетеные корзины. Главным измерительным прибором при проведении биохимических исследований был фотоэлектроколориметр, а при проведении микроскопических исследований биоматериала — микроскоп.

териала использовались монокулярный микроскоп и клавишный счетчик. Часть лабораторного оборудования изготовлялась самостоятельно. При этом каждая лаборатория изобретала свой собственный контроль качества, что проводило к резким отличиям однотипных лабораторных показателей в разных лабораториях. Заинтересованность врачей-лаборантов во внедрении новых методов лабораторной диагностики была крайне низкой, отсутствовала научно-исследовательская работа по унификации и стандартизации лабораторных методов исследований, что препятствовало развитию автоматизации и механизации лабораторных процессов. Большинство методов исследования проводилось по нескольку часов, а результаты многих лабораторных данных выдавались лечащему врачу в лучшем случае на следующий день. В лабораториях отсутствовали приборы для исследования кислотно-щелочного состояния, электролитов, газов крови и других показателей, крайне необходимых для оказания медицинской помощи больным реанимационных и интенсивных отделений.

Такое состояние практических лабораторий ЛПУ вызывало взаимное непонимание врачей-лаборантов и врачей-клиницистов, часто доходившее до поиска виновного в постановке неверного диагноза и/или проведении ответственных медицинских мероприятий. Неудивительно, что длительное время ни в одном приказе или постановлении МЗ СССР, где говорилось о совершенствовании работы реанимационных бригад или палат интенсивной терапии, даже вскользь не упоминалась лабораторная служба.

Следует отметить, что лабораторное сообщество врачей-лаборантов активно обращало внимание организаторов здравоохранения на столь отсталое состояние лабораторной службы страны. Наконец в 1968 г. Минздрав СССР выпустил приказ от 20.01.1968 № 63 «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию лабораторной клинико-диагностической службы СССР». В этом приказе впервые была отмечена диагностическая важ-



**Профессор,  
д.м.н. В.Т. Морозова**

ность лабораторных исследований, а также признаны серьезные недостатки в организации лабораторной службы в лечебно-профилактических учреждениях. Основная инициатива в подготовке этого приказа принадлежала заслуженному деятелю науки Российской Федерации, профессору кафедры клинической лабораторной диагностики РМАНПО, доктору медицинских наук В.Т. Морозовой.

Будучи в течение 20 лет главным специалистом по лабораторной службе Минздрава СССР, она объединила всех главных специалистов клинической лабораторной диагностики, преподавателей кафедр клинической лабораторной диагностики и председателей филиалов научных обществ союзных республик, что позволило усилить лабораторную службу страны. Впервые на кафедре были созданы циклы повышения квалификации для главных специалистов клинической лабораторной диагностики. С именем профессора В.Т. Морозовой связано становление клинической лабораторной диагностики как самостоятельной специальности. Большую помощь в этом благородном труде оказал ей главный редактор журнала «Клиническая лаборатор-



**Член-корреспондент  
РАЕН, профессор,  
д.м.н. В.В. Меньшиков**

ная диагностика», руководитель межклинической гормональной лаборатории Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН В.В. Меньшиков.

К сожалению, из приказов МЗ СССР того периода, несмотря на титанические усилия медицинской общест-венности, видно, что отечественное здравоохранение разительно отставало от мировой медицины.

Наконец в середине 1960-х гг. руководство страны стало понимать серьезную озабоченность медицинского сообщества в плане значительного отставания советского здравоохранения от мировых стандартов. Однако было ясно, что поднять советское здравоохранение в короткие сроки невозможно. Также стало понятно, что организовать полноценную реанимационную службу, даже в крупных ЛПУ страны, включая организацию клинической лаборатории экспресс-диагностики, невозможно. Поэтому Правительство СССР приняло решение создать 4-е Главное управление при МЗ СССР, которое должно было, опираясь на мировые достижения, обеспечить медицинскую помощью сотрудников высших государственных и партийных органов, а также прикрепленный контингент работников высших государственных органов законодательной, исполнительной и судебной власти СССР, иных государственных органов и организаций и членов их семей, деятелей науки, искусства и проч. Предполагалось, что на модели созданного управления будут разработаны дальнейшие пути совершенствования советского здравоохранения в целом.



**Академик РАН,  
профессор, д.м.н.  
Е.И. Чазов**

В 1967 г. начальником 4-го Главного управления МЗ СССР (в настоящее время Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации) был назначен академик Е.И. Чазов. Выполняя личное поручение генерального секретаря ЦК КПСС Л.И. Брежнева, академик Е.И. Чазов создал концепцию принципиально новой системы, которая вобрала все лучшее, что было в мировой науке и практике.

Предполагалось, что на модели созданного управления будут разработаны дальнейшие пути совершенствования советского здравоохранения. Но, так как существующая тогда бюрократическая система МЗ СССР не была готова к коренным преобразованиям, в дальнейшем эти планы были реализованы только в создании подобных 4-х Главных управлений в союзных республиках.

Согласно концепции Е.И. Чазова, в системе 4-го Главного управления МЗ СССР были построены новые больницы, поликлиники и санатории, среди них Центральная клиническая больница (в настоящее время ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, далее — ЦКБ). Для организации и руководства лечебными учреждениями были приглашены видные ученые, внесшие значительный вклад в развитие здравоохра-

нения страны, академики В.С. Гасилин, А.П. Голиков, Г.А. Рябов, В.Г. Смагин и др. Для консультации больных приглашались лучшие медицинские светила ведущих научных институтов, которые в значительной степени оказывали влияние на развитие отделений ЦКБ, в том числе продвигали развитие лабораторной экспресс-диагностики.

К концу 1975 г. флагманом 4-го Главного управления при МЗ СССР стала Центральная клиническая больница, которая превратилась в крупный медицинский многопрофильный центр на 1470 коек. В главном корпусе больницы были сосредоточены отделения реанимации и анестезиологии, отделение интенсивной кардиологии, блок интенсивной неврологии, отделение гемодиализа, послеоперационное отделение. Оставалось организовать новое клиническое подразделение — лабораторию экспресс-диагностики, которая соответствовала бы концепции организации полноценного медицинского комплекса мероприятий по восстановлению и поддержанию витальных функций организма больных реанимационных, интенсивных отделений и urgentных больных других отделений больницы.

В марте 1976 г. для организации в ЦКБ первой в СССР современной клинической лаборатории экспресс-диагностики неотложных состояний на должность заведующего был приглашен В.Г. Баринов, уже обладавший опытом организации клинической лаборатории экспресс-диагностики в Московской больнице скорой помощи № 53, а также опытом работы во Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), где в 1974–1975 гг. работал в качестве советника по клинической лабораторной диагностике.



**Член-корреспондент РАЕ,  
профессор, д.м.н.  
В.Г. Баринов**

В апреле 1976 г. В.Г. Баринов представил свою концепцию организации современной полноценной лаборатории экспресс-диагностики, которая получила одобрение медицинского совета ЦКБ (председатель — академик Е.И. Чазов).

Согласно представленной концепции, в начале 1976 г. в главном корпусе ЦКБ, где были сосредоточены интенсивные отделения, было выделено помещение для лаборатории экспресс-диагностики. Был определен осо-

бый статус работы лаборатории, а именно обеспечение экстренного круглосуточного лабораторного обследования больных с острыми нарушениями функций жизненно важных органов с целью оценки тяжести их состояния, своевременной коррекции метаболических и гемостазиологических нарушений; оценка эффективности лечебных мероприятий, проводимых всем пациентам ЦКБ. При этом наряду с первостепенным обслуживанием больных реанимационных и интенсивных отделений планировалось обследование больных, поступающих в приемное отделение по неотложным показаниям, а также urgentных больных других отделений. Особое внимание уделялось круглосуточному обследованию и лечению первых лиц государства.

Для выполнения поставленной задачи был определен штат лаборатории, который был сформирован из ставок лабораторных специалистов интенсивных отделений, а также приемных отделений главного и инфекционного корпусов ЦКБ. Для полноценного круглосуточного дежурства двух врачей и 3–4 лаборантов штат лаборатории был доукомплектован за счет неиспользуемых ставок больницы. В лаборатории были организованы два отделения: клиничко-биохимическое и отделение исследования гемостаза.

С учетом требований диагностики различных неотложных медицинских состояний больных был четко определен современный диагностический набор лабораторных экспресс-тестов. Особое внимание было уделено исследованию кислотно-щелочного состояния, газов крови, электролитов, осмолярности, а также исследованиям системы гемостаза. Поставлена на новый высокий уровень диагностика инфаркта миокарда за счет введения исследований кардиомаркеров на современном высокотехнологичном оборудовании. Важное внимание было уделено микробиологическим исследованиям биологического материала.

С развитием новых медицинских направлений ЦКБ совершенствовалась и структура ЛЭД. В 1989 г. в новом акушерско-гинекологическом корпусе больницы была организована лабораторная группа экспресс-диагностики для обеспечения работы оперативного блока, родовых блоков, послеродовых палат, включая палаты совместного пребывания «мать и дитя», и палат для новорожденных с отделением реанимации.

В 1994 г. в ЦКБ впервые была проведена операция аортокоронарного шунтирования с применением искусственного кровообращения. Сотрудники лаборатории экспресс-диагностики начали осуществлять лабораторное сопровождение кардиохирургических операций. В 2001 г. с открытием операционно-реанимационного корпуса, где была развернута на новых площадях ЛЭД, организован участок лабораторного обеспечения операций аортокоронарного шунтирования непосредственно в операционном блоке.

Таким образом, в настоящее время ЛЭД развернута в операционно-реанимационном и акушерско-гинекологическом корпусах ЦКБ. Все подразделения лаборатории оснащены самым современным, высокотехнологичным оборудованием, внедрены в практику современные методы диагностики неотложных состояний в соответствии с нормативной документацией и законодательными актами. Следует отметить, что первые годы работы ЛЭД требовали постоянного телефонного или личного контакта врачей лаборатории с клиническими врачами, а также участия заведующего ЛЭД во врачебных консилиумах и консультациях, что способствовало коллегиальному принятию решений в трудных диагностических случаях. Не все новые лабораторные методы нашли быстрое понимание у клинических врачей. Особые трудности в трактовке результатов анализов вызывали методы исследования системы гемостаза. Неоценимую поддержку в продвижении исследования системы гемостаза в клиническую практику оказали главный терапевт Медицинского центра Управления делами Президента РФ, академик РАН и РАМН А.И. Воробьев и консультант управления по заболеваниям системы гемостаза, член-корреспондент РАМН З.С. Баркаган.



**Академик РАН и РАМН,  
профессор, д.м.н.  
А.И. Воробьев**

В настоящее время лаборатория в круглосуточном режиме 7 дней в неделю в кратчайшие сроки выполняет широкий спектр исследований:

- развернутый клинический анализ крови (24 гематологических параметра, включая морфологию клеток крови);
- биохимическое исследование крови;
- исследование системы гемостаза;
- исследование кислотно-щелочного состояния;
- химико-микроскопическое исследование биологических жидкостей (спинномозговой жидкости, экссудатов и транссудатов и др.);
- иммунохимическое исследование крови (тропонин, миоглобин,  $\beta$ -ХГЧ);
- определение группы крови, резус-принадлежности, антиэритроцитарных антител;
- диагностика сепсиса и системного воспаления (гемокультивирование, прокальцитонин, С-реактивный белок и др.) и другие важные исследования.

В повседневную практику работы были внедрены вакуумные системы для взятия проб крови с использованием штрих-кодирования, что позволило фактически полностью исключить случайные ошибки на преаналитическом этапе лабораторного исследования, значительно сократить время выполнения анализа.

Со временем за счет современных, полностью автоматизированных лабораторных приборов и современных технологий проведения лабораторных исследований в значительной степени возросла степень компьютеризации и автоматизации лаборатории, что позволило разработать и внедрить в практику лабораторную информационную систему (ЛИС). Готовые результаты лабораторных исследований стали передаваться в режиме реального времени в медицинскую информационную систему (МИС), а также стали выдаваться заключения результатов исследования системы гемостаза.

Проводимые мероприятия по совершенствованию работы ЛЭД позволили повысить производительность труда, оптимизировать и автоматизировать все процессы лабораторных исследований, значительно сократить штат сотрудников лаборатории. Так, в 1976 г. штат лаборатории составлял 67 сотрудников, в 2010 г. – 47, из них врачей – 15, лаборантов – 27. В 2020 г. штат лаборатории составил 29 сотрудников, из них врачей – 9, лаборантов – 20.

При этом общее количество лабораторных исследований увеличилось по сравнению с 1980 г. (574 444) практически в два раза в 2020 г. (971 944). Лабораторные исследования отличаются высоким качеством, что подтверждается соответствующими сертификатами участия ЛЭД в Федеральной системе внешней оценки качества (ФСВОК), международных системах внешней оценки качества Randox International Quality Assessment Scheme (RIQAS), External Quality Assurance Services (EQAS). Все это вместе способствовало повышению качества и возможностей медицинского обслуживания пациентов ЦКБ.

Современный уровень организации и оснащённости лаборатории экспресс-диагностики, несомненно высокий уровень квалификации персонала лаборатории содействовали активному внедрению новейших медицинских технологий в соответствии с российскими и мировыми стандартами, что обеспечило качественное проведение реанимационных мероприятий и интенсивной терапии, проведение сложнейших хирургических операций (включая операции на сердце с искусственным кровообращением), тромболитической, антикоагулянтной терапии, позволило контролировать экстракорпоральные методы лечения, активно бороться с тромботическими, геморрагическими осложнениями, активно участвовать в диагностике и лечении тромбоэмболии легочной артерии, ДВС-синдрома, сепсиса, а также выполнять другие лечебные высокотехнологические медицинские мероприятия.

Многолетнее сотрудничество лабораторной службы с клиническими отделениями ЦКБ и кафедрами ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации позволило обобщить накопленный опыт в различных научных трудах в российских и зарубежных изданиях. На материалах исследований, проведенных в ЛЭД, было защищено 17 диссертаций по различным клиническим специальностям, опубликовано около 200 научных работ в различных журналах и материалах конференций. Изданы учебные пособия, методические рекомендации, получен патент.

Сегодня лаборатория экспресс-диагностики в составе Лабораторной службы «ЦКБ с поликлиникой» также является учебной базой для подготовки студентов ФГБПОУ «Медицинский колледж» Управления делами Президента РФ по специальности «Лабораторная диагностика», ординаторов и аспирантов ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ по специальности «Клиническая лабораторная диагностика».

За организацию первой в СССР и России современной клинической лаборатории экспресс-диагностики и активное участие во врачебных консилиумах и консультациях в 1998 г. заведующему лабораторией экспресс-диагностики профессору В.Г. Баринову Указом Президента РФ было присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Ретроспективный взгляд на историю организации и развития лабораторной диагностики неотложных состояний в многопрофильной больнице показал правильность выбранного пути. Научное предвидение Владимира Александровича Неговского организовать в крупных многофункциональных больницах реанимационные отделения и палаты интенсивной терапии было не только реализовано в Центральной клинической больнице с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, но и получило широкое полноценное динамическое развитие в нашей стране. При этом важно отметить, что экспериментальное открытие В.А. Неговским новой медицинской науки – реаниматологии, новой медицинской нозологической единицы «постреанимационная болезнь» дало жизнь тесно связанной с его открытием медицинской лабораторной экспресс-диагностике при неотложных состояниях.